

氏 名	熊 田 芳 樹 くま だ よし き
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	論 農 博 第 784 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 月 23 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	Studies on the New Metabolite, Dehydrocaffeic Acid Dilactone, Produced by a Mushroom (担子菌の生産する新代謝産物デヒドロジコーヒー酸ジラクトンに 関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 山 田 秀 明 教 授 枅 倉 辰 六 郎 教 授 深 海 浩

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、担子菌を対象としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) の阻害剤のスクリーニングを行い、*Inonotus* sp. K-1410 の培養液より光学活性な新しい化合物をえ、の化合物の構造、生合成機構及び生物活性について検討した結果をまとめたものである。

この化合物はラセミ混合物として生産されるが、セファデックス LH-20 のクロマトグラフィーによって光学活性な対掌体として分離し、それらの平面構造を2, 6-ビス-(3', 4'-ジヒドロキシフェニル)-3, 7-ジオキサビシクロ-[3, 3, 0]-オクタ-4, 8-ジオンと決定した。これは新化合物であり、その構造からデヒドロジコーヒー酸ジラクトン (DDCAD) と命名した。DDCAD の有する4個の不斉炭素の絶対構造をX線回折法によって解析し、DDCAD 分子内の4個の不斉炭素のすべてが (+)- 体ではSの配置を、(-)- 体ではRの配置をもつことを明確にした。

DDCAD の生合成については、コーヒー酸が前駆体であることを確認し、さらにコーヒー酸からDDCADを合成する反応を触媒する酵素を、生産菌の菌体から単離した。本酵素の諸性質を詳細に追究し、本酵素が銅を含む金属酵素であって、反応には酸素が必要であること、 $^{18}\text{O}_2$ を用いた反応で ^{18}O がDDCADに取り込まれないこと、さらにo-ジフェノール及びモノフェノールをも酸化することなどから、o-ジフェノールオキシダーゼであることを明確にした。

DDCAD は COMT のほかに、サイクリック AMP ホスホジエステラーゼやドーパデカルボキシラーゼをも阻害し、また自然発症高血圧ラットに対して血圧降下作用を示すことを明らかにした。さらに約20種類のDDCAD 類縁化合物を合成し、酵素阻害活性と構造との関連について考察した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

カテコールアミンは、脳や心臓血管などの神経系器官で重要な役割を演じており、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) はこのカテコールアミンをメチル化する不活化酵素の1つである。この

酵素の阻害剤は、カテコールアミンの不活化を抑制し、したがってカテコールアミンの減少によって生ずる疾患の治療に有効であることが期待される。

著者は、310株の担子菌を用いて COMT の阻害剤のスクリーニングを行い、*Inonotus* sp. K-1410 の培養液より新しい化合物をえることに成功し、その平面構造を 2, 6-ビス-(3', 4'-ジヒドロキシフェニル)-3, 7-ジオキサビシクロ-[3, 3, 0]-オクタン-4, 8-ジオンと決定した。この化合物をその構造からデヒドロジコヒー酸ジラクトン (DDCAD) と命名している。DDCAD はラセミ混合物として生産されるが、セファデックス LH-20 を用いるクロマトグラフィーによって光学活性な対掌体として分離した。さらに絶対構造を X 線回折法によって解析し、4 個存在する不斉炭素はすべて (+)-体では S の配置を、(-)-体では R の配置をとることを明確にした。

ついで DDCAD の生合成については、 ^{14}C -コヒー酸を用いてコヒー酸が前駆体であることを確認したのち、コヒー酸から DDCAD を合成する反応を触媒する酵素を生産菌の菌体から精製して、その諸性質を明らかにした。とくに本酵素が銅を含む重金属酵素であって $^{18}\text{O}_2$ を用いる実験や基質特異性の実験から、*o*-ジフェノールオキシダーゼであることを明確にしたが、このことは大へん興味深いことである。

さらに著者は、DDCAD が COMT のほかに、サイクリック AMP ホスホジエステラーゼやドーパデカルボキシラーゼをも阻害し、自然発症高血圧ラットに対して血圧降下作用を示すなどの興味ある現象を見いだしており、また約 20 種類の DDCAD の類縁化合物を化学合成して、酵素阻害の活性と構造の相関関係について考察を加えている。

以上のように本論文は、微生物による生理活性化合物の生産研究に重要な新知見を加えたものであり、応用微生物学、微生物化学に貢献するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。