総 説

C-P 結合を有する脂質について

堀 太 郎

滋賀大学教育学部化学教室 (滋賀県大津市石山平津町 179)

The Presence of Lipids with a Carbon-Phosphorus Bond

Tarō HORI

Department of Chemistry, Faculty of Liberal Arts and Education
University of Shiga (Otsu, Shiga)

1 はじめに

C-P 結合を有する化合物ときくと、有機リン殺虫剤を思い出す人が多いと思う。それもそのはずで最近やましくいわれている公害問題で水質汚濁に係わる環境規準が国で設けられ (昭和 45 年 4 月 21 日)、その規準項目に有機リンが加えられたからである。工場や都市下水路の排水中に 1 ppm の有機リンが含有するとき一定の規制を受けることになっていて、一時は殺虫剤として重宝がられた有機リン化合物も今日では色眼鏡で見られるようになった。しかし、有機リン殺虫剤がすべて C-P 結合をもっているのではなく、むしろ、比較的特殊なタイプに属していて、サリンのようなアルキルホスホネートと EPN で代表されるフェニルホスホネートの 2 系列がそれらである。そして、これらはいずれも、ほかの有機リン剤と同様、動物の cholinesterase を阻害することによって激しい毒作用を示す。この阻害機序もしだいに明らかになろうとしているが、P-F (サリン)、P-O-aryl (EPN、いずれも 図-1 参照) の開裂によって生ずるホスホネート残基が cholinesterase と化合してリン化合物体となり失活するといわれている。この場合、リン剤中の C-P 結合部位は切断されることはない¹⁾。

図-1 C-P 結合を有する代表的な有機リン殺虫剤の構造

本題から話がそれたようであるが、紹介している殺虫剤の C-P 化合物は合成品である。それに引き換え、これから述べようとする C-P 化合物は天然から 10 年ほど前にわが国の研究者によって発見された物質である²⁾。反すう胃に寄生する繊毛虫 (rumen ciliate) から単離されたのでシリアチン (ciliatine) と命名されたが、一般には 2-aminoethylphosphonic acid (2-AEP) と呼んで

いる。その後、生体から数種の類縁化合物が発見される一方、³²P の取り込みや C-P 結合の開裂の機構、とくに、脂質成分となって下等動物に広く分布していることが明らかにされるに至っている。

1970 年の第 43 回日本生化学会大会では、C-P 化合物のシンポジウムがもたれた。この機会に、わけても、脂質の面からみた C-P 化合物について述べることは意味のあることだと考え、編集委員会からの御依頼にこたえた次第である。なお、これまでに述べられているシリアチンの合成法^{3),4)}や分布形態^{5),6)}については、ほかの総説を参照されたい。

2 天然に存在する C-P 化合物と性質

前節に述べた 2-AEP のほか、天然から 6 種の類縁物が発見されている。表-1 に名称、構造式、および単離に用いられた生物名を一括して示した。これら 6 種のうち、2-AEP の性質が最も深く研究されているが、表-1 の構造式からもわかるように、これは一種のアミノ酸であると考えることができる。すなわち、電離指数のうち、 pK_1 2.45 と pK_2 7.0 は ethylphosphonic acid $\text{HO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{PO}(\text{OH})_2$ の 2.45 と 7.85 のそれぞれに相当し、また、ホルモル滴定法から得られる 2-AEP の pK_3 10.8 は $\text{CH}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_3^+$ の pK_3 10.7 に酷似する値を示す。この事実から 2-AEP は水溶液中で zwitter ion となることがわかる ($\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{PO}(\text{OH})_2 \rightleftharpoons \text{NH}_3^+\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-$)。

C-P 化合物のうち、2-AEP、すなわち、シリアチンは遊離の状態でも存在していることは確かである⁷⁾ (後述) が、そのほかの類縁物についてはこの点が充分検討できていない。しかし、この化合物が生体成分を構成する重要な物質に深く関係することは事実であろう。

3 C-P 結合脂質

リン酸を含む脂質は一般に複合脂質として取り扱わ

表-1 天然に存在するシリアチン (2-AEP) およびその類縁物

名 称	構 造 式	生 物
シリアチン (2-aminoethylphosphonic acid)	$\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{P}}}\text{-OH}$	反すう 胃纖毛 虫
ホスホアラニン (2-amino-3-phosphono- propionic acid)	$\text{NH}_2\text{-CH}\overset{\text{O}}{\underset{\text{COOH}}{\text{P}}}\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{P}}}\text{-OH}$	腔 腸
モノメチルシリアチン (N-methyl-aminoethyl- phosphonic acid)	$\text{CH}_3\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{P}}}\text{-OH}$	貝 類 腔 腸
ジメチルシリアチン (N,N-dimethyl-2-aminoethyl- phosphonic acid)	$\text{CH}_3\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{P}}}\text{-OH}$ CH_3	腔 腸
トリメチルシリアチン (trimethyl-2-phosphonoethyl- ammonium hydroxide)	$(\text{CH}_3)_3\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{P}}}\text{-OH}$ OH	腔 腸
アシルシリアチン (N-acyl-2-aminoethyl- phosphonic acid)	$\text{RCO-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{P}}}\text{-OH}$ H	貝 類
アシルメチルシリアチン (N,N-acylmethyl-2-aminoethyl- phosphonic acid)	$\text{RCO-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{P}}}\text{-OH}$ CH_3	貝 類

図-2 C-P 結合脂質

れ、その二つの基本的な型として、グリセロ脂質とスフィンゴ脂質があることは周知の通りである。そして、C-P 化合物もこれら両型の構成成分となって、天然に存在すると考えられているようである。

図-2(A) は生物全般に広く分布する phosphatidylethanolamine⁹⁾ の C-P アナログともいふべき脂質であり、図-2(B) は著者ら¹⁰⁾により、1965 年、淡水産

巻貝のナガタニシ、*Heterogen longispira* から発見された sphingoethanolamine(ceramide aminoethylphosphate)^{11),12)} の C-P アナログであるということができる。

ところで、前者のグリセロ脂質(図-2(A))については Dawson や Liang らを含め数人の学者によって、存在が認められているが、推定の域を出ていないと考えた方が妥当である。その理由について少し触れてみよう。

Kittredge ら¹³⁾はイソギンチャク、*Anthopleura elegantissima* のアルコール抽出物を加水分解し、分解成績体をペーパークロマトで調べて glyceryl 2-AEP を検出したことを報じた(1962)。また、Liang ら¹⁴⁾は原生動物、*Tetrahymena phriformis* に ³²P を取り込ませて C-P 結合脂質の生合成機構を研究して

なる経路で進むと報じているが、グリセロ脂質自体を単離していない(1966)。一方、

Dawson¹⁵⁾ は反すう胃に寄生する原生動物を多量に培養(約 1 kg)し、これよりスフィンゴ脂質型(後述)を単離同定しているが、グリセロ脂質型のものについては加水分解物を検索しているに止まっている(1967)。そのほか、最近において、Kapoulas¹⁶⁾ が TLC 上に Baer の合成品¹⁷⁾ distearoyl 1- α -glyceryl-(2-aminoethyl) phosphonate と一致するスポットを得ているが、構造決定までに至っていない(1969)。また、Smith ら¹⁸⁾はテトラヒメナの纖毛に 2-AEP を成分とする alkoxy acyl 型のグリセロ脂質の存在を推定している(1970)。以上いずれも単離、同定にあっては群盲の域に踏みとどまっている感がある。

おそらく、天然に存在するのであろうが、微量のゆえか、こうした研究者の努力にもかかわらず、単離に成功していないのが実情である。

これに対し、スフィンゴ脂質型の場合は、構造も決定され、生物界における分布も明らかになった。とくに、軟体動物の二枚貝や巻貝には全リン脂質量の 7~20% がこの脂質である。構造は Simon¹⁹⁾ らの過ギ酸酸化法と著者ら²⁰⁾の phospholipase C を用いる酵素法の二方面から調べられ、その結果、図-2 に示すような ceramide 2-aminoethylphosphonate (CAEP) であることが立証された。図-3 は酸化法を用いたときの scheme である。

- 1 sphingomyelin 4 N,N-acylmethyl CAEP
2 CAEP 5 N-methyl CAEP
3 CAEP (α -オキシ酸を含む) 6 N-acyl CAEP

図-6 貝類の CAEP および類縁脂質の薄層クロマトグラム

そして、真珠の母貝であるアコヤガイ *Pinctada martensii* からは前者が、イシダタミからは後者がそれぞれ単離された^{26), 27)}。

これらスフィンゴ脂質の脂肪酸成分は主として、パルミチン、マーガリン、ステアリンで不飽和酸は含んでいないが、オキシ酸を含有する脂質は、セラミド部分にこの酸をもち、TLC によりそのホモログが区別できる (図-6)。オキシ酸は α -hydroxypalmitic および α -hydroxymargaric の 2 種が見いだされている²⁸⁾。また、長鎖状塩基成分については、sphingosine と dihydrosphingosine がおもなものであるが、 C_{16} -sphingosine、 C_{16} -dihydrosphingosine も存在する。セタシジミには sphinga-4,8-dienine も存在する²⁹⁾。

4.3 光学活性

Baer ら³⁰⁾により、1969 年、CAEP が全合成された。合成標品 *erythro*-N-palmitoyl-D-sphingosyl-1-(2-aminoethyl) phosphonate の $[\alpha]_D$ が $+25.1^\circ$ で、その光学的对掌体の L 型は -23.6° である。著者らがセタシジミから単離したものは $+20^\circ$ (1.1%) を示すことから、天然型のは D-sphingosine の誘導体であると考えられる。また、その他の類縁脂質 (図-5) の比旋光度もクロロホルム-メタノール溶液で $+12^\circ \sim 15^\circ$ を与えるから、やはり、D-sphingosine の誘導体であろう。

5 生合成と分解

5.1 生合成

2-AEP (シリアチン) の合成経路は、無細胞系が不安定であるため、テトラヒメナ生細胞の ^{14}C -化合物の取り込み実験の結果に基づいて推測されている場合が多

図-7 ホスホエノールビルビン酸の分子内再配列による 2-AEP の合成経路

い。たとえば Kittredge³¹⁾ によると、オキザロ酢酸→ホスホアラニン→2-AEP と進み、脂質と結合する考え方であり、Warren³²⁾ はホスホエノールビルビン酸の分子内再配列によって C-P 結合 (図-7) が生じ、その後、アミノ基転移と脱炭酸によって、遊離の 2-AEP ができると考えるものである。

5.2 分解

C-P 結合はきわめて安定であって、酸やアルカリによる長時間の加水分解も受けない。また、シロネズミに投与しても、尿やフン中にそのままの形 (2-AEP) で排泄される。しかし、ウシやヒツジの胃内微生物により分解されることが知られ、分解能をもつ 2 種の細菌、*E. Coli* Tm-1 と Tm-2 が胃から単離された。両菌とも pH 6.0~7.0 の範囲で 37°C, 72 hr の培養で 90% の分解率を示したが、その分解物の中体として、2-ホスホアセトアルデヒドが同定されるに至った (図-8)³³⁾。

図-8 C-P 結合の開裂

6 おわりに

以上、C-P 化合物とその脂質について二、三の知見を述べたが、興味ある問題は将来の研究に待たれるものが多いことに読者も気付かれたことと思う。リン元素の生体内における、従来とは異なった形態の誕生が夢多いものとなるためにも、この方面の研究が今後、盛んになることを祈りつつ筆をおく次第である³⁴⁾。

(昭和 45 年 10 月 22 日受理)

文 献

- 1) 宮本, 生化学, **42**, 306 (1969)
- 2) M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature*, **184**, 901(1959)
- 3) G.M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2397(1946)
- 4) A.F. Isebell, 7th International Congress of Biochemistry (Tokyo), Aug., Abstracts III, 447 (1967)
- 5) 堀口, 蛋白質・核酸・酵素, **12**, 317 (1967)
- 6) 堀, 板坂, 化学, **24**, 306 (1969)
- 7) 堀口, 生化学, **42**, 401 (1970)

- 8) 堀, 板坂, 化学, **23**, 892 (1968)
- 9) 野島, 永井 “脂質” p. 118 朝倉書店 (1969)
- 10) T. Hori, O. Itasaka, H. Inoue, M. Akai, *Japan J. Exp. Med.*, **35**, 81 (1965)
- 11) T. Hori, M. Sugita, I. Arakawa, *Biochim. Biophys. Acta.* **152**, 211 (1968)
- 12) D.C. White, A.N. Tucker, *Lipids*, **5**, 56 (1969)
- 13) J.S. Kittredge, E. Roberts, *Biochemistry*, **1**, 624 (1962)
- 14) C.R. Liang, H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, **125**, 548 (1966)
- 15) R.M.C. Dawson, P. Kemp, *Biochem. J.*, **105**, 837 (1967)
- 16) V.M. Kapoulas, *Biochim. Biophys. Acta*, **176**, 324 (1969)
- 17) E. Baer, N.Z. Stanacev, *J. Biol. Chem.*, **239**, 3209 (1964)
- 18) J.D. Smith, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **39**, 1163 (1970)
- 19) G. Simon, G. Rouser, *Lipids*, **2**, 55 (1967)
- 20) T. Hori, I. Arakawa, M. Sugita, *J. Biochem.*, **64**, 533 (1968)
- 21) G. Simon, G. Rouser, *Lipids*, **4**, 607 (1969)
- 22) 杉田, 板坂, 堀, 生化学, **40**, 254 (1968)
- 23) T. Hori, O. Itasaka, M. Sugita, *Mem. Shiga Univ.*, **17**, 24 (1967)
- 24) A. Hayashi, T. Matsubara, *Biochim. Biophys. Acta.*, **176**, 208 (1969)
- 25) T. Hori, M. Sugita, *J. Biochem.*, **65**, 451 (1969)
- 26) T. Hori, I. Arakawa, *Biochim. Biophys. Acta*, **167**, 989 (1969)
- 27) 堀, 板坂, 杉田, 第7回国際天然物化学会議 (ソ連) 要旨集 p. 292 (1970)
- 28) 杉田, 堀, 沢田, 生化学, **40**, 158 (1968)
- 29) 堀, 杉田, 未発表
- 30) E. Bear, G.R. Sarma, *Can. J. Biochem.*, **47**, 603 (1969)
- 31) J.S. Kittredge, R.R. Hughes, *Biochemistry*, **3**, 991 (1964)
- 32) W.A. Warren, *Biochim. Biophys. Acta*, **156**, 340 (1968)
- 33) 玉利, 神立, 生化学, **40**, 401 (1970)
- 34) 保田, 油化学, **18**, 239 (1969)
林, 松原, 松浦, 油化学, **18**, 118 (1969)

書 評

舟 橋 三 郎
原 一 郎 共 編 脂 質 I
山 川 民 夫

共立出版株式会社発行
定 価 4500 円

舟橋, 毛利, 原, 福島, 松本の諸氏編「脂質化学」が発刊されたのは昭和 33 年であった。この 2 冊の本ほど, 座右の書として多くの人々に読まれ, 頼りにされたものは少ないであろう。しかし, 最近のように脂質の研究が量的, 質的に盛大になると, 10 年以上も前の本では手軽に利用できにくくなり, 追加や改訂の要が目立つようになった。

この折に, この「脂質 I」が発刊されたのはまことに時宜を得たものと考えられる。この「脂質」は 1 巻と 2 巻からなり, 「脂質 I」は脂質の物質編で, 既刊の脂質化学第 1 巻に相当するものであるが, 内容的には既刊の書の改訂版の域をはるかに超えて, むしろ, 全く新しくなっているといえよう。

本書は第 1 編総論として脂質研究の歴史, 脂質の定義, 名称, 分類について記載され, 脂質命名法が提案されている。第 2 編は物質論で, 第 1 章が単純脂質とその構成成分, 第 2 章が複合脂質とその構成成分, 第

3 章が脂質の有機合成, 第 4 章が脂質の物理化学, 第 5 章が脂質の分析法と機器による構造研究法, 第 6 章がリン脂質の分布となっている。

内容的には糖脂質の分野の増加が目立ち, また脂質の有機合成, 脂質の研究法なども著しく発展したことが注目される。そのほか各項目にわたって, 最近 10 余年の進歩がはっきりと見られる。とにかく, 広汎な脂質の分野を第一線の現役の研究者が適切に執筆したものであるだけに, 軽い気分で頁をめくっていても, つい引きこまれて深く読んでしまい, 膨大な内容もあり気にならない。本書は脂質の直接の研究者はもちろん, 脂質研究の周辺にいる人々にとっても, 座右から離せないものとなるだろう。

なお, 「脂質 II」は生体反応論であり, 代謝と栄養を扱っている。この発刊も待たれるが, 出版社の予定では今年 (1971 年) の 11 月頃の由である。

(太田静行)