

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 Kasmiasi

論文題目

Chemical studies on bioactive compounds from Indonesian marine organisms

(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)

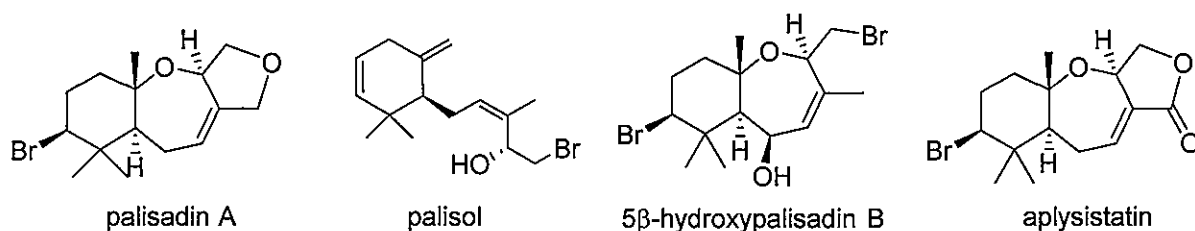
論文審査担当者

主査	名古屋大学教授	小鹿	一
委員	名古屋大学教授	北	将樹
委員	名古屋大学准教授	中川	優

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。

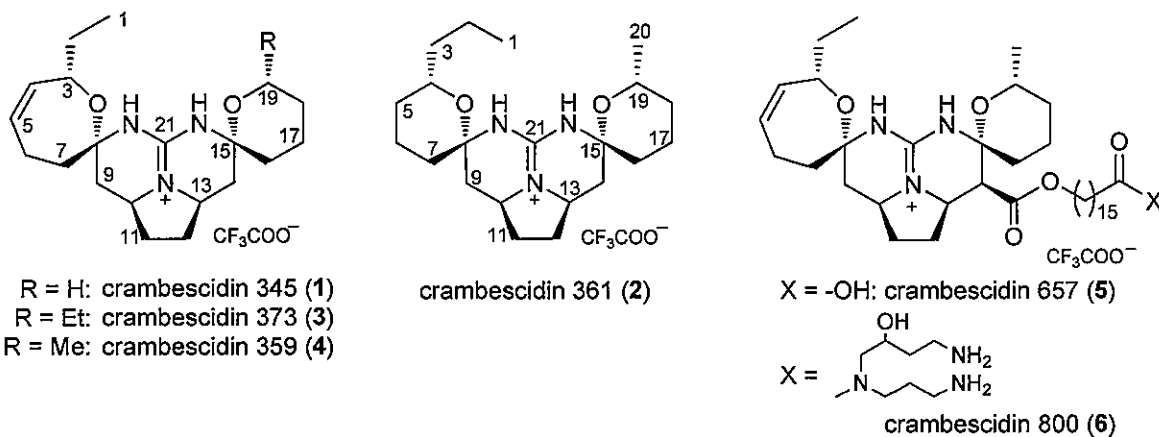
海洋生物材料を凍結乾燥し、MeOH抽出と溶媒分配操作を経て、ヘキサン可溶成分と90% MeOH可溶成分に分画した。得られた計58個のサンプルを、がん細胞株 A431 に対する細胞毒性試験と作物病害菌の疫病菌 *Phytophthora capsici* に対する生育阻害試験に供した。その結果、がん細胞に顕著な毒性 ( $IC_{50} < 0.2 \mu\text{g/mL}$ ) を示すサンプル6検体および抗疫病菌活性（投与量  $50 \mu\text{g/disk}$ ）を示すサンプル8検体が得られた。

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種の既知ブロモセスキテルペン（palisadin A, palisol, 5 $\beta$ -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、 $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン構造に基づくものと考えられた。一方、疫病菌に対する最低阻害投与量は、aplysistatin が  $100 \mu\text{g/disk}$ 、その他が  $300 \mu\text{g/disk}$  と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。A-431 がん細胞に対する細胞毒性を評価した結果、1~6 の IC<sub>50</sub> 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 μg/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ため活性を示しにくいと考えられた。この結果は、環状グアニジニウム型の薬剤を開発する際の有益な示唆を与えるものと言える。



以上の成果は、新規な医薬・農薬のシーズを提供するものとして、当該分野に関する学術研究に大きく貢献するものであり、博士（農学）に相応しい内容であると判断した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 第	号	氏名	Kasmiati
試験担当者	主査 小鹿 一、北 将樹、中川 優			
(試験の結果の要旨)				
<p>平成30年 4月27日学位審査委員会において、主論文の内容を中心としてこれに関連する科目の学識および研究能力について試問し審査した結果、合格と判定した。</p>				