

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

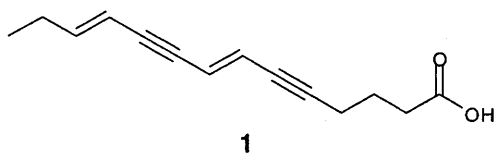
申請者氏名 岡田 裕実春

海洋生物からの有用二次代謝産物の探索は 1970 年始めから活発に行われ、1 万を越える新規化合物が得られている。特に、海綿や原索動物などの無脊椎動物からは、抗菌、抗カビ、抗腫瘍など医薬として有用な活性を持つ化合物が多く発見されている。一方、薬剤耐性菌の出現や真菌症の急増などから、新しい抗生物質の開発が急がれている

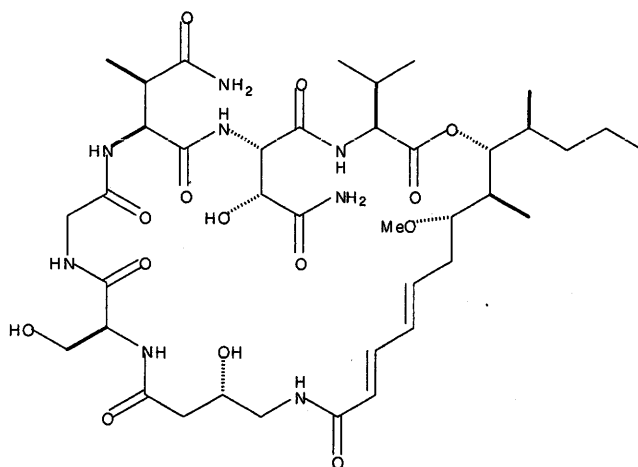
このような背景のもと、本研究では海洋無脊椎動物を対象として、従来の抗菌・抗カビ試験に加え、出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の特定の遺伝子に損傷がある変異株を用いるスクリーニングを行うとともに、有望な活性を示した 3 種類の実験動物から活性物質の単離と構造解析を試みたところ、4 つの新規化合物を得ることができた。その概要は以下の通りである。

先ず、1997 年から 2002 年にかけて日本沿岸で採集した海綿始めとする 876 検体の無脊椎動物から脂溶性および水溶性画分を調製し、それぞれについて *S. cerevisiae* の変異株 10 種に対する抗菌性を評価した。その結果、海綿動物がもっとも有望な探索源であることが分かった。

次に、cdc 遺伝子変異株に対して比較的強い活性が脂溶性画分に認められた釜木湾産海綿 *Oceanapia* sp. から活性成分の分離・同定を試みたところ、珍しい ene-yne-ene-yne 構造を含むポリアセチレン **1** が得られた。本化合物は、酵母の 3 種類の変異株に対して選択的に抗カビ活性を示した。



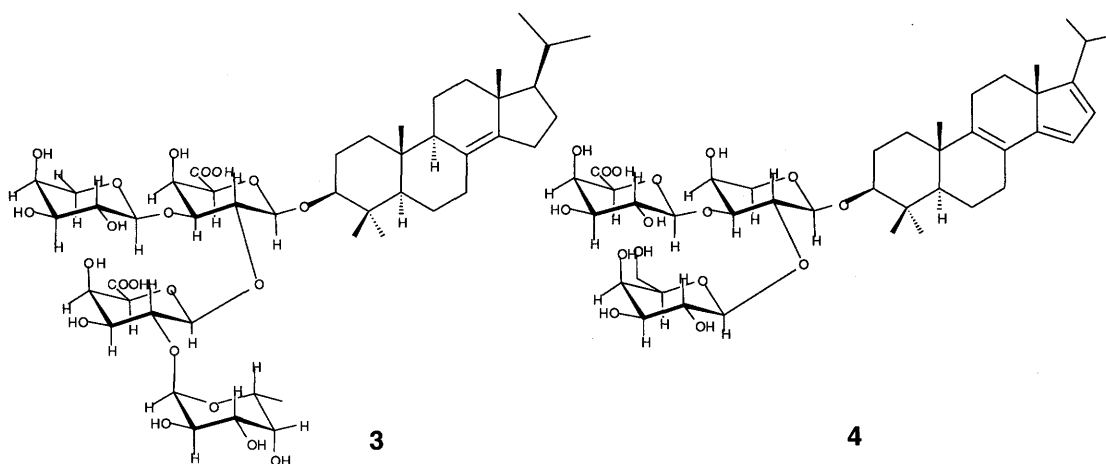
1



2

さらに、*S. cerevisiae* の変異株を用いたスクリーニングにおいて顕著な活性を示した上甌島産海綿 *Theonella swinhoei* より活性物質の単離を試みたが、活性本体は既知化合物の *theonellamide* 類であった。しかし、同時に *nagahamide A (2)* と命名した抗菌物質を単離できたので、化学構造を FABMS および各種二次元 NMR を含む機器分析ならびに化学分解により解析したところ、珍しい 4-amino-3-hydroxybutyric acid などの異常アミノ酸と 10-dimethyl-9-hydroxy-7-methoxytrideca-2,4-dienoic acid (DHMDA) を含む新奇なデプシペプチドであることが判明した。本ペプチドはグラム陽性および陰性菌の増殖を抑えた。

最後に、*S. cerevisiae* の *cdc* 遺伝子変異株に対する活性が、水溶性画分認められた八丈島産 *Erylus sp.* から活性成分を分離・構造決定を試みた。その結果、*sokodoside A(3)* および *B(4)* と命名した2つの活性成分を得ることができ、それらの化学構造を各種二次元 NMR を含むスペクトルデータならびに化学分解によって解析したところ、これまでにないステロイド骨格のアグリコンとガラクトツロン酸を含む特異なサポニンの構造を明らかにすることができた。



以上、本研究は、日本近海で採集された海綿を中心とする海産無脊椎動物について *S. cerevisiae* の変異株を含むバクテリアとカビに対する抗菌活性を調べたところ、多くの海綿に活性を認めるとともに、活性のあった有望な3種の海綿からアセチレンカルボン酸、珍しい DHMDA 残基を含む7残基の抗菌性デプシペプチド、および前例のない炭素骨格を持つ2つのステロイド配糖体を単離・構造決定したもので、学術上、応用上寄与するところが大きい。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値があるものと認めた。