

論文審査の結果の要旨

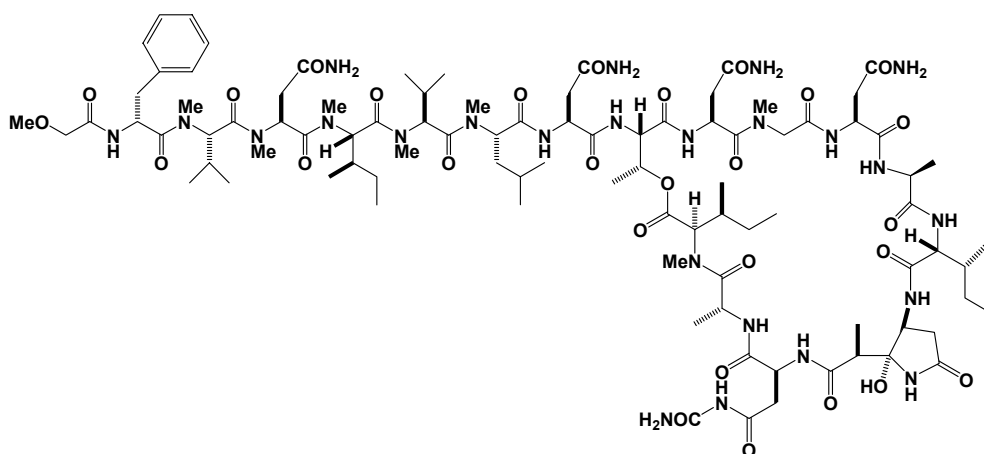
申請者氏名 荒木 貴宏

海綿は採集が容易であり、含有成分は細胞毒性、抗菌・抗カビ、酵素阻害など顕著な生物活性を示すことが多い。また、得られた化合物の化学構造も特異で、多種多様である。現在までに海綿から多くの細胞毒性物質が発見されており、抗がん剤として臨床あるいは前臨床試験中、あるいは分子生物学のツールとして応用されているものも少なくない。

このような背景の下、本研究では細胞毒性試験で P388 マウス白血病細胞に対して顕著な活性を示した 2 種の鹿児島県下甑島産 *Theonella* 属海綿から活性物質の探索を試みた。その結果、2 種のペプチド、および 1 種のテトラミン酸マクロラクタムを単離して構造決定することができた。その概要は以下の通りである。

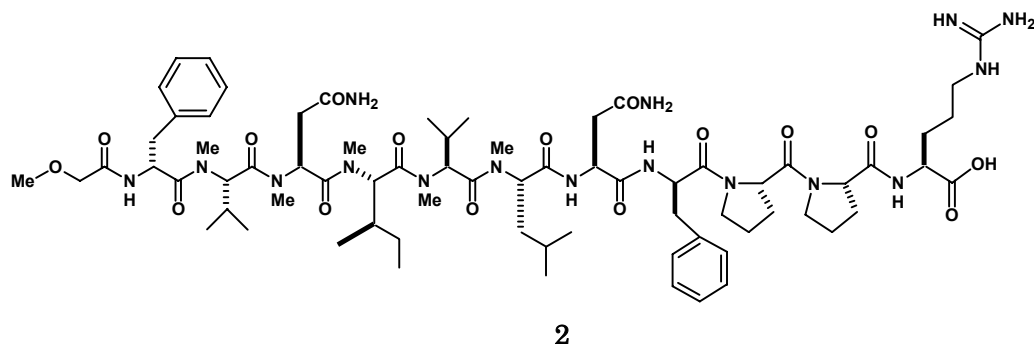
下甑島産 *Theonella* 属海綿からの細胞毒性物質 koshikamide B の単離と構造決定

脂溶性画分に P388 マウス白血病細胞に対して、顕著な細胞毒性を示した鹿児島県下甑島産海綿 *Theonella* sp. (湿重量 280 g) から活性物質の単離を試みたところ、koshikamide B (1) と命名したペプチドラクトン 330 mg を得た。各種機器分析ならびに化学的手法により構造解析を行った結果、全 22 不斉炭素原子の絶対配置を含め、これまででない特異な全構造を決定できた。なお koshikamide B は、P388 マウス白血病細胞に対して IC<sub>50</sub> 値 0.45 µg/mL の細胞毒性を示した。



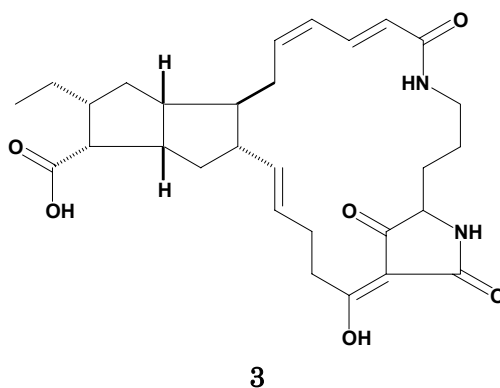
### 下甌島産 *Theonella* 属海綿からの細胞毒性物質 koshikamide A<sub>2</sub> の単離と構造決定

Koshikamide B の精製途中で、**1** とは異なる細胞毒性物質が存在することが認められたので、活性物質の検索を行った結果、P388 マウス白血病細胞に対して、IC<sub>50</sub> 値 6.7 μg/mL の細胞毒性を示す koshikamide A<sub>2</sub> (**2**) を得た。機器分析と化学反応により構造解析をしたところ、*N*-メチルアミノ酸を多く含む特異な直鎖ペプチドであることが判明した。



### 下甌島産 *Theonella* 属海綿からの細胞毒性テトラミン酸ラクタムの単離と構造決定

脂溶性画分に有望な細胞毒性が認められたので、下甌島産の *Theonella* 海綿から活性成分の単離・構造決定を試みた結果、theonellalactam (**3**) を得た。この化合物の構造を主に 2D NMR で解析したところ、テトラミン酸を含むマクロラクタムと決定できた。本化合物は P388 マウス白血病細胞に対して、IC<sub>50</sub> 値 2.2 μg/mL の細胞毒性を示した。



以上、本研究は海綿からの新規細胞毒性物質の探索を目的に、スクリーニングで強い活性が認められた 2 種の *Theonella* 属海綿から活性物質の解明を試みたところ、分子量が 2000 を超えるこれまでに例をみない特異なペプチドを発見するとともに、5 残基の *N*-メチルアミノ酸が連続的に配列した新規直鎖ペプチドおよび新規テトラミン酸マクロラクタムを単離・構造決定したもので、学術上、応用上寄与するところは大きい。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。