The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	イオノフォア活性試験法の開発とテルペノイド系イオノフォア活性物質の合成
Author(s)	大橋, 一慶
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/36405
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【1】

氏名・(本籍)	大橋一慶（おおはしかずよし）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 8631 号
学位授与の日付	平成元年3月24日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**イオノフォア活性試験法の開発とテルペノイド系イオノフォア活性物質の合成**
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 岩田 宙造　教授 冨田 研一　教授 枡井雅一郎

論文内容の要旨

生体膜のイオン透過に直接関与する物質として，イオノフォア（Ionophore）と呼ばれる一群の化合物がある。イオノフォアは，いずれも分子内に多数のヘテロ原子を有し，それが金属イオンを捕捉できるようなコンホメーションをとることが可能で，その金属錯体分子の外側が疎水性基でおおわれ脂溶性となり，脂質生体膜を容易に透過できるという性質を持っている。種々のイオノフォアの中で，イオノフォア抗生物質は，グラム陽性菌に強い抗菌活性を示すほか，tetranactinは殺虫剤として，またmonensin, lasaloside A, salinomycin などは，鶏の抗コクシジウム剤として実用化されているが，特に，抗生物質において常に問題となっている耐性菌を産生しにくい薬物としても注目されている。

一方，人工的に合成されたイオノフォアとしては，1967年Pedersen によって，予期しない反応副生成物として得られた大環状ポリエーテル化合物（クラウンエーテル）が最初である。それ以後，大環状化合物に関する研究が広範囲に展開され，ホストーゲストの化学という一大分野を形成し，今なおその研究は盛んに行われている。また，ポリエーテルカルボン酸抗生物質monensin, nigericin, lasaloside Aなど，非環状でありながらイオノフォアとしてカチオンの選択的輸送能を持つ一連の化合物の合成研究も盛んに行われている。

そして，現在これらのイオノフォアは，医学・生物学への応用ばかりでなく，液膜系でのカチオンの選択分離・濃縮や溶媒抽出，さらにはイオン選択電極用キャリアーとして分析化学への応用など種々の分野への応用が期待されている。

この様な背景のもと，著者は，われわれの研究室における生物活性物質の探索研究の一環として，まず，イオノフォア活性試験法の開発を行った。すなわち，人工膜を用いた活性試験法として，左右2個の

Pyrex ガラス製の水相（容積３５０㎤）と，中間にそれらと２枚の人工透析膜で隔たった有機相（液膜の厚さ４㎜，容積 2.0㎤）の３相からなる試験装置（W－０７）を開発した。これによって，片方の金属陽イオン（Na^+, K^+, Ca^{2+}）水側から，検体が溶解している中央の液膜を通って，他方の純水側（サンプリング相）に移行したイオン量を，経時ごとに原子吸光法で定量することにより，検体のイオン輸送能を測定する。

さらに，生体膜を用いた活性試験法としてヒト赤血球膜法を考案した。すなわち大阪成人病センター研究所の協力を得て，ヒト赤血球（核など小器官が無く，大量に均一な細胞が得られる）の浮遊液を調製し，３７℃に保ちながら，放射性同位元素（微量で検出でき，かつ他のイオンとの干渉がみられない）のイオン水溶液を加え，一定時間後，検体溶液を加える。そして，経時ごとにサンプリングし，ヒト赤血球内外への放射性同位元素イオンの流入および流出状態を，ブランク実験と比較しながら調べるイオノフォア活性試験法である。この両試験法について，標準物質（すでにイオン捕捉能の知られているbenzo－15－crown－5やdibenzo－18－crown－6などのクラウンエーテルおよびK－２２１D（Merck）と呼ばれるクリプタンド，またmonensin，valinomycin，A－２３１８７などのイオノフォア抗生物質）を用いた検体で，それら２種のイオノフォア活性試験法の高い実用性を明らかにした。

次に，この２種のイオノフォア活性試験法を，われわれの研究室で単離構造決定した種々の大環状構造を有する天然物質に適用し，*Theonella* 属海綿の産生成分オリゴペプチドラクトン類 theonellapeptolide Ia, Ib, Ic, Id, Ie,およびインドネシア薬用植物*Mcrremia mammosa* Chois. の含有成分である樹脂配糖体merremoside a, b, c, d, f, g, h_1, h_2 や，今回，著者が新たに単離した樹脂配糖体mammoside A, B, H_1, H_2が，３種のイオン（Na^+, K^+, Ca^{2+}）に対してイオノフォア活性を示すとともに，そのイオノフォア活性の発現にはそれらの大環状ラクトン構造が必須であることを明らかにした。

さらに，容易に入手可能な鎖状テルペノイドgeraniolおよびE, E－farnesol を出発原料としてイオノフォア活性の発現が期待される化合物の合成研究を行い，途中，NaH を用いた簡便な新しいラクトン化法を鍵反応として，geraniolよりdimeric lactone diepoxide（GL_2E_2）およびdimeric lactone tetraepoxide（GL_2E_4），また，E, E－farnesolよりmonomeric lactone diepoxide（FL_1E_2）およびdimeric lactone tetraepoxide（FL_2E_4）の合計４種の大環状ラクトンエポキシドを合成した。

次に，得られた４種のラクトンエポキシドに対してイオノフォア活性試験を行ったところ，人工透析膜装置（W－０７）では，GL_2E_4にCa^{2+}輸送能，FL_2E_4にK^+輸送能が観測され，ヒト赤血球を用いた活性試験では，GL_2E_4にK^+，Ca^{2+}輸送能が，またFL_2E_4にはK^+ 輸送能のあることが明かとなった。しかし，これらのラクトンエポキシドはジアステレオマー混合物であるので，HPLCを用いてジアステレオマー分離を行い，それぞれ６種類ずつのジアステレオマーを得ることができた。そして得られた合計１２種類の化合物について，さらにイオノフォア活性試験を行ったところ，それぞれのジアステレオマーによりイオノフォア活性の異なることが明かとなった。

また，分離に成功したラクトンエポキシドのうち，最近，特に注目を集めているCa^{2+}に対してイオ

ン輸送能の観られたGL_2E_4の6種ジアステレオマー（GL_2E_4－1－1，GL_2E_4－1－2，GL_2E_4－1－3，GL_2E_4－2－1，GL_2E_4－2－2，GL_2E_4－2－3）については，X線結晶解析および^1H NMRなどの解析によりその立体配置も判明し，そのイオノフォア活性試験の結果と考え合わせることにより，種々の有用な知見を得ることができた。

論文の審査結果の要旨

イオノフォアは医学・生物学・分析化学など数々の分野への応用が期待され，生物活性物質としても活用されている。本論文では，まず，天然物質や化学合成物質のイオン輸送能を測定するための簡便な人工透析膜装置を考案すると共に，ヒト赤血球膜を用いた活性試験法を開発している。次にそれらを用いて，オリゴペプチドラクトンや，樹脂配糖体ラクトンなど，新しい型の天然イオノフォア活性物質を見い出し，さらに，ゲラニオールやファルネソールなどから，大環状ラクトンエポキシドを合成し，それらのイオノフォア活性発現と，化学構造との相関を明らかにしている。

以上の成果は，薬学博士の学位論文として充分価値あるものと認められる。