The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	生理活性を有するキノン類の合成と生科学的研究
Author(s)	岡本, 加世子
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36918
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【66】

氏名・(本籍)	岡本加世子（おかもと かよこ）
学位の種類	工学博士
学位記番号	第 8879 号
学位授与の日付	平成元年10月26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	**生理活性を有するキノン類の合成と生化学的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 近松 啓明 (副査) 教授 村橋 俊一　教授 畑田 耕一　教授 北川 勲

論文内容の要旨

自然界には生理活性を持つプレニルキノン類が数種存在している。ユビキノン（Q－n)は2，3－dimethoxy－5－methyl－6－multiprenyl－1，4－benzoquinone構造を持つ化合物群で広く生物組織に存在し，ミトコンドリア電子伝達系の一構成成分として生体のエネルギー源となるＡＴＰ産生に関与している。その他ビタミンＫやビタミンＥがプレニルキノン類として知られている。これらのキノン類から代謝経路によって導かれる低分子キノン類も種々の生理作用を有している。そこで著者はキノン類の側鎖における構造活性相関を明らかにする目的で，側鎖二重結合，枝別れメチル基及び末端に種々の官能基と種々長さの直鎖アルキル基を持つ低分子キノン類を合成し，その *in vitro* における活性を測定した。

代謝物関連側鎖を持つ化合物の合成は，ヒドロキノンとアリルアルコールとの縮合，アルデヒドに対するWittig反応，あるいは酸化セレンによるＱ－2やＱ－3の末端メチル基の酸化により行い，それぞれカルボン酸体及びアルコール体を得た。直鎖化合物の合成は，3，4，5－trimethoxytoluene または2，3，5－timethylphenol と側鎖部分のFriedel－Crafts反応で得られるベンゾイル体を原料として用い行った。3，4，5－Trimethoxytoluene のFriedel－Crafts反応で塩化アルミニウム使用量を制限することによって目的とするキノン体中間体である脱メチル体を収量よく得る方法を見いだした。フェノール類のキノンへの酸化はFremy塩が温和な条件下進行し好結果を与えたが，長鎖の化合物についてはサルコミン触媒を用いる接触酸化法で行った。他にジアシル過酸化物の熱分解により生成するアルキルラジカルをキノン核に直接縮合する方法も用いた。

合成した低分子キノン類について *in vitro* での生理作用を検討した。2，3－Dimethoxy－5－methyl－

1，4－benzoquinoneを母核に持つ化合物について，ユビキノン欠損ミトコンドリアのコハク酸及びNADH酸化酵素系の回復活性を調べたところ，コハク酸酸化系の回復活性には側鎖二重結合，枝別れメチル基は必須でなく，側鎖全体の脂溶性が関係することを見いだした。末端官能基及びメチレン鎖の長さを変えることにより得られた数種の化合物がコハク酸酸化酵素系を回復する能力を持っていた。また，二，三のエステル体はNADH酸化能も有していた。リソゾーム膜安定化作用の検討からω－カルボキシ体及びω－ヒドロキシ体に強い膜安定化作用のあるものを見いだした。さらに抗酸化作用の検討からω－ヒドロキシ体がイヌ脳ホモジネートの脂質過酸化反応に対し強い抗酸化作用を持っていることを認めた。中でも6－(10－hydroxy decyl)－2，3－dimethoxy－5－methyl－1，4－benzoquinone(idebenone)について精査し，この化合物が脳ミトコンドリア及びミクロソームの脂質過酸化反応に対し抗酸化剤として働き，脂質過酸化の結果おこるNADH－Cyt c reductase酵素活性低下を抑制することを見いだした。本研究で合成したidebenoneは*in vivo*の薬理試験の結果，脳代謝賦活作用を示し，脳卒中と予防に有用であることが分かった。最後に作用機序について考察を行った。

本品が現在脳卒中及び脳梗塞後遺症治療薬として臨床に用いられることから本研究はキノン系細胞賦活剤の創製に有用な知見を与えるものである。

論文の審査結果の要旨

脂溶性ビタミンとして知られるユビキノン，ビタミンK，ビタミンEなど一群のプレニルキノン類において，これらの生理活性とマルチプレニル側鎖構造との間の活性相関については，系統立てられた研究に乏しく不明な点が多く残されている。

本論文は，先ず上述のキノン類の母核に種々の側鎖を導入することにより多種多様の低分子キノン類を系統的に合成し，ついでそれぞれの化合物について*in vitro*における生理活性を綿密に測定した結果，側鎖構造と生理活性との相関関係について見いだされた新しい知見をまとめたものであり，二部より成る。

第一部では生理活性テストに供するキノン類の合成について述べている。はじめに天然プレニルキノンの生体内代謝中間体であるアルコール，カルボン酸側鎖を持つ低分子キノン類の合成を検討し，特にE－体の二重結合を選択的に導入することができた。つぎに枝別れのない直鎖飽和アルコール，カルボン酸などを側鎖にもつキノン類の合成を行っている。この際，キノン母核に側鎖を導入する反応の一つとしてFriedel－Crafts反応の条件を子細に検討し，目的とするキノン類の合成中間体となる脱メチル体を高収率で合成する方法を確立した。

第二部では合成キノン類の*in vitro*における生理活性テストについて述べている。ユビキノン欠陥ミトコンドリア酵素標品に対する電子伝達作用の回復活性について検討した結果，コハク酸酸化酵素活性には側鎖二重結合や枝別れメチル基は必須ではなく，側鎖の炭素鎖の長さと側鎖末端官能基の極性即ち分子の分配係数が活性におおきく影響することを見いだした。つぎにラット肝リソゾーム膜に対する膜

安定作用について研究し，とくに末端ヒドロキシアナログに強い作用を認めた。さらにイヌ脳ホモジネートにおける脂質過酸化反応に対する抗酸化作用について検討した。この場合も末端ヒドロキシアナログに顕著な活性が認められた。特に単純な側鎖構造を持つ新規化合物６－(10－ヒドロキシデシル)－２，３－ジメトキシ－５－メチル－１，４－ベンゾキノン（イデベノン）がイヌ脳ミトコンドリアとイヌ脳ミクロノームの鉄イオンによる過酸化脂質生成を抑制することを見いだしその作用機構について考察した。

以上の側鎖構造と生理活性の構造相関についての研究の結果，特にイデベノンに脳細胞賦活剤としての優れた生理活性のあることが注目され，薬理試験，臨床試験をへて脳卒中，脳梗塞後遺症の優れた治療薬としてひろく臨床に用いられるに至った。本研究は新薬開発の基礎的研究として高く評価できるものであり，よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。