N-メバロノイル-β-アラニンの合成とその生物学的活性に関する研究 (第 5 報¹⁾)
メバロン酸の *Acetobacter suboxydans* におけるパントイン酸代替作用

北村二郎, 今井一夫,^{2a)} 高取吉太郎^{2b)}
岐阜薬科大学,^{2a)} 名古屋大学医学部付属病院薬剤部^{2b)}

Synthesis of N-Mevalonoyl-β-alanine and Its Biological Activities. V.¹⁾
Pantoic Acid Replacement Activities of Mevalonic Acid
on the Growth of *Acetobacter suboxydans*

JIRO KITAMURA, KAZUO IMAI,^{2a)} and KICHITARO TAKATORI^{2b)}
Gifu College of Pharmacy,^{2a)} and Hospital Pharmacy, Faculty of
Medicine, Nagoya University^{2b)}

(Received September 9, 1970)

In *Acetobacter suboxydans* ATCC 621, which requires pantoic acid for growth, mevalonic acid, which is its isomer having a similar structure and which is a growth factor for some kind of *Lactobacillus*, showed 1/400 activity of pantoic acid. N-Mevalonoyl-β-alanine, which has a structure similar to pantothenic acid, had only a weak substitutive activity. This relationship parallels the relationship between pantoic acid and pantothenic acid for the growth of *Acetobacter suboxydans* ATCC 621.

パントテン酸 (PaA, I) と構造類以の異性体である N-メバロノイル-β-アラニン (Mv-β-A II) が PaA を要求する乳酸菌³⁾ および PaA あるいはパントイン酸 (Pa-Lac, III) を要求する大腸菌変異株⁴⁾ にたいして高濃度において PaA 活性をしめすことを報告した。この作用は Mv-β-A に特異的で加水分解産物と考えられるメバロン酸 (Mv-Lac IV) にも β-アラニンにも認められなかった。

この報告では Pa-Lac を必須とし PaA 合成能を持つ *Acetobacter suboxydans* ATCC 621 (*A. suboxy.*) にたいする Mv-Lac および Mv-β-A の作用を検討した。

Chart 1

実 験 の 部

菌株 *Acetobacter suboxydans* ATCC 621 (=IFO 3172).

保存 酵母エキス 1 g, グリセリン 5 g, 寒天 1.5 g を精製水にとかし 100 ml とした培地を保存培地とし, 48 時間, 30° で培養し, 2 週間毎に移植して氷室に保存する。

1) 第 4 報: 高取吉太郎, 北村二郎, 今井一夫, 薬誌, **85**, 1078 (1965).

2) Location: a) Mitahora, Gifu; b) Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya.

3) 高取吉太郎, 今井一夫, 北村二郎, 薬誌, **85**, 1070 (1965).

4) 高取吉太郎, 北村二郎, 今井一夫, 薬誌, **85**, 1074 (1965).

基礎培地 Underkofler⁵⁾ の培地を若干変更した次の組成の培地を使用した。グリセリン 5.0 g, カザミノ酸 0.5 g, トリプトファン 10 mg, シスチン 7.5 mg, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 各 50 mg, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 20 mg, NaCl, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, $MnSO_4 \cdot 3H_2O$ 各 1 mg, 酵母エキス 10 mg を精製水にとかし全量 100 ml とする (pH 6.0)。

培養方法 2 倍濃度の基礎培地 5 ml を L 字管 (Turbido-L-Cell)⁶⁾ にとり各種の検体を加えて全量 10 ml とし、滅菌後 (2 気圧, 120°), 菌を接種, 30°, 30—34 時間振盪培養し, 増殖度を光電比色計で測定した。

実験結果および考察

A. suboxy. にたいする PaA および Pa-Lac の response curve は Fig. 1 にしめた。Underkofler⁵⁾ らの報告のようにこの菌は PaA よりも Pa-Lac をよく利用する。この点は大腸菌の Pa-Lac 要求株 *Escherichia coli* # 3020⁴⁾ が Pa-Lac よりも PaA により強く発育が促進された結果と対照的である。

次に、基礎培地に種々の濃度の Mv-β-A または Mv-Lac を加えて、乳酸菌や大腸菌変異株にみられたような代替作用の有無をしらべた。その結果は Fig. 2 に示したが、Mv-β-A よりも Mv-Lac が強い発育促進作用を持つことがわかった。

Fig. 1. Response Curve of *Acetobacter suboxydans* ATCC 621 for Pantoic Acid and Pantothenic Acid

—x—: DL-pantoic acid^{a)}
—o—: D-pantothenic acid^{b)}

a) For the purpose of comparison, the racemate was used.

b) The commercially available sample was used, because racemate did not obtained.

Fig. 2. Growth Promoting Activities of Mevalonic Acid and Mevalonoyl-β-alanine for *Acetobacter suboxydans* ATCC 621

—x—: DL-mevalonic acid^{a)}

—o—: DL-mevalonoyl-β-alanine^{b)}

a) Obtained from Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, U.S.A.

b) Synthesized by the method of previous paper (K. Takatori, J. Kitamura, K. Imai, *Yakugaku Zasshi*, **85**, 1068 (1965)).

すなわち、Pa-Lac の 1 μg/ml によって達せられる最大増殖値とほぼ同程度の増殖を与えるには Mv-Lac 400 μg/ml を要したが Mv-β-A では 1000 μg/ml 以上の高濃度が必要であった。この事実は使用した菌の PaA および Pa-Lac 要求の性質とよく一致しており、先の大腸菌変異株 # 3020 の場合とよく併行した結果を与えた。

PaA の Pa-Lac 部分を変化させた構造類似体のなかには Mv-β-A のように PaA 代替作用をもつものが少ない。なかでも β-位のメチル基の 1 個をエチル基で置換した化合物は *Lactobacillus* (*L.*) *plantarum* にたいして 25—50% の PaA 様活性をしめすが、2 個ともエチル基で置換した (+)α,γ-dihydroxy-β,β-diethylbutyryl-β-alanine では 0.1% に低下する。⁷⁾ またヒドロキシメチル基で置換した類似体は *L. casei*, *L. brassicae*, *Stereptococcus faecalis*, *Saccharomyces cerevisiae* GM など にたいして 1—23% の PaA 様活性をしめす。⁸⁾ しかし *Saccharomyces* にたいするこの系列の類似体の活性は加水分解によって生じる β-alanine によることが乳酸菌やマウスに

5) L.A. Underkofler, A.C. Bantz, W.H. Peterson, *J. Bacteriology*, **45**, 183 (1943).

6) 藤本理化学器械製作所 (東京).

7) T. Wieland, E.F. Möller, *Ber.*, **81**, 316 (1948); T. Wieland, W. Maul, *Biochem. Z.*, **326**, 18 (1954).

8) H.K. Mitchell, E.E. Snell, R.J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1791 (1940).

たいし強い PaA 拮抗作用をしめす ω -methyl-PaA についても明らかにされている。⁹⁾

A. suboxy. は Pa-Lac 部分のみを必須とする菌である。また β -alanine の存在によっても影響されない。したがって Pa-Lac の構造類似体で *A. suboxy.* にたいする作用が調べられたものも少なくないが Pa-Lac 代替作用をもつ化合物としては α -keto 体が約 3% の活性をしめすことが知られている。¹⁰⁾ Mv-Lac のしめす活性は 1/400 にすぎないが、さらに一例を加えるものであり、Mv-Lac がある種の乳酸菌の細菌ビタミンであることと考えあわせて興味深い。

なお、田村ら¹¹⁾ は *L. heterohiochii* の未知発育因子の追求から火落酸 (=mevalonic acid, Mv-Lac) を発見した。この過程で Pa-Lac など多数のオキシ酸の活性がしらべられたが *L. heterohiochii* にたいしてはいずれも発育因子としての作用は認められなかった。

結 語

Pa-Lac を必須とする *A. suboxy.* にたいして Mv-Lac が 1/400 の活性をもつことがわかった。この作用は Mv- β -A よりも強く、*A. suboxy.* の Pa-Lac と PaA にたいする response の関係と併行している。

9) a) S. Kimura, H. Ariyama, *J. Vitaminology (Kyoto)*, **9**, 243 (1963); b) V.H. Cheldelin, C.A. Schink, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2625 (1947).

10) E.M. Lansford, Jr., W. Shive, *Arch. Biochem. Biophys.*, **38**, 353 (1952).

11) 田村学造, 名倉淳雄, 農化, **32**, 701 (1958); 田村学造, “乳酸菌の研究,” 北原覚雄編著, 東京大学出版会, 東京, 1966, pp. 319—327.

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
91 (3) 406 — 409 (1971)

UDC 547.466.67

N- α -ナフチルアセチルアミノ酸および近似体 N-アシルアミノ酸 (第 3 報¹⁾)

須山 正, 豊田 猛, 金尾清造
味の素中央研究所²⁾

N- α -Naphthylacetyl-amino Acids and Related Compounds N-Acylamino Acids. III¹⁾

TADASHI SUYAMA, TAKESHI TOYODA, and SEIZO KANAO
Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.²⁾

(Received September 14, 1970)

Thirty-one kinds of N-(α -naphthylacetyl)amino acid were prepared by the Schotten-Baumann method. These derivatives were considered to be useful for the growth of plants. These derivatives had smaller specific rotation than phenacetyl-amino acids. N-(α -Naphthylacetyl)-L-homoserine was found to undergo cyclization to its lactone by treatment with hydrochloric acid.

α -ナフチル酢酸はそれ自体が植物の生育上相当に評価されていることは多くの文献によって明かである。しかし発根, 収獲増加,³⁻⁵⁾ 落果防止,^{6,7)} 小麦および大豆種子の発芽ならびに生育,⁸⁾ 柿の単為結実,⁹⁾ 等の面において

1) 第 2 報: 須山 正, 豊田 猛, 金尾清造, 薬誌, **86**, 967 (1966).

2) Location: Kawasaki-shi, Kanagawa.

3) 野口弥吉, 菅原友太, *Proc. Imp. Acad. Tokyo*, **17**, 402 (1941).

4) 近藤頼巳, 五十嵐憲蔵, 農業および園芸, **16**, 1467 (1941).

5) 住木諭介, “植物ホルモンの応用,” 全国農業会, 1946; 安間, “大麦, 小麦に対するホルモン,” 全国農業会, 1946.