

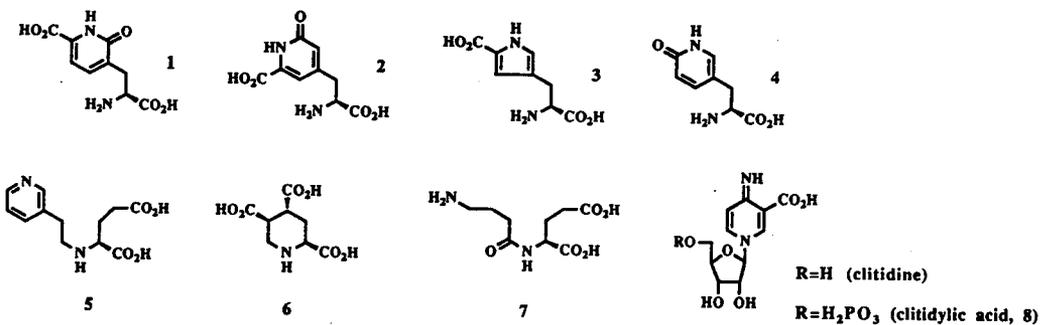
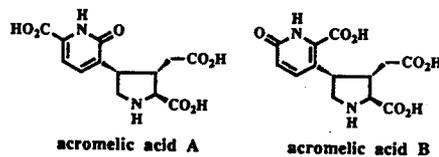
学位論文題名

New Amino Acids from *Clitocybe acromelalga*.  
Support for the Biogenesis of Acromelic Acids

(ドクササコの新アミノ酸. アクロメリン酸生合成の仮説示唆)

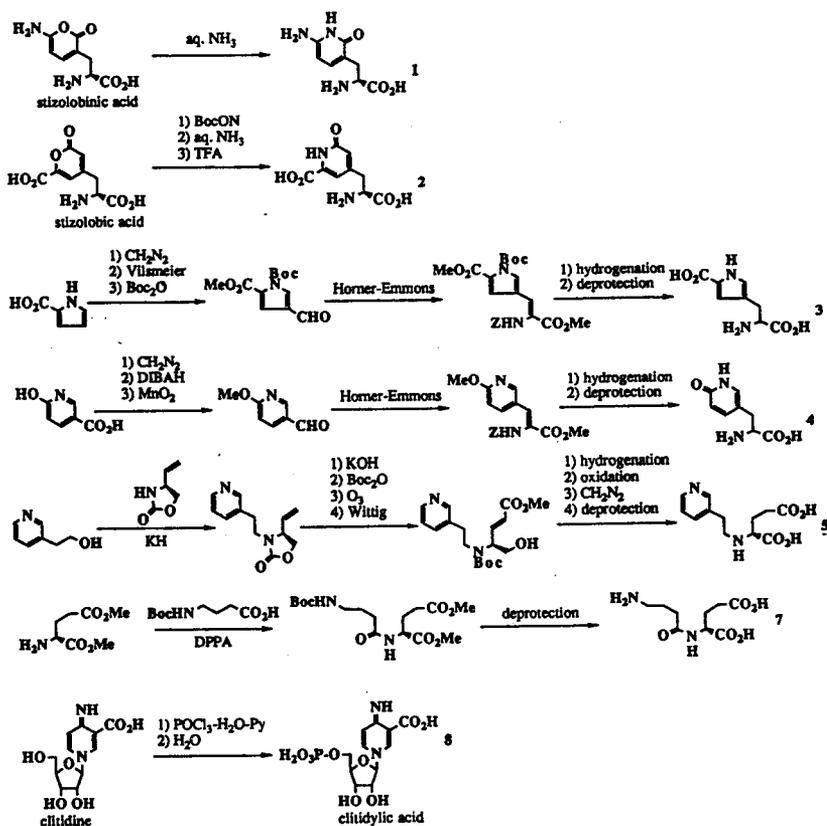
学位論文内容の要旨

ドクササコは、日本の東北・北陸地方に産する毒きのこで、痛ましい中毒症状で知られている。即ち、誤って食べると数日後に手足が赤く腫れ上がり、その激痛は約1カ月にも及ぶため、精神に異常をきたした例もあるという。新潟保健所や新潟医大には多くの中毒症例が報告されている。従って、生体内における毒成分の特異な作用機構解明のため、まず有毒成分の構造を全て明らかにすることが望まれている。当研究室では既に、アクロメリン酸A・Bやクリチジンを有毒成分として単離し、構造決定及び合成している。特にアクロメリン酸については、これらの持つ強い神経興奮性を見いだしており、薬理学などの分野からの注目も大きい。



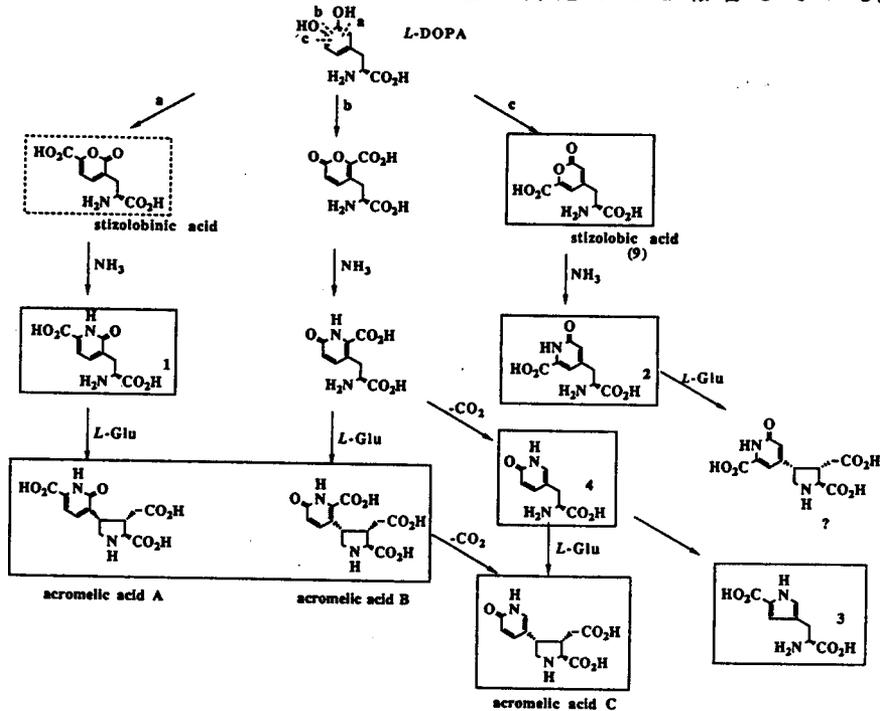
さらに毒成分の検索をマウスの腹腔内投与による致死効果を指標に行ったところ、それら以外にも毒成分が存在することがわかり、これを解明すべく研究を進めた。その結果、6種の新奇アミノ酸(1~6)や1種の新奇ジペプチド(7)、1種の新奇ピリジンヌクレオチド(8)などを単離・構造決定した。特に、1, 2, 4はともに得られたスチゾロビン酸よりは弱い神経興奮性を示し、8(クリチジル酸)についてもクリチジンと同程度のマウス致死毒性を示した。

各化合物の構造は、各種スペクトルデータと後に述べる生合成推定経路を考慮に入れて類推した。また、構造の確認と生物試験の試料を供給するために以下に示すような合成も行った。

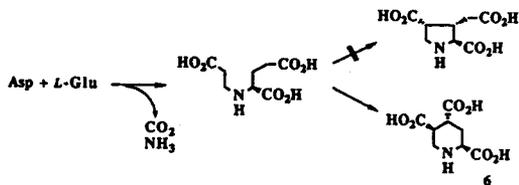


また、当研究室ではアクロメリン酸の構造決定の際、次のスキームに示すような生合成推定経路を想定した。即ち、DOPAより3通りの酸化的開裂及び再閉環により得られるピロン誘導体(スチゾロビニン酸など)にアンモニアが導入されてピリジンアミノ酸が生成する。これらがアクロメリン酸類の左半分の構成ユニットとなり、グルタミン酸と縮合することで各アクロメリン酸は導かれる。新奇アミノ酸1~5と

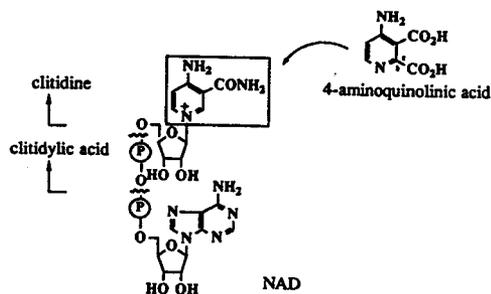
スチゾロビン酸の存在はこれを強く支持する結果となっている。尚、スチゾロビニン酸については、野副らがドクササコから単離・同定したと報告している。



化合物 6 についても、アクロメルリン酸類と同様なルートで生成すると思われるが、通常のカイノイドとは異なり最後の結合形成の際、ピロリジンではなくピペリジンを与える。



さらにクリチジン、クリチジル酸は分子内にピリジン核を持っていて、ヌクレオシド、ヌクレオチドとしては非常に珍しい。従って、数少ない例である NAD との構造的または生合成的な関連を示唆していて、興味深い。



# 学位論文審査の要旨

主査 教授 白濱靖久

副査 教授 村井章夫

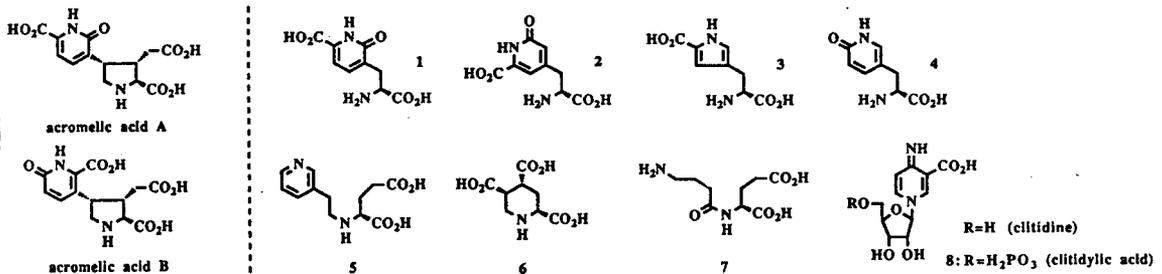
副査 教授 高杉光雄

学位論文題名

## New Amino Acids from *Clitocybe acromelalga*. Support for the Biogenesis of Acromelic Acids

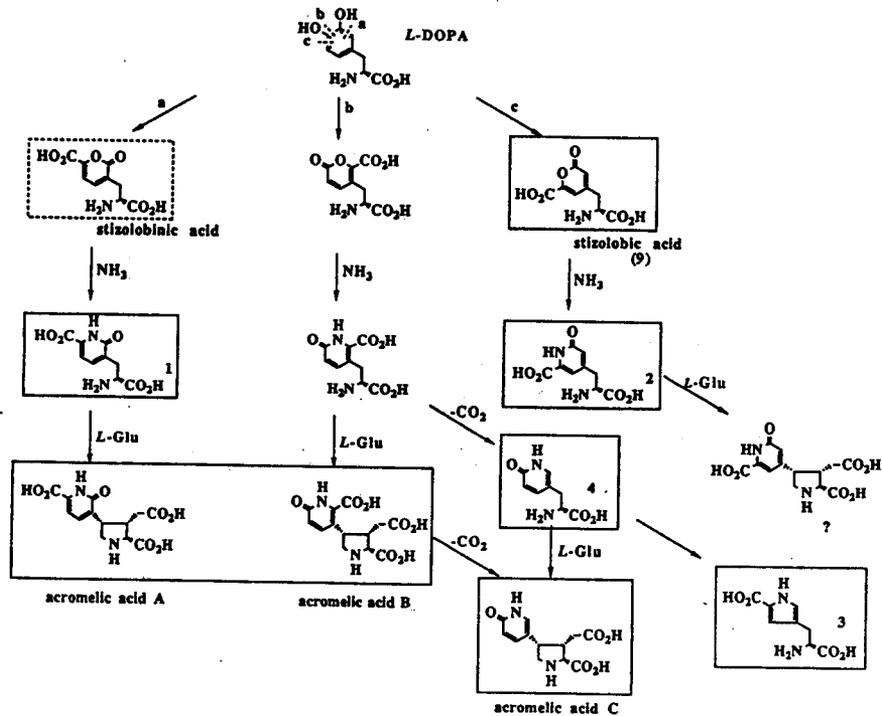
(ドクササコの新アミノ酸、アクロメリン酸生合成の仮説示唆)

ドクササコは、日本の東北・北陸地方に産する毒きのこで、特異な中毒症状によって知られている。即ち、誤って食べると数日後に手足が赤く腫れ上がり、激痛が約1カ月にも及ぶため、精神に異常をきたした例もあるという、残酷なキノコである。当研究室では、生体内における毒成分の特異な作用機構解明のため、有毒成分の探索を行い、既にいくつかの化合物を単離し、構造を決定しているが、未だ手足を腫れさせ、異常な痛みを与える物質は見出していない。しかし既に単離されたものの中には、アクロメリン酸A・Bのように、グルタメートリセプターに作用し、強い神経興奮作用を示すため、薬理学会で注目されている化合物もある。申請者は、マウスの腹腔内投与による致死効果を指標にさらに毒成分の検索を行い、6種の新奇アミノ酸(1~6)や1種の新奇ジペプチド(7)、1種の新奇ピリジンヌクレオチド(8)などを単離した。



各化合物の構造は、各種スペクトルデータと生合成推定経路を考慮し推定した。また、構造の確認と生物試験の試料を供給するために光学活性体の合成を行った。生物試験の結果、1, 2, 4はともに得られたスチゾロビン酸よりは弱いが神経興奮性を示し、8(クリチジル酸)についても、さきに単離されていたクリチジンと同程度のマウス致死毒性を示した。

新奇アミノ酸1~5とスチゾロビン酸の単離は、アクロメリン酸の構造決定の際に考えられていた生合成推定経路を強く支持する結果となった。



化合物6についても、アクロメリン酸と同様なルートで生成すると思われるが、通常のカイノイドとは異なり最後の結合形成の際、ピロリジンではなくピペリジンを与えており、これまでにない新しい生合成経路の存在を示した。さらにクリチジン、クリチジル酸は数少ないピリジンヌクレオシド、ヌクレオチドであり、NADとの構造的または生合成的な関連を示唆している。

以上の成果はアミノ酸合成法に新知見を加えたばかりでなく、神経科学で注目を浴びているアクロメリン酸の生合成推定経路を支持するものであり、高く評価される。審査員一同は申請者が博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。