



Title	鎖状テルペノイド由来のCoronand型およびPodand型エポキシドの合成とイオノホア活性
Author(s)	成田, 憲彦
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39106">https://hdl.handle.net/11094/39106</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名	成 田 憲 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 11844 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学 位 論 文 名	鎖状テルペノイド由来の Coronand 型および Podand 型 エポキシドの合成とイオノホア活性
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 川 勲
	(副査) 教 授 今 西 武 教 授 岩 田 宙 造 教 授 藤 原 英 明

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年,  $\text{Na}^+$  イオン,  $\text{K}^+$  イオンおよび  $\text{Ca}^{2+}$  イオン等の金属陽イオンの生体膜透過が, 細胞間の情報伝達に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。これらの金属陽イオンの生体膜透過に直接関与する物質として, イオノホアと呼ばれる化合物群が知られている。それらは, その作用の面から, チャンネルを形成してイオンを輸送するイオノホアと, キャリアーとしてイオンを輸送するイオノホアとに大別される。

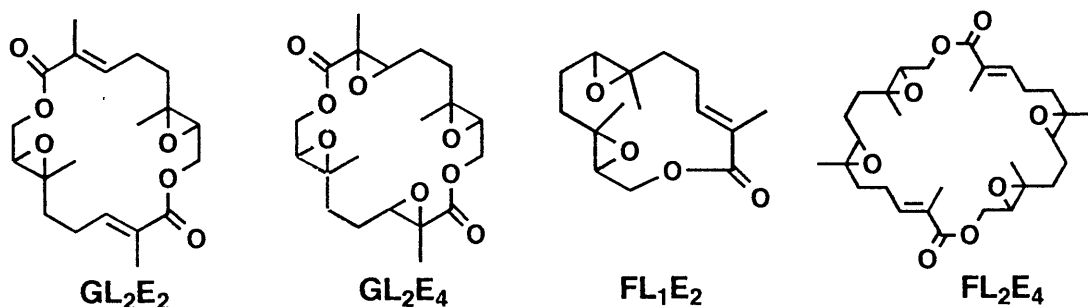
チャンネル型のイオノホアは, 単独分子の会合あるいは他の分子と会合することにより, 生体膜内にチャンネルを形成してイオンを透過させる。

キャリアー型イオノホアは, 大環状構造を持つ coronand 型化合物と, 中性で非環状構造の podand 型化合物の二種類に分類されるが, いずれもその分子内に多数のヘテロ原子を持ち, それが金属陽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, 金属陽イオン捕捉することにより, 疎水性基が外側に向いて脂溶性となり, 脂質二重層からなる生体膜を容易に通過できる。

現在, これらのイオノホアは, 創薬の観点からのみならず, 金属陽イオンと生命機能との関連性を研究する上で重要な物質であると考えられている。

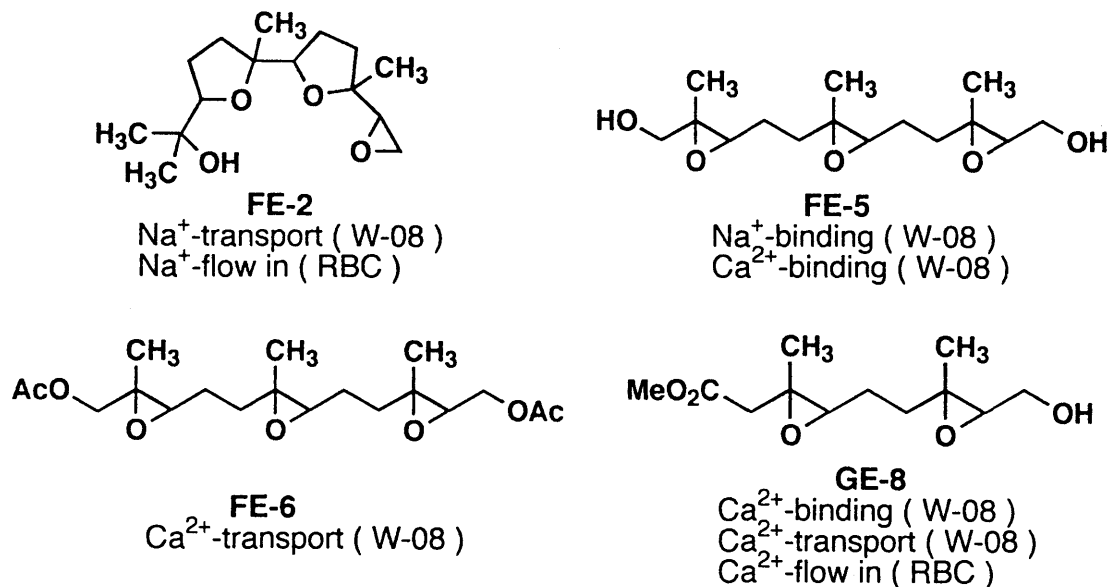
われわれの研究室では, このようなイオノホアの活性発現と化学構造との相関に興味を持ち, 先ず, イオノホア活性試験法の開発を検討し, これまでに, 液膜型イオノホア活性試験法 2 種, ヒト赤血球膜を用いたイオノホア活性試験法 1 種, 計 3 種のイオノホア活性試験法を開発している。

また, われわれの研究室では, 容易に入手可能な鎖状テルペノイド geraniol および  $E,E$ -farnesol を出発原料として合成した, 4 種の coronand 型大環状ラクトンエポキシド  $\text{FL}_1\text{E}_2$ ,  $\text{FL}_2\text{E}_4$ ,  $\text{GL}_2\text{E}_2$ ,  $\text{GL}_2\text{E}_4$  について, 液膜型イオノホア活性測定装置 W-07 を用いて検討がなされ,  $\text{FL}_2\text{E}_4$  が  $\text{K}^+$  イオン輸送能を,  $\text{GL}_2\text{E}_4$  が  $\text{Ca}^{2+}$  イオン輸送能を示すことが明らかにされた。さらに, ヒト赤血球膜法を用いて検討された結果,  $\text{FL}_2\text{E}_4$  が  $\text{K}^+$  イオンに対する赤血球膜イオン透過能を,  $\text{GL}_2\text{E}_4$  が  $\text{Ca}^{2+}$  イオンに対する赤血球膜イオン透過能を示すことが明らかにされている。



イオノホア活性を示す  $\text{FL}_2\text{E}_4$ ,  $\text{GL}_2\text{E}_4$  には、それぞれ6種のジアステレオマーが存在する。そこで著者は、まず  $\text{FL}_2\text{E}_4$  および  $\text{GL}_2\text{E}_4$  の、それぞれ6種のジアステレオマー  $\text{FL}_2\text{E}_4\text{-1} \sim \text{FL}_2\text{E}_4\text{-6}$  および、 $\text{GL}_2\text{E}_4\text{-1} \sim \text{GL}_2\text{E}_4\text{-6}$  を単離し、それらの立体化学構造をX線結晶構造解析および、 $^1\text{H}$  NMR 解析により明らかにし、次にそれらのイオノホア活性を検討した。その結果、 $\text{FL}_2\text{E}_4$  および  $\text{GL}_2\text{E}_4$  のイオン輸送能および生体膜イオン透過能等のイオノホア活性の発現には、エポキシ環の立体配置が密接に関与していることを明らかにすることができた。

次に著者は、geraniol および  $E,E$ -farnesol を出発物質として、podand 型鎖状エポキシド類を合成し、geraniol から8種 ( $\text{GE-1} \sim \text{GE-8}$ ),  $E,E$ -farnesol から8種 ( $\text{FE-1} \sim \text{FE-8}$ ) の計16種のエポキシ化合物を得た。そして、改良型の液膜型イオノホア活性測定装置 W-08 およびヒト赤血球膜法を用いて、それらの  $\text{Na}^+$  および  $\text{Ca}^{2+}$  イオンに対するイオノホア活性を検討し、数種の podand 型エポキシド ( $\text{FE-2}$ ,  $\text{FE-5}$ ,  $\text{FE-6}$ ,  $\text{GE-8}$ ) がイオノホア活性を示すことを明らかにした。



著者は、さらに、活性の認められた podand 型エポキシドのうち、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンに対するイオン輸送能、イオン捕捉能および赤血球膜イオン透過能を示した  $\text{GE-8}$  について、そのイオノホア活性と立体化学構造との関連性を詳細に検討することとして、 $\text{GE-8}$  の4種の光学活性ジアステレオマーのそれぞれを単一分離し、それぞれの絶対立体構造を明らかにして、イオノホア活性発現との相関性を調べ、種々の有用な知見を得た。

#### 論文審査の結果の要旨

イオノホアは、生体膜のイオン透過機構に直接関与する物質で、チャンネル型とキャリアー型があって、細胞膜内外のイオンバランスの変化に基づく種々の生物活性を示すことから、創薬の観点、あるいは金属陽イオンと生命機能との関連性から注目されている。

本論文では、鎖状テルペノイド geraniol および E,E-farnesol から、キャリア型イオノホアとして12種の coronand 型大環状ラクトンエポキシド、および16種の podand 型鎖状エポキシドを合成し、それらのイオノホア活性を調べ、それぞれの立体化学構造とイオノホア活性発現との間に相関性のあることを明らかにしている。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。