

氏 名	う え 植 村 い っ べ い
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	農 博 第 1242 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	農 学 研 究 科 応 用 生 命 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	宿主特異的毒素 AK-toxin および関連化合物の化学合成

論文調査委員 (主 査) 教 授 池 田 篤 治 教 授 坂 田 完 三 教 授 桑 原 保 正

論 文 内 容 の 要 旨

AK-toxin は、ナシ黒斑病菌 *Alternaria alternata* Japanese pear pathotype によって生産・分泌される宿主特異的毒素であり、日本ナシの中でも、二十世紀など黒斑病罹病性品種にのみ特異的に毒性を発現する。本毒素の作用により、感受性品種の細胞では電解質が漏出し、細胞膜の陥入が引き起こされる。しかし、これら初期の生理的变化から、組織の壊死や菌の受容化に至る過程については、いまだ解明されていない。毒素の作用機構解明が進行しない理由は、天然からの AK-toxin の調製が、微量のため極めて困難であり、充分量のサンプルを随時入手できないことにあった。

本論文では、有機化学的手法を用いて、実用量の AK-toxin を供給し得る調製法を確立することを目的とし、合成研究を行なった。まず、AK-toxin の分子構造中で、毒素活性の発現に必須な構造因子である、(8*R*, 9*S*) 型絶対配置を高立体選択的に構築する手法を確立した。次にこの中間体をもとに、AK-toxin の不斉全合成を達成した。さらに、AK-toxin の分子構造を種々改変した類似化合物(アナログ)を合成し、構造活性相関研究を行なうことで、受容体との相互作用に関わる構造要因を明らかにした。本論文の主な内容は以下に示す通りである。

1. AK-toxin が毒素活性を発現するためには、分子構造中の 2-methylglycidol 部分における絶対配置を、(8*R*, 9*S*) とすることが必須である。そこで、この絶対配置を有する中間体をまず調製し、次いでこの中間体に種々の部分構造を導入する合成法をとることが、全合成のみならず、アナログへの合成展開を容易にする上でも重要だと考えられた。本研究ではこのような中間体として、1 位に置換基を持つ 2-methylglycidol 誘導体を想定し、これを 3-methyl-2-buten-1-ol から、Sharpless の不斉エポキシ化を鍵反応として立体選択的に合成する手法を確立した。これにより、目的とする絶対配置を有する中間体が、安価な原料から収率 50% (3 工程)、99% 以上の鏡像体過剰率で調製できることとなった。この中間体は、化学的に安定であり、大量合成が容易であるという利点も併せ持つことから、極めて実用性に富む光学活性化合物であった。今後、同様の 2-methylglycidol 骨格を持つ生理活性物質の合成研究に広く適用されることが考えられる。

2. 2-Methylglycidol 誘導体をもとに、AK-toxin I および II の不斉全合成を達成した。その際、均一系パラジウム触媒を用いた反応を適用することで、既存の合成法では困難とされてきた、(*E*, *Z*, *E*) 型共役トリエン構造の導入に成功した。特に、近年開発された 1,1-dibromoolefin の幾何選択的加水素分解反応を適用することによって、100% の幾何選択性で 4*Z* 結合を導入することに成功した。また、これに続く Stille 反応においては、高い収率と幾何選択性が得られ、目的とする共役トリエンを効率的に構築することができた。Fmoc 法を適用して *N*-acetylphenylalanine 部分を導入し、官能基変換および保護基の除去を経て、AK-toxin I および II を、総収率 10% (12 工程) で合成した。本合成経路により、光学的に純粋な AK-toxin を、数百ミリグラム以上の規模で容易に調製できることが可能となった。

3. 以上の合成手法を応用して種々の AK-toxin アナログを合成し、ナシ葉から調製したリーフディスクに対する毒素活性を測定した。これにより、分子構造の改変が活性に与える影響を種々検討し、受容体による毒素認識に寄与する構造要因を明らかにすることができた。中でも、アミノ酸部分については、活性の発現にとって *N*-アセチル基が必須であること、

および、側鎖に適度な嵩高さを要することが示された。また、エポキシド部分については、シクロプロパン環への変更によって活性が消失したことから、その必須性が明らかにされた。この事実は、エポキシドがナシ組織内で求電子剤として作用し、受容体との間で共有結合を形成することを示唆していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ナシ黒斑病菌が宿主特異的毒素 AK-toxin を分泌し、二十世紀など、宿主となるナシ品種に対する感染を成立させていることは広く知られている。しかし、その詳細な作用機構に関しては現在も不明な点が多い。その一因は、天然からの AK-toxin の調製が、微量のため極めて困難であり、必要量の毒素を適宜供給し得る調製法が長く望まれていた。本論文はこの点を解決するため、有機化学的手法により、効率的な AK-toxin の調製法を確立することを、第一の目的とした。また、AK-toxin 類似化合物を用いた構造活性相関研究を通じ、本毒素の受容体との相互作用を分子レベルで解明することを目指したものである。その評価すべき点は以下の通りである。

1. 毒素活性の発現に必須な (8*R*, 9*S*) 型絶対配置を有する 2-methylglycidol 誘導体を、安価な出発物質から、効率的かつ高立体選択的に合成する手法を確立した。この誘導体は、調製が容易であるだけでなく化学的にも安定であるという利点を合わせ持つ合成中間体であることが示された。同様の glycidol 骨格を有する生理活性天然物質が他にも存在することから、AK-toxin のみならず、広く天然有機化合物の合成研究に適用できると考えられる点で意義深い結果であるといえる。
2. 上記の 2-methylglycidol を基に、AK-toxin の不斉全合成を達成した。特に、これまで合成が困難とされてきた共役トリエン構造を、近年発展が著しい、遷移金属触媒を用いた反応を巧みに適用することによって、幾何選択的に構築することに成功した。本論文で確立した合成方法は、一連の操作で数百ミリグラム以上の AK-toxin を調製することができる点で、既存の合成法を凌ぐ実用性を有しているといえる。
3. 上記の合成手法に基づき、種々の類似化合物を合成し、構造活性相関研究を行った。その結果、N-アセチル基とエポキシドの両構造因子が、毒素と受容体との相互作用において重要な役割を果たしていることを明らかにした。

以上のように本論文は、実用量の AK-toxin を供給することを可能にしたと共に、受容体による毒素認識にとって必須な構造因子を明らかにしたものであり、植物病理学、天然物化学、および有機合成化学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、平成14年2月14日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。