

## 論文内容要旨

|   |   |     |       |
|---|---|-----|-------|
| 報告番号  | 甲 先 第 186 号   | 氏 名 | 田 中 涼 |
| 学位論文題目  | イソプレノミクスを基盤としたホップ生合成中間体<br>プレニル化アシルフロログルシノール類の合成と抗酸化活性の評価 |     |       |
| <p>【序論】植物や微生物で生合成される二次代謝産物にはフラボノイドやアルカロイド、フェニルプロパノイドなど非常に多く存在しており、その役割は植物種における捕食者からの防御や他の植物の成長を阻害することが知られている。一方、人はこれらの二次代謝産物を農薬や医薬品として利用してきた。よって、二次代謝産物の生合成中間体の中にも有用な化合物が存在する可能性が示唆される。しかし、二次代謝産物の生合成における中間体は天然物からはほとんど単離できず、それら生合成中間体の生物活性の報告例も極めて少ない。特に、プレニル芳香族化合物は、その骨格が生合成された後にプレニル基転位酵素により高度にプレニル修飾を受けるため、生合成の意義についても大変に興味深い。そこで私は“イソプレノミクス”(植物及び動物で生合成されるプレニル化合物を探索し、合成に関わる遺伝子やタンパク質の機能を解明して医薬品開発に応用する創薬研究)を基盤とし、ホップの二次代謝産物の生合成中間体であるプレニル化芳香族化合物の合成をおこない有用な化合物の探索を試みた。ホップ抽出物には主にhumulone、lupuloneが含まれており、これらの化合物はビールの苦みや香りなどを与え、また抗アレルギー活性、抗炎症活性などの様々な生理活性が報告されている。また、アシルフロログルシノール自体は無味であることからプレニル化がビールの苦味において重要であると考えられる。そこで私は、humulone、lupuloneの生合成中間体であるプレニル化アシルフロログルシノール及びそのアナログであるゲラニル化アシルフロログルシノールの合成を行い、ホップ抽出物 International Calibration Extract2(ICE-2)を比較対象としてDPPHradical消去活性、linoleic acid及びヒトLDLの酸化に対する抗酸化活性を評価した。</p> <p>【結果】合成は、フロログルシノールを出発原料としてフリーデルクラフツアシル化反応によりアシル化し、得られた各化合物を塩基性条件下でプレニル化およびゲラニル化して各プレニルアシルフロログルシノールを総収率 6~18%で得た。得られた化合物の DPPHラジカル消去活性は、モノプレニル&gt;モノゲラニル&gt;ジプレニル≧Cohumulone&gt;Colupulone&gt;アシルフロログルシノールの順であった。リノール酸の酸化に対する抗酸化活性ではモノプレニル体、モノゲラニル体が ICE-2 よりも高い活性を示し、ジプレニル体、アシルフロログルシノールはほとんど活性を示さなかった。humulone においてプレニル側鎖の伸長により活性が向上したが、cohumulone、adhumulone で低下した。ヒト LDL の酸化に対する抗酸化活性は、共役ジエン生成阻害法では、ジプレニル体を除くすべての化合物が ICE-2 と同等の活性を示した。一方、TBARS 法による評価では ICE-2 が最も高い活性を生合成中間体及びモノゲラニル体が同程度の活性を示した。また、プレニル基の数(脂溶性)と抗酸化活性との間に相関は見られなかった。</p> <p>【結論】結論として、ホップ生合成中間体およびモノゲラニルアシルフロログルシノールの合成に成功した。プレニル化アシルフロログルシノールの抗酸化活性はプレニル化フェニルプロパノイドの 1 種であるアルテピリンCのように疎水性に依存していないことが示唆された。また、今回合成したホップ生合成中間体は二次代謝産物であるICE2と比較して同等かそれ以上の抗酸化活性を示したことから生合成中間体の有用性が証明された。</p> |   |     |       |

論文審査の結果の要旨

|   |  |            |             |
|---|--|------------|-------------|
| <p>報告番号</p>   | <p>甲工<br/>第 186 号</p>                                | <p>氏 名</p> | <p>田中 涼</p> |
| <p>審査委員</p>   | <p>主査 堀 均<br/>副査 大政 健史<br/>副査 中村 嘉利<br/>副査 宇都 義浩</p> |            |             |
| <p>学位論文題目<br/>イソプレノミクスを基盤としたホップ生合成中間体プレニル化アシルフロログルシノール類の合成と抗酸化活性の評価</p>   |  |            |             |
| <p>審査結果の要旨</p> <p>植物や微生物で生合成される二次代謝産物にはフラボノイドやアルカロイド、フェニルプロパノイドなど非常に多く存在しており、人はこれらの二次代謝産物を農薬や医薬品として利用してきた。しかし、二次代謝産物の生合成における中間体は天然物からはほとんど単離できず、それら生合成中間体の生物活性の報告例も極めて少ない。特に、プレニル芳香族化合物は、その骨格が生合成された後にプレニル基転位酵素により高度にプレニル修飾を受けるため、生合成の意義についても大変に興味深い。そこで私は、ホップ成分humuloneおよびlupuloneの生合成中間体であるプレニル化アシルフロログルシノール及びその非天然アナログであるゲラニル化アシルフロログルシノールの合成と抗酸化活性の評価を行った。合成は、フロログルシノールを出発原料としてフリーデルクラフツアシル化反応によりアシル化し、得られた各化合物を塩基性条件下でプレニル化およびゲラニル化して各プレニルアシルフロログルシノールを総収率6~18%で得た。得られた化合物のDPPHラジカル消去活性は、モノプレニル&gt;モノゲラニル&gt;ジプレニル≧Cohumulone&gt;Colupulone&gt;アシルフロログルシノールの順であった。リノール酸の酸化に対する抗酸化活性ではモノプレニル体、モノゲラニル体がICE-2よりも高い活性を示し、ジプレニル体、アシルフロログルシノールはほとんど活性を示さなかった。Humuloneにおいてプレニル側鎖の伸長により活性が向上したが、cohumuloneやadhumuloneでは低下した。ヒトLDLの酸化に対する抗酸化活性は、共役ジエン生成阻害法ではジプレニル体を除くすべての化合物がICE-2と同等の活性を示した。一方、TBARS法ではICE-2が最も高い活性を、生合成中間体及びモノゲラニル体が同程度の活性を示した。また、プレニル基の数と抗酸化活性との間に相関は見られなかった。結論として、プレニル化アシルフロログルシノールの抗酸化活性はアルテピリンCのように疎水性に依存していないことが示唆された。また、今回合成したホップ生合成中間体は二次代謝産物であるICE2と比較して同等かそれ以上の抗酸化活性を示したことから生合成中間体の有用性が証明された。</p> <p>以上本研究は、イソプレノミクスを基盤としたホップ生合成中間体プレニル化アシルフロログルシノール類の合成と抗酸化活性の相関に関する研究であり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。</p> |  |            |             |