

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

Chemical studies on bioactive compounds from Indonesian marine organisms

論文題目 (インドネシア産海洋生物に含まれる生理活性物質の化学的研究)

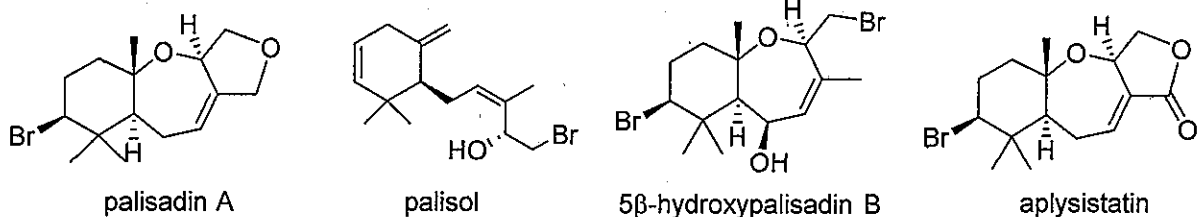
氏名 Kasmiasi

論文内容の要旨

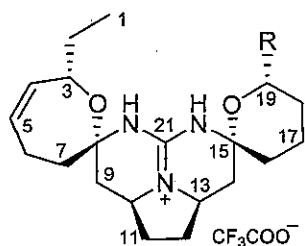
海洋生物からは陸上生物には見られない興味深い化学構造と生理活性を示す二次代謝産物が発見されてきた。中には新薬として応用されたものも見られる。こうした化合物が多様であればあるほど応用への展開の可能性が高まると考えると、それらを生産する海洋生物種の多様性が重要となる。こうした点でインドネシアに棲息する海洋生物は、その多様性の高さから医薬品の候補物質を含む貴重な資源と言える。今回、インドネシアの近海で採集した 29 の海洋性生物（海藻 21 種、海綿 6 種、軟サンゴ 2 種）から抽出物を作成し生理活性物質の探索を行った。

海洋生物材料を凍結乾燥し、MeOH 抽出と溶媒分配操作を経て、ヘキサン可溶成分と 90% MeOH 可溶成分に分画した。得られた計 58 個のサンプルを、がん細胞株 A431 に対する細胞毒性試験と作物病害菌の疫病菌 *Phytophthora capsici* に対する生育阻害試験に供した。その結果、がん細胞に顕著な毒性 ($IC_{50} < 0.2 \mu\text{g/mL}$) を示すサンプル 6 検体および抗疫病菌活性 (投与量 $50 \mu\text{g/disk}$) を示すサンプル 8 検体が得られた。

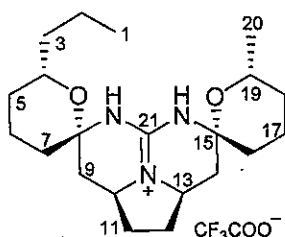
これらの生理活性サンプルのうち細胞毒性と抗疫病菌活性の両方を示した紅藻 *Laurencia intricata* のヘキサン可溶成分と 90% MeOH 可溶成分を合わせて、クロマトグラフィーにより分離精製した。その結果、4 種の既知プロモセスキテルペン (palisadin A, palisol, 5β -hydroxypalisadin B, aplysistatin) を単離した。これらの物質の生理活性を評価したところ、がん細胞に対してそれぞれ 1.4, 0.59, 0.61, 0.15 $\mu\text{g/mL}$ の IC_{50} 値を示した。Aplysistatin の強力ながん細胞阻害活性は、 α,β -不飽和ラクトン構造に基づくものと考えられた。一方、疫病菌に対してはいずれも $300 \mu\text{g/disk}$ で弱い生育阻害活性を示した。



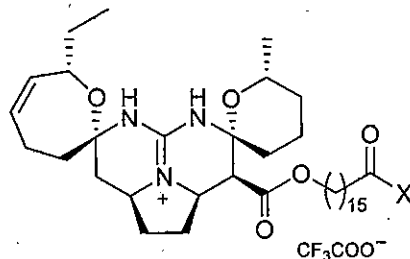
次いで、極めて強力な細胞毒性 ($IC_{50} = 0.046 \mu\text{g/mL}$) を示した海綿 *Clathria bulbotoxa* の 90% MeOH 可溶成分をクロマトグラフィーで繰り返し分離精製した結果、6 種の細胞毒性物質を単離した。この内 3 つは 5 環性グアニジニウムをもつ既知アルカロイド crambescidin 359 (4), 657 (5), 800 (6) と同定した。他の 3 化合物は NMR より類縁アルカロイドと考えられたが、新規物質であったため二次元 NMR を駆使した構造解析により立体化学を含めた構造を決定し、crambescidin 345 (1), 361 (2), 373 (3) と命名した。がん細胞に対する細胞毒性を評価した結果、1~6 の IC_{50} 値はそれぞれ 7.0, 2.5, 0.94, 3.1, 0.012, 0.048 μM であった。中でも、長鎖脂肪鎖をもった 5, 6 は極めて高い活性を示し、その含有量から 90% MeOH 可溶成分の活性は主に 5, 6 によるものと考えられた。一方、疫病菌に対する 1~6 の阻害活性は、100 $\mu\text{g/disk}$ の投与における阻害エリアがそれぞれ 3, 4, 3.5, 2, 0, 1.5 mm となり、興味深いことに 5, 6 よりも長鎖脂肪鎖をもたない 1~4 の方が高かった。細胞毒性と抗疫病菌活性の相関をグラフ化したところ良い反比例関係を示した。この現象は以下のように考察できる。すなわち、物質の動物細胞に対する膜透過性にはある程度の脂溶性が必要であり、5, 6 の長鎖脂肪鎖がその役割をすることで細胞内に取り込まれ、作用点と思われる中央のグアニジニウム基が活性を示しやすくなる。一方、寒天培地を用いる抗疫病菌試験では、脂溶性の高い 5, 6 は培地中を拡散しにくく疫病菌コロニーまで到達しにくいいため活性を示しにくいと考えられた。以上の結果は、環状グアニジニウム型薬剤を開発する際の有益な示唆を与えるものと言える。



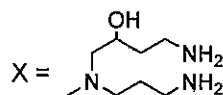
R = H: crambescidin 345 (1)
R = Et: crambescidin 373 (2)
R = Me: crambescidin 359 (4)



crambescidin 361 (3)



X = -OH: crambescidin 657 (5)



crambescidin 800 (6)