

論文審査の結果の要旨

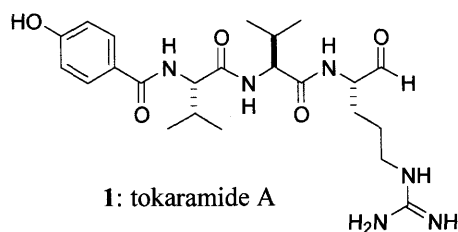
申請者氏名 藤田 雅紀

浸潤・転移はがんの主要な特徴であり、その過程において細胞間基質 (ECM) および血管基底膜の分解が必須である。多くのがん細胞で matrix metalloproteinase 2 (MMP2)、cathepsin B、および plasminogen activator などの ECM 分解プロテアーゼの増加が認められている。これらプロテアーゼに対する阻害剤は有効な抗転移剤となることが期待され、その研究が活発に行われている。

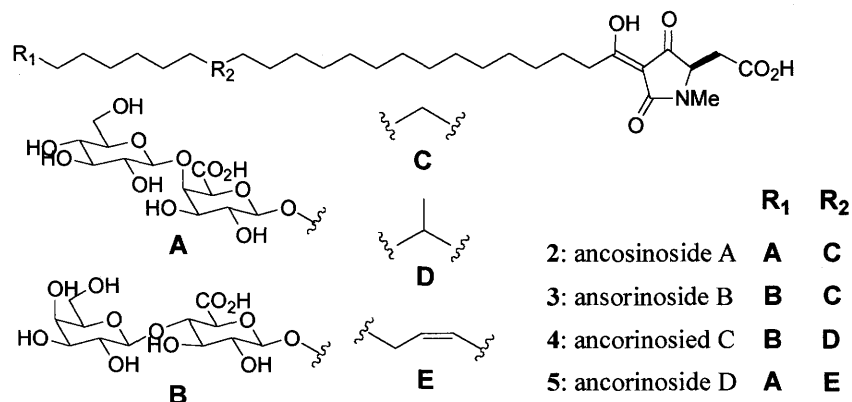
このような背景の下、海綿を主体とする海洋無脊椎動物を対象に cathepsin B、MMP2 および MT1-MMP に対する阻害活性を調べるとともに、有望な活性が認められた 4 種の実験動物から活性物質の単離・構造決定を試みたところ、9 つの活性物質を得ることができた。その概要は以下の通りである。

まず、日本沿岸で採集した海洋無脊椎動物 1304 検体調製した脂溶性画分および水溶性画分について、上記 3 酵素に対する阻害活性を調べた。その結果、各酵素に対して脂溶性画分では約 8%、また水溶性画分では約 6% に顕著な活性が認められた。そこで、活性検体のうち特に選択性に優れ、活性の強かった海綿 4 種について、活性本体の解明を試みた。

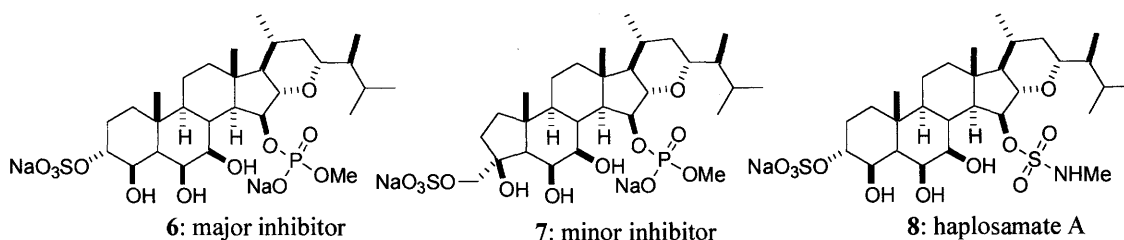
最初に、水溶性画分に顕著な cathepsin B 阻害活性が認められたトカラ列島中之島産海綿 *Theonella aff. mirabilis* から活性物質の単離・構造決定を試みたところ、tokaramide A (1) と命名した直鎖ペプチドを得ることができた。本化合物は cathepsin B を IC₅₀ 値 29 ng/mL で阻害した。



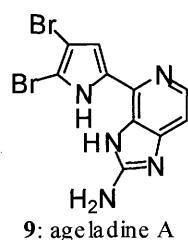
次に、MT1-MMP に対して特異的な阻害活性を示した鹿児島県請島産海綿 *Penares sollasi* Thiele から、3 つの新規物質を含む 4 つの阻害物質 ancorinoside A-D (2-5) を単離した。各種機器分析と化学分解の結果、いずれもヘキソース、ウロン酸、アルキル長鎖およびテトラミン酸からなる特異な化合物であることが分かった。Ancorinoside A-D (2-5) は MT1-MMP を IC₅₀ 値 180-500 μg/mL で阻害した。なお、4 は P388 細胞に対して IC₅₀ 値 90 ng/mL の細胞毒性を示した。



さらに、脂溶性画分に MT1-MMP 阻害活性が認められた、高知県二並島産海綿 *Chribrochalina* sp. から 2 つの阻害物質 **6** と **7** を単離して構造解析したところ、化合物 **6** は HIV-I integrase 阻害剤として報告された haplosamate A (**8**) と同一で、**6** の構造が正しいことが分かった。なお、化合物 **6** および **7** は MT1-MMP を IC₅₀ 値 150-180 μg/mL で阻害した。



最後に、鹿児島県口永良部島産海綿 *Agelas nakamura* Hoshino の脂溶性抽出物に顕著な MMP2 阻害活性が認められたので、活性本体の解明を試みたところ、ageladine A (**9**) と命名した特異な dibromopyrrole 誘導体が得られた。なお、本化合物は、MMP2 に対して IC₅₀ 値 2.0 μg/mL で阻害活性を示した。なお、その阻害様式は非競合阻害と考えられた。



以上本研究では、がん転移阻害剤もしくはそのシード化合物開発を目的として、海洋無脊椎動物 1304 検体から調製した水溶性および脂溶性抽出物について、cathepsin B、MT1-MMP、MMP2 に対する阻害活性を調べるとともに、有望な活性が認められた 4 種の海綿から 8 種の新規物質を含む計 9 種の阻害物質を単離したもので、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。