

氏名	荒井國三 あらいくにぞう
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第304号
学位授与の日付	昭和59年9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	<i>Aspergillus terreus</i> の代謝産物の構造と生合成に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 井上博之 教授 藤田栄一 教授 田端 守

論文内容の要旨

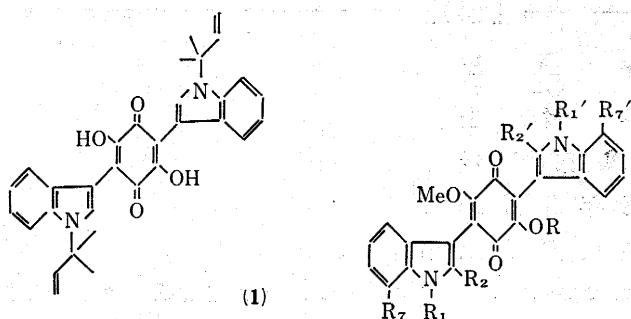
山本らは *Aspergillus terreus* IFO 6123 株から indolyl benzoquinone 骨格を持つ asterriquinone (以下 AQ と略す) (1) を単離し、強い抗腫瘍活性を持つことを明らかにした。著者は IFO 6123 株における (1) の生成量を高めるため培養条件などについて検討するとともに、さらに強力な抗腫瘍活性を持つ AQ 系化合物の出現を期待して *Aspergillus terreus* に属する多数の株 (IFO 4100, 5445, 6123, 6346, 7078 var. *africanus* 8835 および ATCC 12238) を入手し、その代謝産物について検索を行った。この間、特に *Aspergillus terreus* IFO 4100, 6123, 6346 および var. *africanus* 8835 株からは多くの新化合物を単離したのでこれらの代謝産物の構造ならびに生合成について検討し次の知見を得た。

1) IFO 8835 株から11種(2~12), IFO 6123 株から2種(13, 14) の新代謝産物を単離しそれらの構造を UV, IR, NMR スペクトルデータの解析および H_2O_2 酸化分解などの化学反応により明らかにした。これらはイソプレン側鎖の置換数および置換位置の異なる一群の AQ 同族体であったが、いずれもキノン部の2個の OH 基は OCH_3 基 (14では1個だけは $OCOCH_3$ 基) に置換されていた。

2) AQ は強い抗腫瘍活性を示すが、上記の AQ の OH 基が OCH_3 基に置換された類縁体は、いずれも特に抗腫瘍活性は示さなかった。また AQ のイソプレン側鎖を飽和すると活性が著しく低下するという知見も得ていた。そこで今回得られた AQ 類においても脱メチル化して OH 体にすれば強い活性が期待できると考え、側鎖に影響を与えずに脱メチル化することを試みた。この脱メチル化反応はいずれの場合にも副反応を伴ったが、KOH を用いた場合、最も良い収率 (85~60%) で目的物が得られた。そこで抗腫瘍活性試験の試料はこの方法で調製した。酸性試薬 (HCl, HBr, HI) を用いた場合はイソプレン側鎖部において副反応が起き易く目的の脱メチル体の収率は低下する。

これらの副反応は、(1) 3,3-dimethylallyl 基への水和 (2) 3,3-dimethylallyl 基とインドール核窒素との間の環化 (3) インドール核窒素に置換する 1,1-dimethylallyl 基のインドール核2位への転位反応 (4) インドール核窒素に置換するイソプレン側鎖の脱離などである。

3) 無細胞系における生合成実験の結果から、AQ 類のベンゾキノン骨格は indole pyruvic acid 2分



Positions of prenyl groups in asterriquinones			Positions of prenyl groups in asterriquinones			
R=Me	AQ-A1 (2)	R ₁ , R ₁ '	—	AQ-B3 (8)	R ₁	—
	AQ-A2 (3)	R ₂ , R ₇ , R ₇ '	—	AQ-B4 (9)	R ₂ , R ₂ '	—
	AQ-A3 (4)	R ₁ , R ₂ '	—	AQ-C1 (10)	R ₂	—
	AQ-A4 (5)	R ₂ , R ₂ '	R ₇	AQ-C2 (11)	—	R ₇
	AQ-B1 (6)	R ₂	R ₇ '	AQ-D (12)	—	—
	AQ-B2 (7)	R ₂	R ₇	AQ-F (13)	—	R ₂ , R ₂ '
R=COMe				AQ-E (14)	—	R ₂ , R ₂ '

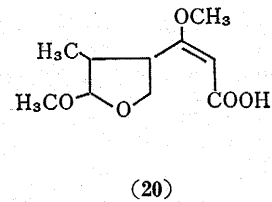
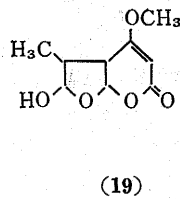
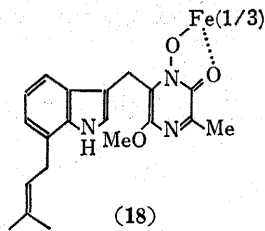
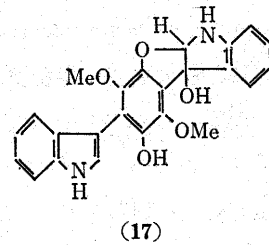
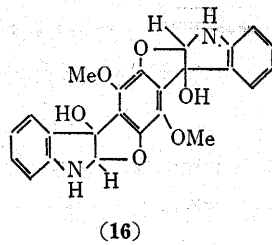
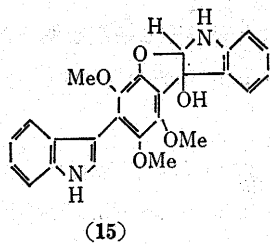
子が1位-3'位間および1'位-3位間で縮合して形成されること、さらにプレニル基はベンゾキノンの水酸基がメチル化された後インドール核に段階的に導入されることを推定した。

4) IFO 8835 株からは上記の色素類のほか、AQ-A1 と AQ-C1 のキノール体と AQ-A1, AQ-C1, AQ-C2 に対応するキノール体がさらにメチル化をうけた代謝産物、および AQ-D のキノール部とインドール核がエーテル結合して新たに環を作った代謝産物 (15, 16, 17) など計 8 種類の化合物のほか、nicotinic acid, anthranilic acid, 3,4,5-trimethoxyanthranilic acid methyl ester がアミド結合した化合物が単離された。これらの構造をスペクトルの解析、化学的分解反応および合成により明らかにした。

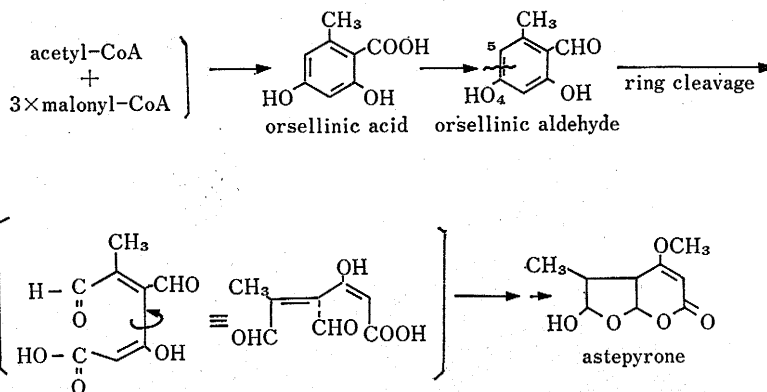
5) AQ の生成量を増す目的で生産株の IFO 6123 の培養条件を検討中、tryptophan を加えた Czapek-Dox 培地で振盪培養した場合、AQ の代りに tryptophan 由来の dioxopiperazine 化合物の鉄錯体；astechrome (18) が生成することを認め、これを単離し構造を明らかにした。

6) IFO 4100 株からは含窒素代謝産物は単離されなかったが、新しい骨格の furo [2.3-b] pyran 構造を持つ astepyrone (19)、その類縁化合物(20)および(3R,4R)-3,4-dihydro-4,8-dihydroxy-6,7-dimethyl-3-methylisocoumarin の 3 種類の新代謝産物を単離し構造を明らかにした。

7) Astepyrone (19) がポリケタイド由来の代謝産物であることを ¹⁴C および ¹³C 標識の CH₃COOH の投与実験結果より明らかにし、さらに [¹⁴C] orsellinic acid その他の投与実験により(19)は orsellinic



acid が 4 位と 5 位の間で解裂した後再閉環して生合成された代謝産物であることを明らかにした。



論文審査の結果の要旨

本論文は *Aspergillus terreus* IFO 8835, IFO 6123, IFO 4100 の asterriquinone (prenyldiindolylbenzoquinone) 類を中心とする特異な代謝産物の研究である。

著者は *A. terreus* IFO 8835, IFO 6123 の 2 種の株から asterroquinone (AQ) 群に属しキノン環にメトキシ基をもった新キノン 13 種を単離し構造を明らかにした。

遊離水酸基をもつ AQ は強い抗腫瘍活性をもつことが知られているので上記新キノン類から抗腫瘍活性物質を得る目的で著者は次に効率的な脱メチル化反応の検討を行い目的を達すると共にその際起る種々の副反応の実態についても明らかにした。

また生合成実験により上記 AQ 類が indole pyruvic acid 2 分子から生成すること、プレニル化はキノン環水酸基のメチル化後に起ることを明らかにした。

IFO 8835 株からは上記色素以外に対応するキノール体 8 種と nicotinic acid, anthranilic acid, 3,4,5-trimethoxy anthranilic acid methyl ester がアミド結合した物質などを単離し構造を明らかにした。

また IFO 6123 株の培養条件を検討中に AQ 類のかわりに tryptophan 由来の dioxopiperazine 化合物の鉄錯体を単離し構造を明らかにした。

最後に IFO 4100 株からは furo [2,3b] pyran 構造をもつ astepyrone および類縁体, isocoumarin 誘導体を単離し構造を明らかにした。また生合成実験により astepyrone が orsellinic acid 由来のポリケタイド系物質であることを明らかにした。

以上の研究は天然物化学に興味ある新知見を加えるものであって薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。

さらに昭和59年9月5日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果優秀と認定した。