

## 論文審査結果の要旨

本研究はガーナ国アシャンテ州クマシ市付近の、森林移項帯地域の集水域の持続可能な開発のための、集水域アグロフォレストリー（あるいは総合アグロフォレストリー）についての基礎的な調査を行ったものである。本稿でのべる総合アグロフォレストリーとは、集水域のアップランドにおける森林や畑地と低地部とを一体のものとして捕らえる新しいアグロフォレストリーのコンセプトでもある。アフリカ型の里山集水域というコンセプトとほぼ等しい。

本論分の要旨にあるように、当該地域の持続可能な総合アグロフォレストリーシステムとしては、アップランドで古くから展開されているココア林に、新規に導入された低地における水田稲作システムが極めて有望であることをはじめて述べたものである。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、審査に当たっては、論文に関する専攻内審査および公聴会など所定の手続きを経たうえ、平成20年2月8日、農学研究科教授会において、論文の価値ならびに博士の学位を授与される学力が十分であると認められた。

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 氏名      | 立花伸哉                    |
| 学位の種類   | 博士（農学）                  |
| 学位記番号   | 農第123号                  |
| 学位授与の日付 | 平成20年3月22日              |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当            |
| 学位論文題目  | モノテルペン誘導体の合成と生物活性に関する研究 |

|            |       |    |      |
|------------|-------|----|------|
| 論文審査委員（主査） | 教授    | 坂上 | 吉一   |
|            | （副主査） | 教授 | 櫻谷保之 |
|            | （副主査） | 教授 | 岸本憲明 |

## 論文内容の要旨

最近の住宅環境は、年間を通して温度ならびに湿度がほぼ一定に調節されており、人間を含む生物にとって住みやすい環境になっている。これは衛生害虫で家屋内ダニの一つであるケナガコナダニおよびコナヒョウダニにとっても同様であり、大変繁殖しやすい環境になっている。これらの死骸や糞はアレルギーを誘引する原因物質（アレルゲン）と考えられており、皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎あるいは結膜炎などを引き起こし、その被害は年々増加している。とくに、乳幼児や子どもは免疫能力が低いため、成人に比べてダニが原因となるこれらの症状を受けやすく、深刻な問題となっている。そのため、住宅内のダニの増殖を効果的に抑え、防除する方法が求められている。ダニを防除する方法には、風通しを良くして屋内の湿度を下げる。あるいは日光などで乾燥させるという物理的処理方法と、殺ダニ剤ならびに忌避剤などの薬剤の散布による駆除である化学的処理方法がある。物理的処理方法は安全ではあるが作業に手間がかかる一方、化学的処理方法は手軽ではあるが人体や環境への悪影響が懸念されている。現在、主に使用されている殺虫剤としては、有機リン系、カーバメート系およびピレスロイド系殺虫剤などがあり、多量に使用を繰り返すことにより、有機リン系殺虫剤は人体に対して遅発性神経毒性が、また、カーバメート系殺虫剤は遅発性末梢神経障害を発症するおそれが明らかにされ、代替品への切り替えがささやかれている。一方、ピレスロイド系殺虫剤は有機リン系殺虫剤やカーバメート系殺虫剤より安全性は高いことから市販品として多用されているが、少量でも気管へ入ってしまった場合などには、石油系溶剤により化学性肺炎を発症するおそれなどがあるといわれている。また、市販品に配合されている薬剤である DEET (*N,N*-ジエチル-*m*-トルアミド) には、幼児の皮膚に対する中毒症状が見られ、大人の場合は精神的な混乱やイライラ、不眠の症状、アレルギー発症、中毒性脳障害などの症状を発症することが知られている。したがって、これらに代わる薬剤の開発が重要な課題となっている。

そこで、天然物由来成分の低毒性をふまえて、低廉で安定供給可能な植物精油成分中に存在する C<sub>10</sub> のモノテルペノイドから誘導される化合物を合成し、家屋衛生害虫に対する新たな薬剤と成り得る化合物のスクリーニングを行なった。第 1 節では、主鎖として用いたテルペニル基の

相違が殺ダニ効果に及ぼす殺虫効果の発現を構造相関性から検討した。また、活性発現が期待されるメルカプタン系とアミン系の官能基相違による殺ダニ効果に対する構造相関性についても検討した。第 2 節では、側鎖にチオエステル基を導入した化合物による構造相関性について検討した。また、母格であるモノテルペン化合物のジアステレオマーの相違による活性発現の強弱についても検討した。第 3 節では、ジアルキルアミド基を導入した位置の光学異性による構造相関性について検討した。また、側鎖の置換基の相違による殺ダニ活性の強弱についても検討した。第 4 節では、ピロン類を導入したカルボエステル化合物の殺ダニ効果に対する構造相関性について検討した。また、各節において得られた新規化合物に対する生物活性スクリーニングから、著者が期待した良好な結果に対しても、それぞれの活性発現について検討した。

### 第 1 節 フラン環を導入した化合物の生物活性

基本構造であるモノテルペノイドの違いによる殺ダニ効果に対する構造相関性について明らかにすることを目的に、母格として代表的な鎖式あるいは環式モノテルペノイドおよびその類縁化合物を用い、側鎖の官能基変換として、コーヒーの香気成分であるフルフリルメルカプタン(別名: コーヒーメルカプタン)を導入した 16 種類のチオエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、母格にオキソ基あるいはメトキシ基のような含酸素原子を有する化合物に良好な殺ダニ効果が発現することは認められなかった。一方、母格の側鎖にフルフリルアミン基を導入した 16 種類のアミド系化合物を合成し殺ダニ活性試験を実施し、置換基の相違による殺ダニ効果に対する発現の構造相関性についても検討したところ、メルカプタン系化合物の方が、アミン系化合物より良好な殺ダニ効果を発現することが明らかになった。その他、アカイエカなどに対するスクリーニングにおいてもメルカプタン系化合物は、良好な殺虫活性を発現する化合物を見いだすことができた。

## 第 2 節 鎖式チオール類を導入した化合物の生物活性

母格であるモノテルペニル化合物の側鎖に導入した置換基の相違による構造相関性について検討した。母格としては、アオジソの主成分である (*R*)·(+)-ペリラアルデヒドを用い、その側鎖に 6 種類のアシル基あるいは 4 種類のアシルエステル結合を有するチオール類との反応により、10 種類のアシルエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、(*R*)·(+)-ペリラアルデヒドから誘導したアシルエステル化合物は、側鎖の置換基がアシル基、もしくはアシルエステル基であっても、殺ダニ活性発現の強弱には影響を及ぼさないことがわかった。また、(*R*)·(+)-ペリラアルデヒドの光学異性体で、ジアステレオマーの関係にある (*S*)·(-)-ペリラアルデヒドとの相違による活性の強弱の検討を目的に、既報の (*S*)·(-)-ペリラアルデヒドを用いたアシルエステル化合物が示す活性との比較を行なった。その結果、低濃度 (0.2~0.1g/m<sup>2</sup>) 領域においても光学活性体である (*R*)·(+)-ペリラアルデヒドから誘導した化合物の方が、高い殺ダニ活性を発現することが明らかになった。その他、イネいもち病菌などに対するスクリーニングにおいても、(*R*)·(+)-ペリラアルデヒドから誘導したアシルエステル化合物は、トマト疫病菌などに対して良好な抗菌活性を発現する化合物を見いだすことができた。

## 第 3 節 アミン類を導入した化合物の生物活性

キャラウエーの精油成分である (*S*)·(+)-カルボンと光学異性体である (*R*)·(-)-カルボンを用いて、その側鎖にジアルキルアミドを導入し、光学異性を有する 10 種類のアミド系およびウレア系化合物の合成を行ない、その殺ダニ活性効果を検討した。その結果、光学活性な (*S*)·(+)-体を有する化合物の方が、(*R*)·(-)-体の化合物よりも良好な殺ダニ活性を示す傾向にあること見いだした。また、側鎖に導入した置換基の相違による殺ダニ活性の強弱は、側鎖の蒸気圧に起因されることが示唆された。その他のスクリーニングとして、除草活性試験を行なったところ、アオゲイトウなどに対して良好な除草活性を示す化合物を見いだすことができた。

## 第 4 節 ピロン類を導入した化合物の生物活性

モノテルペノイドとして代表的な鎖式あるいは環式の化合物である (*E*)·3,7-ジメチル·2,6-オクタジエン·1-カルボン酸、(+)- $\alpha$ -カンフォレン酸、(*S*)·4-イソプロペニル·1-シクロヘキセンカルボン酸および (*IR*)·(-)-ミルテニル酸を用い、その母格の側鎖にカラメル様フレーバーで食品香料として使用されているマルトールとその類似化合物との反応で、12 種類のピロン類を導入したアシルエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、殺虫活性発現の強弱は、側鎖に導入したアシルエステル結合と新たに形成されたラクトン構造を持つことが必要であることが示唆された。

以上、今回出発物質として用いた C<sub>10</sub> モノテルペノイドは、植物精油中に含まれており、何千年にもわたってアロマセラピーに利用されてきた。その中でも、安全性が確立された精油から得られる化合物を食品香料の調合素材として使用されているのが現状である。本研究では、安全性が確認されている C<sub>10</sub> のモノテルペノイドを母格とした化合物から新規化合物を誘導し、現在良好な殺虫剤として市販されている DEET よりも低濃度領域で、良好な殺虫活性を発現する化合物を見出すことができ、貴重な天然香料あるいは合成香料を用いた高付加価値のある化粧品への新規用途開発においても、これらの結果は重要な情報と成り得ることが示唆された。また、安全性の問題からも食品香料の調合素材である天然物由来成分を化学修飾することで、従来の殺虫剤の使用量よりも軽減され、薬剤に対する用量障害なども抑えることが可能となることも示唆された。このように、香料の新たな用途の幅が広がり、今後の天然資材を利用した薬剤開発における化学構造の構築の指針として、重要な情報の一つとして成り得るものであると思われる。

## 論文審査結果の要旨

天然物から誘導される化合物は、使用後の環境生態系に対する影響面を考慮したとき、比較的安全性が高いことが推定される。申請者は、「モノテルペン誘導体の生物活性に関する研究」を精力的に実施し、以下に示す有用な成果を得た。

①母格として代表的な鎖式あるいは環式モノテルペノイドおよびその類縁化合物を用い、側鎖の官能基変換として、コーヒーの香気成分であるフルフリルメルカプタン（別名：コーヒーメルカプタン）を導入した 16 種類のチオエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、母格にオキシ基あるいはメトキシ基のような酸素原子を有する化合物に良好な殺ダニ効果は認められなかった。一方、母格の側鎖にフルフリルアミン基を導入した 16 種類のアミド系化合物を合成し殺ダニ活性試験を実施したところ、メルカプタン系化合物の方が、アミン系化合物より良好な殺ダニ効果を発現することが明らかになった。その他、アカイエカなどに対するスクリーニングにおいてもメルカプタン系化合物は、良好な殺虫活性を発現する化合物であることを見いだした。

②母格であるモノテルペニル化合物の側鎖に導入した置換基の相違による構造相関性について検討した。母格としては、アオジソの主成分である (*R*)-(+)-ペリラアルデヒドを用い、その側鎖に 6 種類のアシル基あるいは 4 種類のアシルエステル結合を有するチオール類との反応により、10 種類のチオエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、(*R*)-(+)-ペリラアルデヒドから誘導したチオエステル化合物は、側鎖の置換基がアシル基、もしくはアシルエステル基であっても、殺ダニ活性発現の強弱には影響を及ぼさないことがわかった。また、(*R*)-(+)-ペリラアルデヒドの光学異性体で、ジアステレオマーの関係にある (*S*)-(-)-ペリラアルデヒドとの相違による活性の強弱の検討を目的に、既報の (*S*)-(-)-ペリラアルデヒドを用いたチオエステル化合物が示す活性との比較を行なった。その結果、低濃度 (0.2~0.1g/m<sup>2</sup>) 領域においても光学異性体である (*R*)-(+)-ペリラアルデヒドから誘導した化合物の方が、高い殺ダニ活性を発現することが明らかになった。その他、イネいもち病菌などに対するスクリーニングにおいても、(*R*)-(+)-ペリラアルデヒドから誘導したチオエステル化合物は、トマト疫病菌などに対して良好な抗菌活性を発現する化合物であることを見いだすことができた。

③キャラウエーの精油成分である (*S*)-(+)-カルボンと光学異性体である (*R*)-(-)-カルボンを用いて、その側鎖にジアルキルアミドを導入し、光学異性を有する 10 種類のアミド系およびウレア系化合物の合成を行ない、殺ダニ活性効果を検討した。その結果、光学活性な (*S*)-(+)-体を有する化合物の方が、(*R*)-(-)-体の化合物よりも良好な殺ダニ活性を示す傾向にあること見いだした。また、側鎖に導入した置換基の相違による殺ダニ活性の強弱は、側鎖の蒸気圧に起因されることが示唆された。その他のスクリーニングとして、除草活性試験を行なったところ、アオゲイトウなどに対して良好な除草活性を示す化合物を見いだすことができた。

④モノテルペノイドとして代表的な鎖式あるいは環式の化合物である (*E*)-3,7-ジメチル-2,6-オクタジエン-1-カルボン酸、(+)- $\alpha$ -カンフォレニル酸、(*S*)-4-イソプロペニル-1-シクロヘキセンカルボン酸および (*IR*)-(-)-ミルテニル酸を用い、その母格の側鎖にカラメル様フレーバーに使用されているマルトールとその類似化合物との反応で、12 種類のピロン類を導入したカルボエステル化合物を合成し、殺ダニ活性試験を行なった。その結果、殺虫活性発現の強弱は、側鎖に導入したエステル結合と新たに形成されたラクトン構造を持つことが必要であることが示唆された。

なお、今回出発物質として用いた C<sub>10</sub> モノテルペノイドは、植物精油中に含まれており、何千年にもわたってアロマセラピーに利用されてきた。その中でも、安全性が確立された精油から得られる化合物を食品香料の調合素材として使用されているのが現状である。本研究では、安全性が確認されている C<sub>10</sub> のモノテルペノイドを母格とした化合物から新規化合物を誘導し、現在良好な殺虫剤として市販されている DEET よりも低濃度領域で、良好な殺虫活性を発現する化合物を見出すことができた。貴重な天然香料あるいは合成香料を用いた高付加価値のある化粧品への新規用途開発においても、これらの結果は重要な情報と成り得ることが示唆された。また、安全性の問題からも食品香料の調合素材である天然物由来成分を化学修飾することで、従来の殺虫剤の使用量よりも軽減され、薬剤に対する用量障害なども抑えることが可能となることも示唆された。このように、香料の新たな用途の幅が広がり、今後の天然資材を利用した薬剤開発における化学構造の構築の指針として、重要な情報の一つとして成り得るものであると思われる。

以上の研究で合成ならびに評価した種々の化合物は、環境生態系に存在する昆虫類のうち、害虫に属する小動物等を適切に制御することを可能にする有用な化合物であると考えられる。このことから、これらの新規化合物は、環境生態系をより適切なものにすることに少なからず貢献することが期待される。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、審査にあたっては、論文に関する専攻内審査および公聴会など所定の手続きを経たうえ、平成 20 年 2 月 8 日、農学研究科教授会において、論文の価値ならびに博士の学位を授与される学力が十分であると認められた。

|         |   |
|---------|---|
| 氏 名     | 和田 智之 <sup>わ た とも ゆき</sup>  |
| 学位の種類   | 博士（農学）  |
| 学位記番号   | 農 第 1 2 4 号   |
| 学位授与の日付 | 平成 20 年 3 月 22 日  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当  |
| 学位論文題目  | The usefulness of topical application of a synthetic antibacterial agent, gatifloxacin<br>(合成抗菌剤ガチフロキサシンの有用性に関する研究) |

|            |       |            |
|------------|-------|------------|
| 論文審査委員（主査） | 教授    | 坂 上 吉 一    |
|            | （副主査） | 教授 細 谷 和 海 |
|            | （副主査） | 教授 岸 本 憲 明 |