

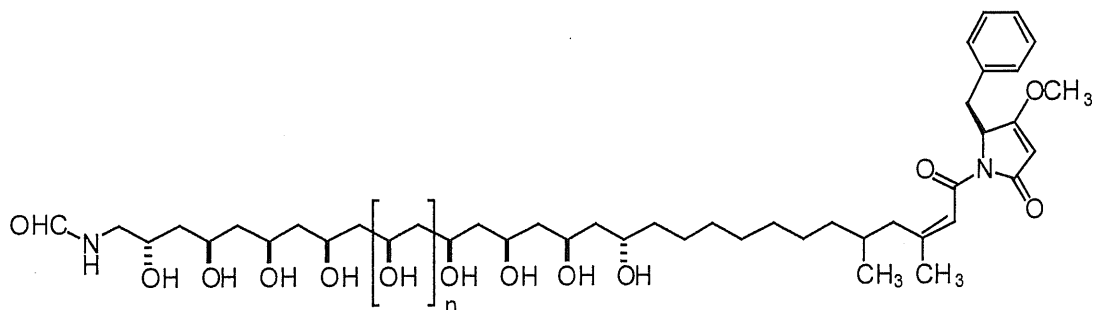
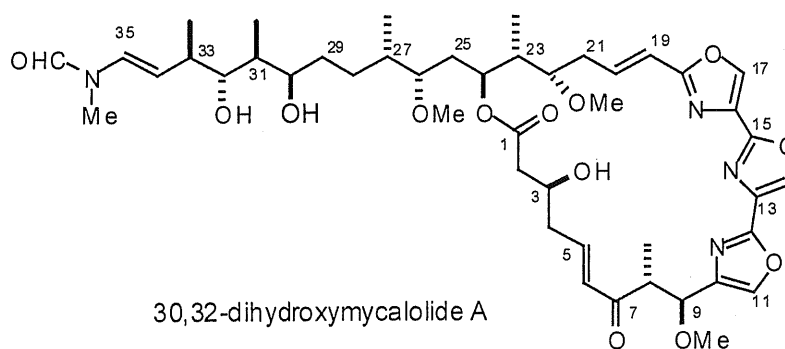
[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 Preecha, Phuwapraisirisan

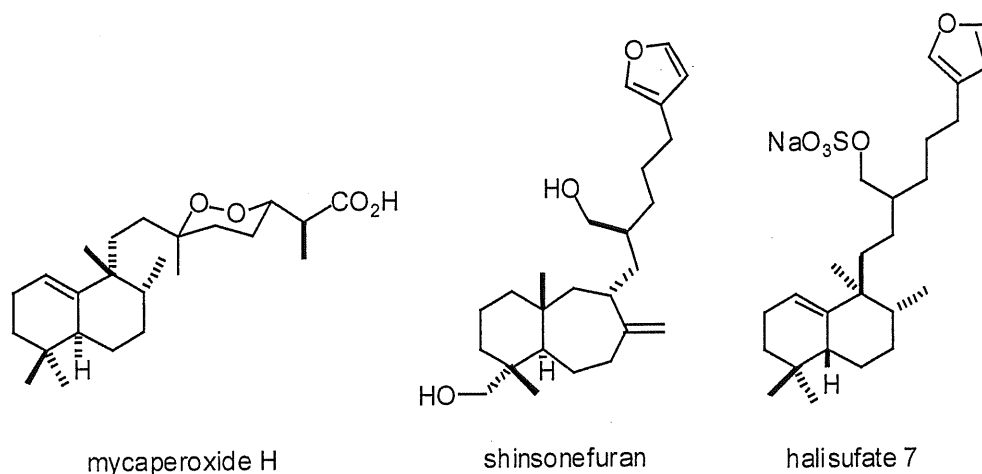
1970年初頭から始まった海洋生物からの医薬素材探索において、多くの細胞毒性（抗腫瘍）物質が発見されている。特に、海綿から得られた細胞毒性物質は、活性が強く、構造が新奇なものが多いので、新奇抗がん剤として期待されるものが多い。本研究では、日本およびタイ産海綿から新奇抗腫瘍性リード化合物を開発することを目的に、ヒト子宮頸がん由来の HeLa 細胞に対する細胞毒性試験の結果、有望な活性を示した 4 種の実験室から活性物質の単離と構造決定を試みたところ、9 種の新規化合物を含む、合計 18 種の細胞毒性物質を得ることができた。その概要は以下の通りである。

まず、細胞毒性試験で強い活性を示した天草諸島産 *Mycale izuensis* から活性物質の単離と構造決定を試みた。すなわち、凍結試料を MeOH および EtOH で抽出後、細胞毒性を指標に分画して 5 つの既知の mycalolide 誘導体とともに新規の 30, 32-dihydroxymycalolide A を単離することができた。これらの化合物は、IC₅₀ 1.4 – 6.8 ng/mL で HeLa 細胞の増殖を抑えた。さらに、活性が認められた画分を、ODS HPLC で精製した結果、6 つの活性物質が得られた。これらの構造を機器分析で詳細に解析したところ、ピロリドン環と多くの 1, 3-ジオールユニットを含むこれまでにない新奇化合物であることが判明したので、



mycapolyol A・F と命名した。さらに、1, 3-ジオールユニットの相対立体化学を ^{13}C NMR シフト値から推定し、ピロリドン部分の絶対立体化学を化学分解反応によって決定した。なお、これらの化合物は、HeLa 細胞の増殖を IC_{50} 0.05 – 0.90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で抑制した。

次に、有望な活性が認められたタイの Shichang 島で採集した *Mycale* sp. から活性物質の単離・精製を試みたところ、既知の mycaperoxide B に加え、新規化合物、mycaperoxide H を得ることができた。平面構造は 2D NMR データの詳細な解析により決定し、絶対立体化学は既知の mycaperoxide B と化学的に関連づけることにより決定した。これらの化合物は、 IC_{50} 0.8-0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の細胞毒性を示した。



最後に、奄美大島近海の水深 150 m に位置する大島新曾根でドレッジにより採集した海綿から細胞毒性物質の探索を行った。まず、未同定海綿の脂溶性画分に強い細胞毒性が認められたので、活性成分の単離を行った結果、既知のセスタテルペン 12 β -hydroxyheteronemin とともに、widdrol 型の環構造を含む新規フラノセスタテルペンの shinsonefuran を単離・構造決定することができた。さらに、同時に得られた既知フラノセスタテルペン halisulfate 7 の構造も訂正した。なお、shinsonefuran は IC_{50} 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の細胞毒性を示した。一方、同じ場所で採集した *Discodermia japonica* から HeLa 細胞に対して IC_{50} 1.8 ng/mL の細胞毒性を示す既知の theopederin K を分離・同定した。

以上、本研究は、海綿から抗腫瘍性リード化合物を開発する目的で、HeLa 細胞に対して有望な細胞毒性を示した日本およびタイ産海綿 4 種から、活性物質の分離・構造解析を試みたところ、9 種の新規化合物を含む合計 18 種の細胞毒性物質を単離・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あるものと認めた。