

氏 名 (本 籍) よこ やま あき こ
横 山 明 子

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 2 8 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 1 年 2 月 2 5 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 サルノコシカケ科および近縁種の
トリテルペン，ステロール成分の
研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 竹 本 常 松 教 授 曳 野 宏

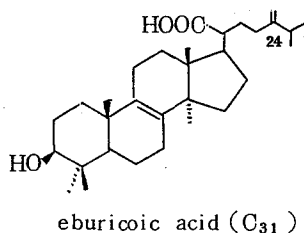
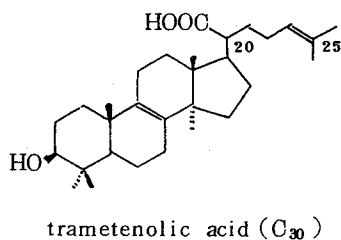
教 授 南 原 利 夫

論文内容要旨

担子菌類のなかで、サルノコシカケ科に属する菌は、一般に硬質で、多年生の巨大な子実体を形成するものもある。このうち薬として使用される菌として、マツホド=茯苓、チョレイマイタケ=猪苓、エブリコ=落葉松茸、メシマコブ=桑黄などあるが、なかでも茯苓は利尿薬として漢方で繁用される生薬である。民間では制癌作用を期待し、サルノコシカケ類が珍重されており、また、マウスの移植性腫瘍に対する含有多糖類の抑制作用が報告されている。

担子菌類の代謝産物の化学的研究は広く行われているが、特徴的成分として、変形セスキテルペン(例 illudin M)、ラノスタン骨核をもつ4環トリテルペンカルボン酸(例 eburicoic acid)、アセチレン化合物(例 matricaria acid)がある。また生合成上、シキミ酸経路によるC₆-C₃化合物(例 polyporic acid)はあるが、カビの成分として多くみられる polyketides が少ないことが特徴である。

なかでも天然からのラノスタン骨核をもつ4環トリテルペンカルボン酸の大部分は、サルノコシカケ科の菌の子実体、または培養菌体から得られたもので、現在30数種が知られている。これらにはC₂₄位にさらに=CH₂基をもつC₃₁化合物もあり、多くはC₂₀位、ときにC₂₅位、またはC₂₀位とC₂₅位にカルボキシル基をもつ。



ラノスタン系4環トリテルペンの化学は、1940年、刈米らによるエブリコ *Polyporus officinalis* Fr. からの eburicoic acid (2)、および同年 Jones らによるカンバタケ *Polyporus betulinus* Fr. からの polyporenic acid A (3) などの単離にはじまり、これら化合物の構造研究は、1950年代に確立された。

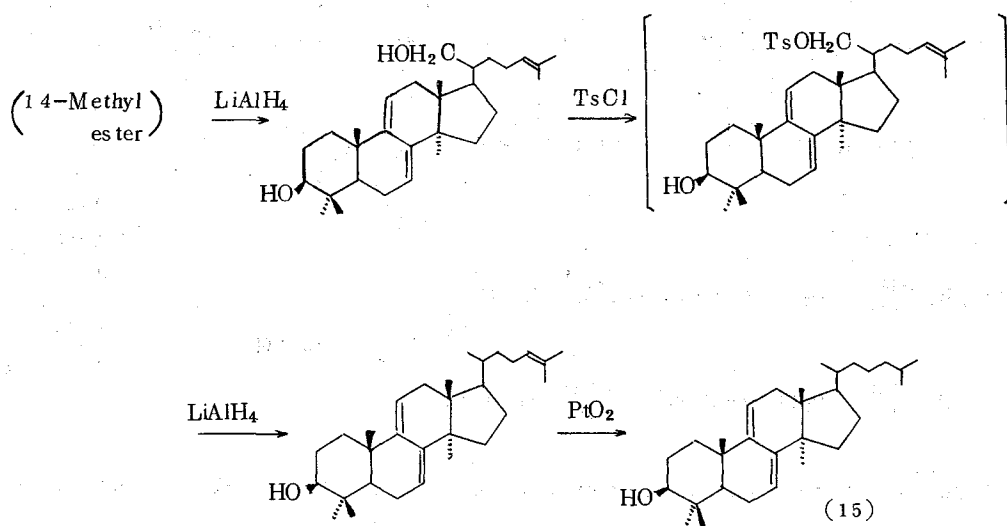
しかし、当初、トリテルペンカルボン酸の分離過程で加水分解が用いられたために得られなかったエステル体が、抽出法を変えることによって得られ、また、しばしばこれらの化合物でみられる 8-ene と 7,9(11)-diene の混合物のままの構造研究に訂正があった。

従って、分離技術、器機分析の発達した現時点での担子菌類、特にサルノコシカケ科の菌のラ

ノスタン系トリテルペン成分の検索と再検討が必要と考えられた。

著者は漢薬茯苓のトリテルペン成分の検索から出発して、サルノコシカケ科およびその近縁の担子菌類 9 種について、子実体または菌核、若干の菌については培養菌体を用いて、トリテルペン、ステロール成分を検索し、3種のステロール(4~6)、既知の8種のラノスタン系トリテルペンカルボン酸(1,2,7~12)、1種のトリメチルステロール(13)を得、さらに9種の新ラノスタン系トリテルペンを単離し、構造研究を行うとともに、その成分分布を明らかにした。

まず茯苓、マツホド *Poria cocos* (Fr.) Wolf について検索を行い、従来知られている pachymic acid (10)、tumulosic acid (8) のほか、新化合物 3β -hydroxylanosta-7,9(11)、24-trien-21-oic acid (14) を分離し、スペクトルデータにより構造を推定し、以下の如く dihydroagnosterol (15) に導き、証明した。高等菌類における lanosta-7,9(11)、24-triene 化合物は、相当する 8,24-diene 化合物としばしば共存し、その分離は困難であるが、(14) は単離できた少ない例の1つである。



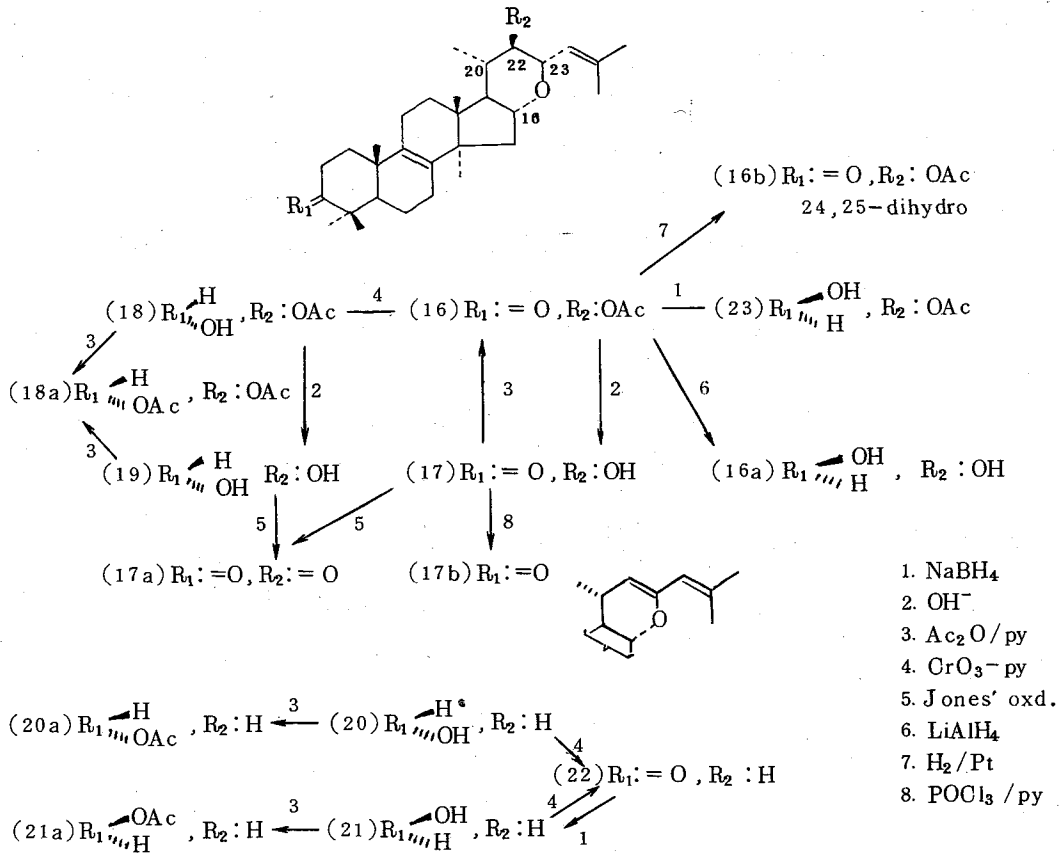
また、本邦各地産、中国産、韓国産茯苓、台湾市場品、マツホドの2菌株の培養菌体のトリテルペン成分を検索し、菌株によって産生するトリテルペンカルボン酸に相違を認めた。

次に、マンネンハリタケ *Echinodontium tsugicola* (P.Henn. et Shirai) Imazeki から新トリテルペン echinodone 類(16~22)を分離し、スペクトルデータから、これら化合物は同一骨核をもつことが推定されたので、次頁の図式に示すように、同属の菌、*E. tinctorium* Ellis et Ev. から報告されている echinodol (23) に導くことによって、構造を明らかにした。

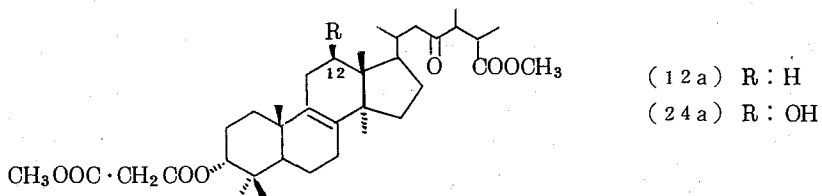
Echinodol (23) のテトラヒドロピラン部分の構造は、 C_{20} 、 C_{22} 、 C_{23} 位の立体化学も含め

て、主としてNMRの結果に基づいて決定されたが、C₁₆位の絶対配位については証明がなかった
ので、triene (17b)に導き、そのNMRからC₁₆-H配位であることを確認した。

さらに、バライロサルノコシカケ *Melanoporia rosea* (Alb. et Schw. ex Fr.) Aoshimaから新



化合物 methyl 12β-hydroxycarbomethoxyacetyl quercinate (24a)を分離し、スペクトルデー
タおよび加水分解により、マロン酸の抱合体で、側鎖にカルボニル基をもつ、carboxyacetyl



quercinic acid dimethyl ester(12a) の monohydroxy 体で、その水酸基は NMR より 12β であると推定した。

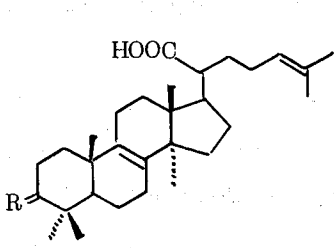
ラノスタン系 4 環トリテルペンの NMR におけるメチル基のシグナルの帰属は、2, 3 の化合物について試みられているが、本研究中に得られた化合物、およびその誘導体のデータをまとめた。

次に、これまでトリテルペン成分の報告のない 9 種の菌について、その成分を明らかにしたが、ガスクロマトグラフィー (GLC)、マススペクトル、ガスクロマトグラフィー-マススペクトロメーター直結装置 (GC-MS) を用いることによって、微量成分あるいは分離困難な成分についても、構造研究、同定を可能にした。トリテルペンカルボン酸はトリメチルシリルエーテル誘導体として測定した。GC-MS は、マツオオジ *Lentinus lepideus* Fr. および *Gloeophyllum* 属の菌から得られた eburicoic acid (2) と trametenolic acid (1) の同定に有効であった。

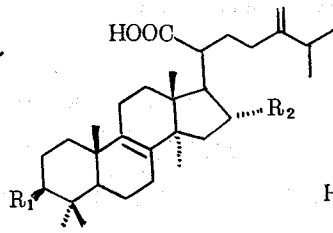
これまで高等菌類の主ステロール成分は、ergosterol (4) と考えられてきたが、著者の用いた菌においては、GLC、マススペクトル、GC-MS により、ergosta-7, 22-dien-3 β -ol (5) が主ステロール成分であることが明らかにされた。

担子菌類中、サルノコシカケ科とその近縁種の大部分は、樹木上に生育し、木材の細胞壁の主成分であるセルロース、リグニンを溶解して利用する木材腐朽菌である。腐朽型には大別して二型あり、各々褐色朽れ菌 (brown rot fungi)、白色朽れ菌 (white rot fungi) と呼ばれている。本研究に用いた 97 種中、21 種が褐色朽れ菌、76 種が白色朽れ菌であるが、トリテルペンカルボン酸は褐色朽れ菌のみに存在し、白色朽れ菌には認められなかった。また文献上、トリテルペンカルボン酸が報告されている菌は、若干の例外を除いて、すべて褐色朽れ菌である。菌の腐朽型によるトリテルペンカルボン酸の生成の差、すなわち、生合成上、lanosterol (25) の代謝の相違は今後の研究課題と考えられる。

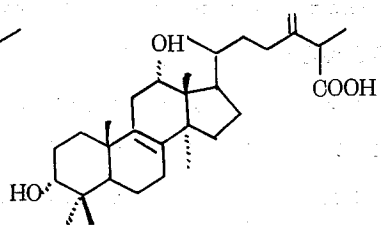
サルノコシカケ科の菌の分類は、Fries による分類体系が長く採用されてきたが、近年諸形質の科学的検討の結果、従来の属の分割、統合、あるいは新属の提唱がある。Nobles はリグニン分解菌 (白色朽れ菌) のもつ extracellular oxidase 生成、他の諸形質と考えあわせ、分類上の重要な指標としてあげ、サルノコシカケ科の菌の分類体系を示した。リグニン分解とトリテルペンカルボン酸の生合成の関連は、今日認めることはできないが、将来、酵素の生成、すなわち腐朽現象の相違が、重要な属的形質として分類体系が整理されるならば、トリテルペンカルボン酸産生菌は、特定の属の菌群に限られることになると予想される。



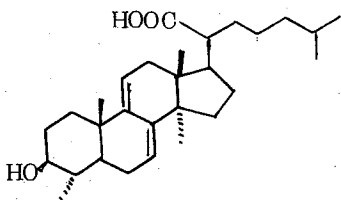
1 R : β OH
7 R : α OAc



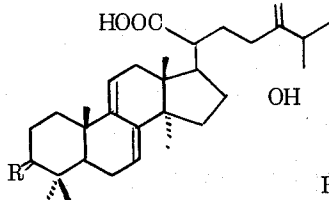
2 R₁ : OH R₂ : H
8 R₁ : R₂ : OH
10 R₁ : OAc R₂ : OH



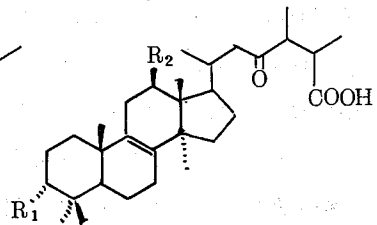
3



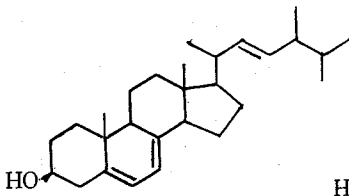
14



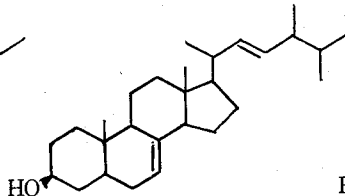
9 R : β OH
11 R : =O



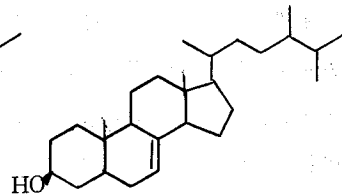
12 R₁ : OCOCH₂COOH R₂ : H
24 R₁ : OCOCH₂COOH R₂ : OH



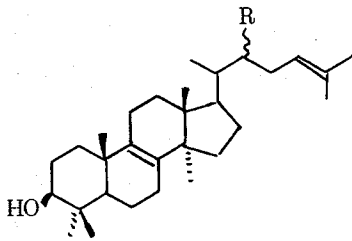
4



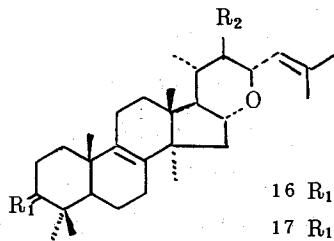
5



6



13 R : OH
25 R : H



16 R₁ : =O R₂ : OAc
17 R₁ : =O R₂ : OH
18 R₁ : α OH R₂ : OAc
19 R₁ : α OH R₂ : OH
20 R₁ : α OH R₂ : H
21 R₁ : β OH R₂ : H
22 R₁ : =O R₂ : H
23 R₁ : β OH R₂ : OAc

審 査 結 果 の 要 旨

著者はサルノコシカケ科 Polyporaceae および近縁の菌の 97 種について、子実体または菌核、若干の菌については培養体を用いてトリテルペンおよびステロール成分を検索し、9 種の新ラノスタン系トリテルペンを単離、構造決定するとともに、トリテルペンカルボン酸を産生する菌はすべて木材の褐色朽れをおこす菌であるという結果を得た。

まず、茯苓 (マツホド *Poria cocos* (SCHW.) WOLF) について、そのトリテルペン成分を検索し、産地別茯苓、培養菌体成分を比較検討し、新化合物 3β -hydroxy lanosta-7,9(11), 24-trien-21-oic acid の構造を明らかにした。

次に、マンネンハリタケ *Echinodotium tsugicola* (P. HENN. et SHIRAI) IMAZEKI から新トリテルペン echinodone 類 (echinodone, deacetylechinodone, 3-epiechinodol, deacetyl-3-epiechinodol, deacetyl-3-epiechinodol, deacetoxy-echinodol, deacetoxyechinodone) を単離して構造を解明した。

さらに、バライロサルノコシカケ *Melanoporia rosea* (ALB. et SCHW. ex FR.) AOSHIMA からは新化合物 12β -hydroxycarbomethoxyacetyl quercinic acid methyl ester を得るとともに、トリテルペン成分未記載の 9 種の菌についてその成分を明らかにした。

最後に、97 種の菌のトリテルペンおよびステロール成分の検索結果をまとめ、これらの成分分布を分類学上の位置、木材腐朽菌の 2 種のタイプとの関係から考察した。また、従来、担子菌類のステロール成分については ergosterol が主成分と考えられていたが、ガスクロマトグラフィー、マススペクトロメトリー、ガスクロ・マススペクトロメーター直接装置による検討の結果、著者の用いた菌については、ergosta-7,22-dien- 3β -ol が主ステロールであった。

以上の知見をまとめた本論文は学位論文として価値あるものと認める。