



Title	ニセクロナマコ <i>Holothuria leucospilota</i> BRANDTのオリゴ配糖体 <i>Holothurin A</i> および <i>B</i> の構造
Author(s)	西野, 隆雄
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33189
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	西	の	隆	雄
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	5398	号	
学位授与の日付	昭和	56	年	8月1日
学位授与の要件	薬学研究科	薬品化学専攻		
	学位規則第	5	条第	1項該当
学位論文題目	ニセクロナマコ <i>Holothuria leucospilota</i> BRANDT のオリゴ配糖体 <i>Holothurin A</i> および <i>B</i> の構造			
論文審査委員	(主査) 教 授	北川 勲		
	(副査) 教 授	池原 森男	教 授	佐々木喜男
			教 授	耕井雅一郎

論文内容の要旨

緒論

地球上の生物種の多くは、水圈に生息している。中でも約50万種といわれる海洋生物は、種類も豊富で、陸上生物とは異なった生活環境において産生されるその含有成分の研究は、単に天然物化学研究上重要な意義を持つばかりではなく、新しい医薬資源開発の可能性を秘めている点からも大いに注目される。

棘皮動物のうち、ヒトデ類とナマコ類は、種々の生物活性を有するサポニン等のオリゴ配糖体を産生することで数多い海洋生物の中でも、特異な存在として知られている¹⁾。

ヒトデ類が、ステロイド系のオリゴ配糖体を産生するのに対し、ナマコ類は、ラノスタン型トリテルペノイド系のオリゴ配糖体を産生する¹⁾。そして、これらのオリゴ配糖体に関しては、そのトリテルペノイド部分に関する研究が多く、22, 25-oxidoholothurinogenin(3) (C-20, 22の立体配置未定) など、種々のholostanol類が、明らかにされている¹⁾。

一方、ナマコ類が産生するオリゴ配糖体の報告例は、それほど多くない。これらのオリゴ配糖体は、強い魚毒作用^{2a, b)}、溶血作用^{2a, b)}、抗菌作用³⁾、抗腫瘍作用^{2e, f)}等種々の生物活性から興味の持たれる化合物群であるが、最近、北川らにより、その構造が、明らかにされたholotoxin A, B³⁾, echinoside A, B⁴⁾ およびbivittoside A, B, C, D⁵⁾を除いて化学構造は、未だ充分には解明されていない。

ニセクロナマコ (*Holothuria leucospilota* BRANDT = *H. vagabunda* SELENKA) は、太平洋、インド洋等の暖海に生息し、外敵に襲われた時放出し、オリゴ配糖体含量の高い器官 Cuvier 氏腺を体内に持っている^{2a~d), 6)}。ニセクロナマコは、マライ諸島、サモアなどでは、食用にも供され⁷⁾、中国で

は、五足海参と称し、中風や脳震盪、脊椎損傷により起こる痙攣等の治療に有効であるとされている。⁸⁾

1942年、山内は、ニセクロナマコから強い溶血性と魚毒性を有するオリゴ配糖体を得、holothurinと命名した。^{2a,b)} その後、松野ら、^{2c)} 橋本ら^{2d)} は、それぞれ独立に*H. leucospilota*および*H. lubrica*から2種のオリゴ配糖体を得、山内が得たholothurinが、holothurin AとBからなることを明らかにした。

一方、1952年、これとは別に、Nigrelliは、Bahama諸島産ナマコ*Actinopyga agassizi*から魚毒活性と抗腫瘍作用を有する物質を得、“holothurin”と命名した。^{2e)} その後、Chanleyらは、これを“holothurin A”としたが、^{2f)} 橋本らは、Chanleyらの“holothurin A”が上述の*Holothuria* sp.から得られるholothurin Aと同一物質であると推定している。^{2d)}

Chanleyらの“holothurin A”は、魚毒活性、抗腫瘍作用以外にも種々の生物活性を有することが知られており、⁹⁾ Chanleyらは、その構造として、十分な根拠の無いまま、25式を推定しているが最終結論には至っていない。^{注1)}

著者は、ニセクロナマコから得られ、種々の生物活性を示すオリゴ配糖体holothurin AおよびBの構造研究を行い、まずholothurin Bの構造をholothurigenol(26)と命名した真正アグリコンを有する構造27式、次いで、holothurin Aの構造を28式と決定することができた。

Holothurin AおよびBは、抗菌作用を示すが、中でもholothurin Bは、宮崎大学農学部榎本好和教授らにより、マウスに対するLD₅₀が、14.9mg/kg（腹腔内投与）で、消化管平滑筋、骨格筋に対し、筋直接作用による特異な収縮作用を示すことが明らかにされている。¹¹⁾

本論

第1章 Holothurin AおよびBの単離

1976年7月、宮崎県日南海岸で採集したニセクロナマコを体壁とCuvier氏腺とに分け、それぞれ70%EtOHで抽出した。70%EtOHエキスを脱塩、脱脂処理を行い、holothurin AおよびBを単離した。

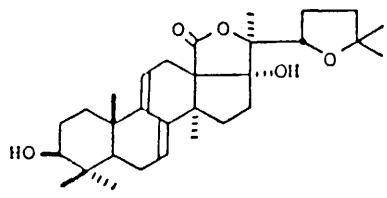
第2章 Holothurin Bの構造

第1節 Holothurin Bの性状

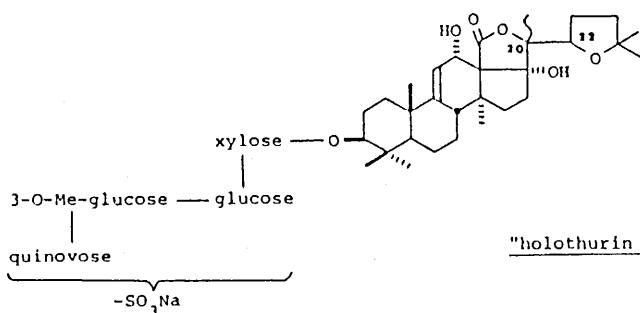
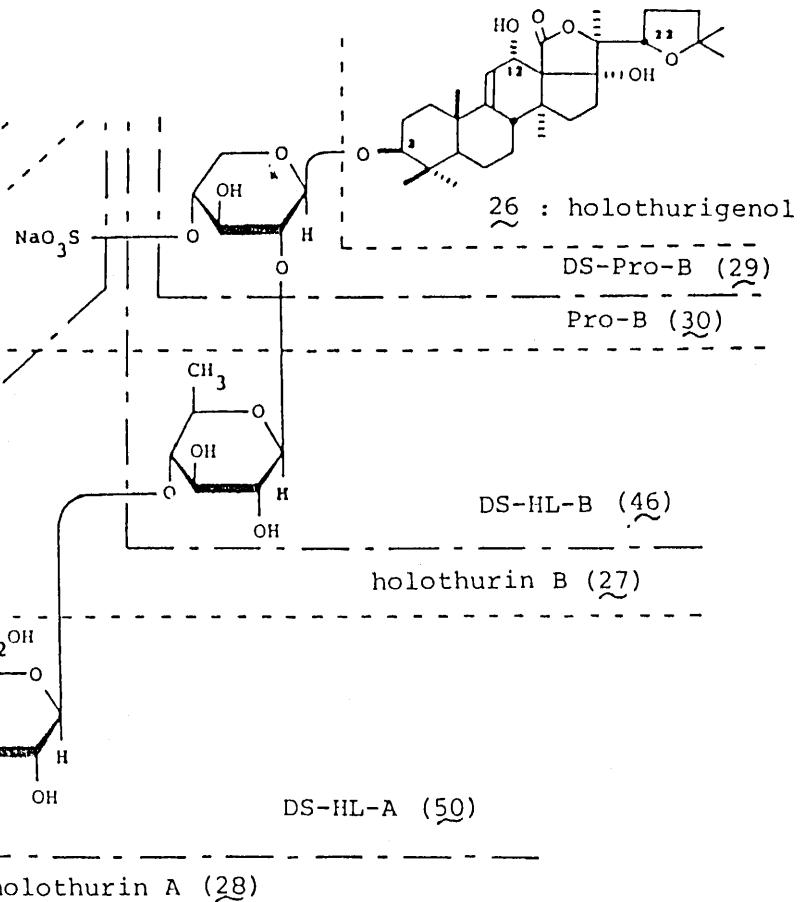
Holothurin B(27)は、C₄₁H₆₃O₁₇SNa、mp 224—226°、[α]_D¹⁷ -11.0°(MeOH)の無色針状晶である。27は、UV吸収を示さず、IR(KBr)において、配糖体特有の強い吸収[3385(br)cm⁻¹、1060(br)cm⁻¹]を示すと共に、γ-lactoneに由来する吸収(1742cm⁻¹)を示す。27のCDにおいて、γ-lactoneによる負の極大[θ]₂₂₁ -8300(neg. max.)¹²⁾とolefinのπ→π*に基づく正の極大[θ]₂₀₀ +55400(pos. max.)¹³⁾を示す。さらに、27が、potassium rhodizonate試薬に対しpositiveであり、¹⁴⁾ IRで1230、830cm⁻¹に吸収を有することからsulfate基の存在が示唆される。¹⁵⁾

27を3N HCl水溶液で加水分解すると、そのUV吸収から二次的に生成したと考えられるアグリコン、22,25-oxidoholothurinogenin(3)と、それぞれ等モルのxyloseとquinovoseが得られる。

注1) 最近、北川らは、*A. agassizi*が产生する“holothurin A”が、*Holothuria* sp.が产生するholothurin Aともう一種の新しいオリゴ配糖体との混合物であることを明らかにすると共に、25式が根拠の無いことを明らかにした。¹⁰⁾



3



さらに、岡野らの方法により自ら調製したカタツムリの粗消化酵素¹⁶⁾により、2種のプロサポゲノール DS-Pro-B(29)と Pro-B(30)を与える。

第2節 DS-Pro-Bの構造と真正アグリコンholothurigenol

DS-Pro-B(29), $C_{35}H_{54}O_{10} \cdot H_2O$, mp 291–292.5°, $[\alpha]_D^{28} = -5.0^\circ$ (MeOH) は, IR, CD から γ -lactone の存在が認められる。また, 29 は, 酸加水分解により, 3 と xylose を与える。

$\begin{array}{l} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \end{array} \begin{array}{l} 1.07 \text{ (4-CH}_3\text{)}, 1.20 \text{ (25-CH}_3\text{) } \times 2\text{,} \\ 1.34 \text{ (4-CH}_3\text{)}, 1.37 \text{ (10-CH}_3\text{)}, \\ 1.69 \text{ (14-CH}_3\text{)}, 1.76 \text{ (20-CH}_3\text{)} \\ \text{(all s)} \end{array}$
 $\begin{array}{l} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \end{array} \begin{array}{l} 4.14 \text{ (t, } J = 6\text{) (22-H),} \\ 4.35 \text{ (t-like, } J = \text{ca. 7) (3-H)} \end{array}$
 $\begin{array}{l} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \end{array} \begin{array}{l} 4.96 \text{ (d, } J = 5\text{) (12\beta-H)} \xrightarrow{\text{irr. at 5.66}} \text{s} \\ 5.66 \text{ (d, } J = 5\text{) (11-H)} \xrightarrow{\text{irr. at 4.96}} \text{narrow s} \end{array}$
 $\text{anomeric H} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} 4.84 \text{ (d, } J = 7\text{)}$

Fig. 1. 1H NMR Data for DS-Pro-B 29 (in d_5 -pyridine)

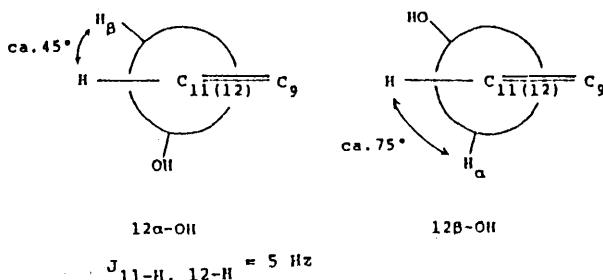


Fig. 2.

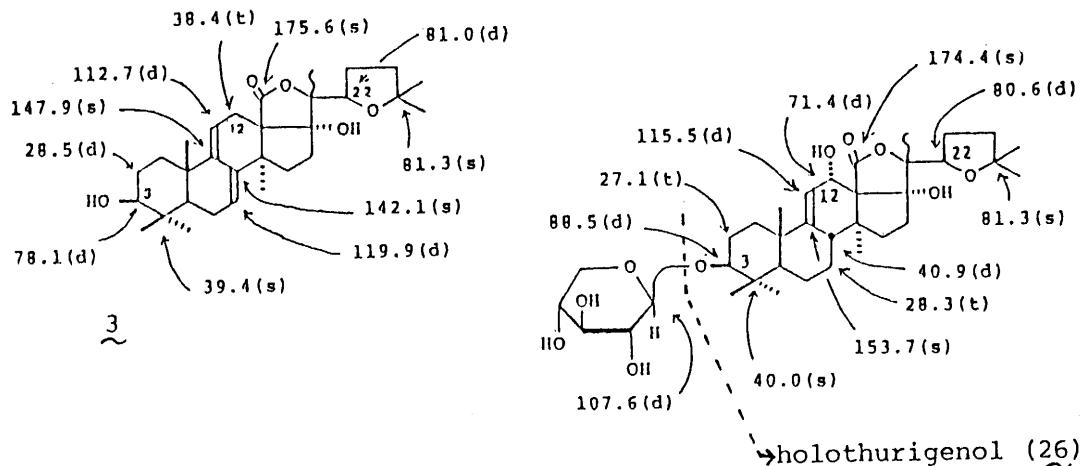
29 の 1H NMRにおいて, Fig. 1 に示すシグナルが観測される。29 の CDにおいて, olefin の $\pi \rightarrow \pi^*$ に基づく正の極大 $[\theta]_{202} + 53000$ (pos. max.) を示し,¹³ 酸加水分解により, 3 が得られること, 1H NMR の $J_{H-11, H-12}$ 値を考え合わせると, 29 にはラノスタン型トリテルペノイドの 9(11)-en-12 α -ol の存在が示唆される (Fig. 2)。

このことは, ^{13}C NMRにおける δ_c 153.7 (s, c-9), 115.5 (d, c-11), 71.4 (d, c-12) のシグナルからも支持される (Fig. 3)。

また, 29 の ^{13}C NMR (δ_c 80.3 (d, c-22), 81.3 (s, c-25)) および 1H NMR から, トリテルペノイド部分に tetrahydrofuran 型側鎖の存在が示唆される。

以上より, プロサポゲノール DS-Pro-B(29)は, アグリコン部に holothurigenol と命名する真正アグリコン 26 を有することが明らかとなった。

1H NMR から β 結合していると考えられる xylose は, Fig. 3 の ^{13}C NMR に示すように 3 位に glycosidation shift¹⁷⁾ を認めることから, holothurigenol(26)の 3 β -OH に結合していることが明らかとなった。



DS-Pro-B (29)

Fig. 3. ^{13}C NMR Data for 22,25-Oxidoholothurinogenin (3) and DS-Pro-B (29)

(25.05 MHz, d_5 -pyridine, δ_c)

以上より, DS-Pro-Bの構造は, 29で示され, さらにholothurin Bの真正アグリコンは, holothurigenol(26)であると考えられる。

第3節 22,25-Oxidoholothurinogeninとholothurigenolの立体構造

Holothurigenol(26)の側鎖部分20位および22位の立体配置を明らかにするため, holothurin B(27)の酸加水分解で容易に得られ, 26と同じ側鎖構造を有する22,25-oxidoholothurinogenin(3)を用いて検討を行った。

第1項 20位の立体配置

Table I

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, δ ppm)			
	CDCl_3	$d_5\text{-Py.}$	$\Delta\delta\text{H}$
3	14-Me	1.19	1.46
	20-Me	1.36	1.53
3a	14-Me	1.18	1.47
	20-Me	1.34	1.54

3 : R = H, 3a : R = Ac

Table I に示すように, 3 および 3 のモノアセテート体 3a の ^1H NMRにおいて, 14-メチル基と 20-メチル基に, それぞれ 17 α -OHによる pyridine-induced solvent shift¹⁸⁾ が認められた。

したがって, 20位は, S配置であることが明らかとなった。

第2項 22位の立体配置

3 は, Chart 1 に示す方法で methyl ketone(36)を与える。36 は, 吉村らの方法¹⁹⁾により, D-

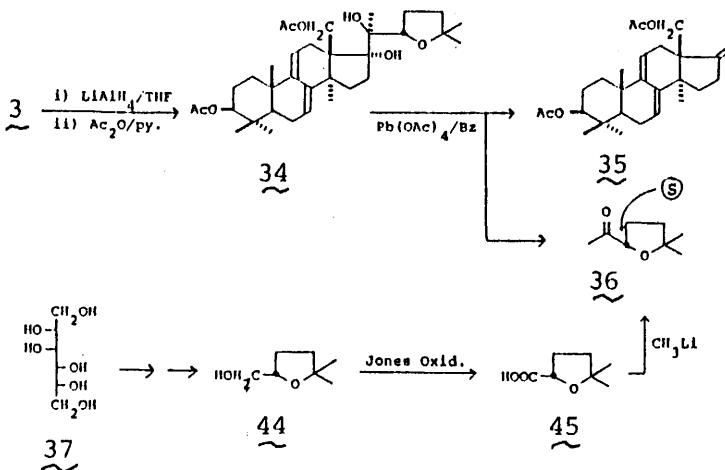


Chart 1

mannitol(37)から導くことができる44から、Chart 1に示す方法で得た2,2-dimethyl-5(s)-acetyl-tetrahydro-furan(36)と旋光度 $[\alpha]_D^{19} - 8^\circ$ (CCl_4)、 $[\alpha]_D^{18} - 12^\circ$ (CCl_4)を含めて、その諸性質が、良い一致を示した。

したがって 3 および 26 の 22 位は、S 配置を有することが明らかになった。

第4節 Sulfate基の結合位置および糖部構造

酵素分解で得た Pro-B(30)、 $C_{35}H_{53}O_{13}SNa$ は、IR. potassium rhodizonate 試験と dioxane-pyridine による solvolysis²⁰⁾ で DS-Pro-B(29) を与えることから、29 の sulfate 体と考えられる。

Table II. ^{13}C NMR Data for Sugar Moieties (in d_5 -pyridine, δ_c)

	C-1'	-2'	-3'	-4'	-5'	C-1'	-2'	-3'	-4'	-5'	-6'	δ_{C_3}
DS-Pro-B (29)	107.6	75.4	70.5	71.1	67.1	---	---	---	---	---	---	---
Pro-B (30)	107.1	75.2	76.1	<u>76.1</u>	64.5	---	---	---	---	---	---	---
DS-HIL-B (46)	106.2	<u>84.0</u>	70.1	70.9	66.7	105.7	76.7	77.6	77.1	73.4	18.4	---
holothurin B (27)	105.7	<u>83.4</u>	76.6	<u>75.1</u>	64.0	105.2	76.0	77.4	76.6	73.4	18.5	---
Me β -D-xylo-pyranoside	106.0	74.6	78.1	70.9	67.0	---	---	---	---	---	---	56.6
Me β -D-quinovo-pyranoside	---	---	---	---	---	105.3	76.6	78.0	77.2	73.8	18.5	56.5

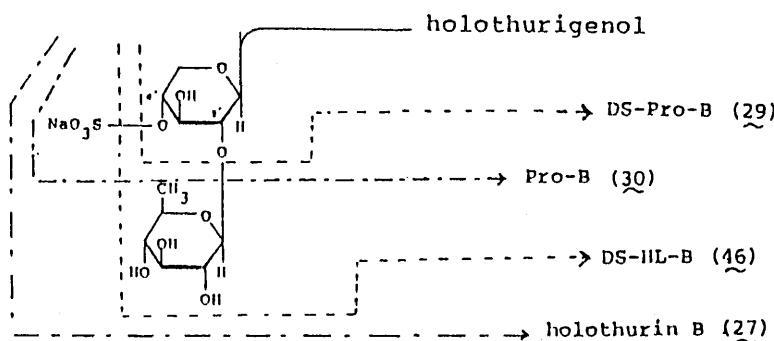


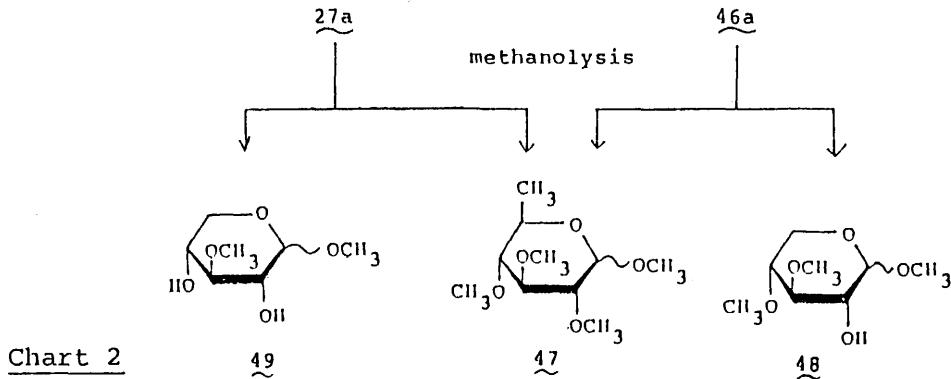
Table II に示すように、 **30** の Xylose の 4' 位を中心に sulfate 基による esterification shift²¹⁾ が認められることから、 sulfate 基は、 xylose の 4' 位に結合していることが明らかとなった。

27 は、 dioxane-pyridine で脱 sulfate 体 DS-HL-B(**46**) を与える。

46 の hepta-O-methyl 誘導体 (**46a**) の ¹H NMR は、 2 個の β 結合した糖のアノメリックプロトン [δ_H 4.34 4.62 (each 1H, d, $J=7$)] の存在を示している。

46a および **27** の hexa-O-methyl 誘導体 (**27a**) を methanolysis すると、 Chart 2 に示すメチル化糖が得られた。

以上の結果、 末端 quinovose が xylose の 2' 位に結合していることが、明らかとなり、 holothurin B の全構造は、 **27** で表わされることが明らかとなった²²⁾ (p. 251)



第3章 Holothurin A の構造

第1節 Holothurin A の性状

Holothurin A(**28**) は、 $C_{54}H_{85}O_{27}SNa$, mp 228–230°, $[\alpha]_D^{18} -14.9^\circ$ (H_2O) の無色針状晶である。

28 は、 holothurin B(**27**) 同様、 UV 吸収を示さず、 IR において配糖体特有の吸収を示すと共に、 γ -lactone の存在を示唆する。また、 CD も γ -lactone の存在を支持し、 さらにラノスタン型トリテルペノイドにおける 9 (11)-ene 構造の存在を示唆している¹³⁾ また、 potassium rhodizonate 試験と IR から sulfate 基の存在も示している¹⁵⁾。

28 は、 酸加水分解により、 **3** とそれぞれ等モルの xylose, quinovose とさらに glucose, 3-O-methylglucose を与える。

28 の ¹³C NMR において δ_c 105.7 (C-1'), 105.2 (C-1'', C-1'''), 104.6 (C-1''') に 4 個のアノメリック炭素に由来するシグナルが観測されることから、 前述の 4 種の糖が、 それぞれ β 結合していると考えられる²³⁾。

第2節 Holothurin A の糖部構造

28 の ¹³C NMR において δ_c 105.7 (C-1'), 105.2 (C-1'', C-1'''), 104.6 (C-1''') に 4 個のアノメリック炭素に由来するシグナルが観測されることから、 前述の 4 種の糖が、 それぞれ β 結合していると考えられる²³⁾。

Chart 3 に示すように、 **28** の酵素分解において holothurin B(**27**) が、 得られることから、 **28** は、 **27**

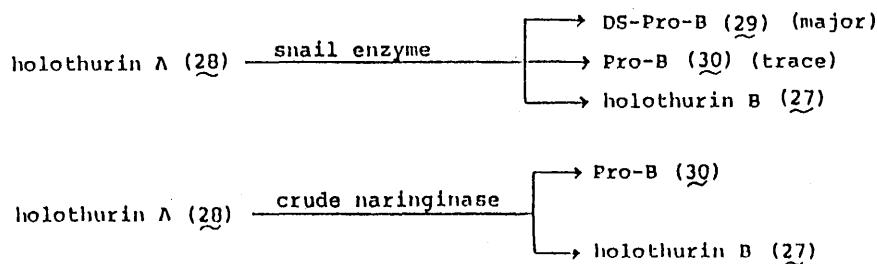


Chart 3

にさらにglucoseと3-O-methylglucoseが、それぞれ β 結合していることが判明した。

28の脱sulfate体DS-HL-A(50)のtrideca-O-methyl誘導体(50a)と28のdodeca-O-methyl誘導体(28a)をmethanolysisするとChart 4に示すメチル化糖が得られた。

以上の結果から、holothurin Aの全構造は、holothurin B(27)のquinovoseの4"位にglucose、glucoseの3"位に3-O-methylglucoseが、それぞれ β 結合した構造28で示されることが、明らかとなつた。²⁴⁾ (p. 251)

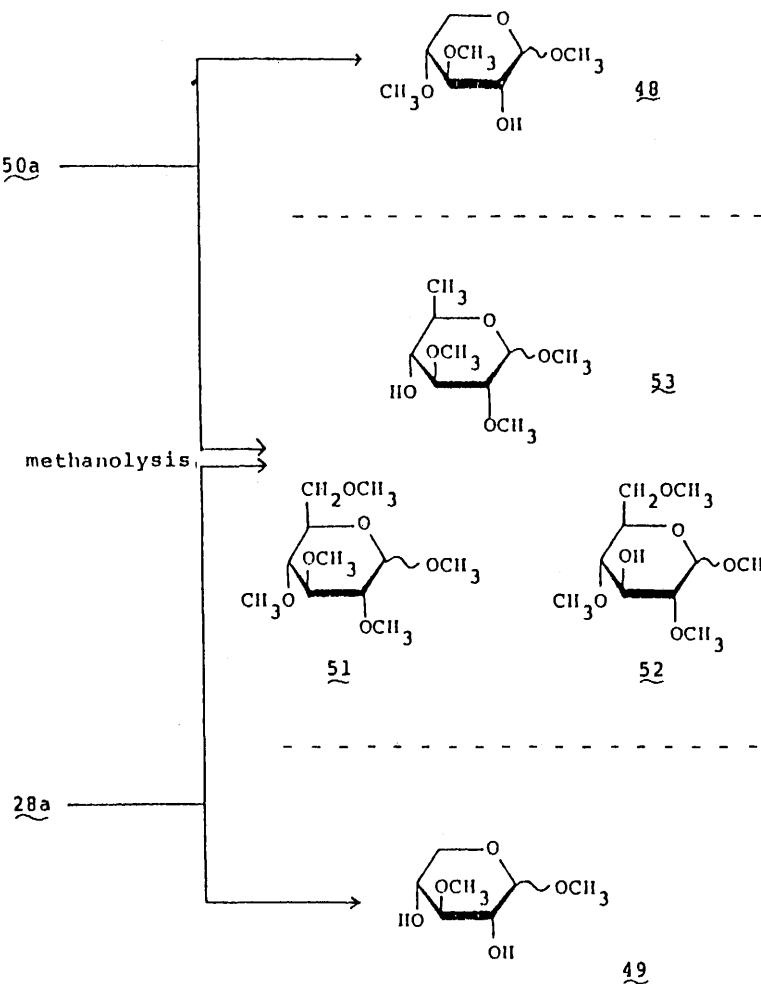


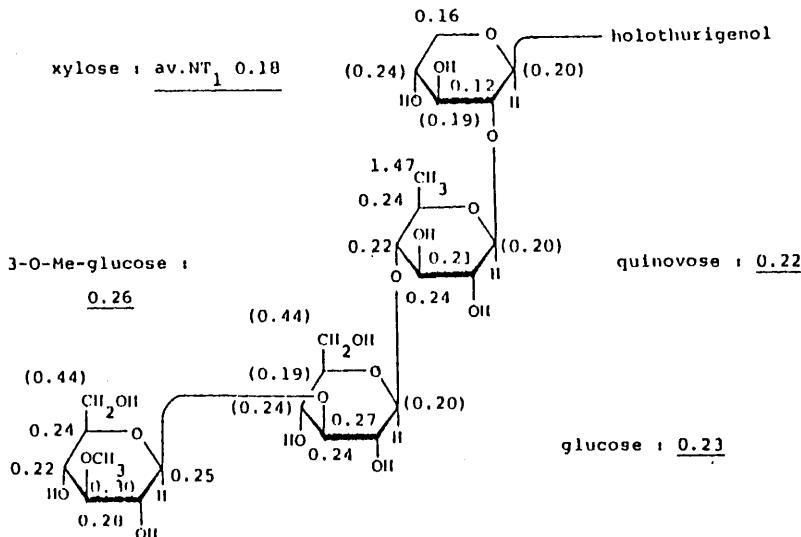
Chart 4

第4章 Holothurin AおよびBとその関連化合物の¹³C NMRスペクトル

Holothurin類の構造研究の一環として, holothurin A(28)およびB(27)とその関連化合物22, 25-oxidoholothurinogenin(3), DS-Pro-B(29), Pro-B(30), DS-HL-B(46), DS-HL-A(50)の¹³C NMRを測定し, 構造解析に関連して種々検討を行った。

Complete decoupling experiment, off-resonance experiment の測定結果を, すでに帰属されているラノスタン型トリテルペノイドや各種糖類およびイソプレノイド配糖体のデータ等を参考にし,²⁵ また heterodecoupling without NOE method,²⁶ weak noise decoupling method の応用,²⁷ spin-lattice relaxation times (T_1) の測定, glycosidation shift¹⁷, esterification shift¹⁸ の検討等を基に, 各炭素シグナルの帰属を行った。

また DS-HL-A(50)の糖部 T_1 を測定し, NT₁ 値が, Fig. 4 に示すように運動性の高い末端糖において最も大きく, 順次小さな値となった。²⁸ このことからも, 先の holothurin A の糖部結合様式をさらに支持するものである。



引用文献

- 1 a) 橋本芳郎, “魚貝類の毒”, 東京大学出版会, 東京, 1977, P.275;
- b) P. J. Scheuer, “Chemistry of Marine Natural Products”, Academic Press, New York, 1973, P.22; c) 日本化学会編, 化学総説No25 “海洋天然物化学”, 学会出版センター, 東京1979, P201.
- 2) ニセクロナマコ: a) 山内年彦, 帝国学士院研究報告, **1942**, 73; b) T. Yamanouchi, *Publ. Seto Mar. Biol.*, **4**, 183 (1955); c) 松野隆男, 伊庭順子, 薬誌, **86**, 637 (1966); d) T. Yasumoto, K. Nakamura, and Y. Hashimoto, *Agric. Biol. Chem.*, **31**, 7 (1967); *Actynopyga agassizi*: e) R. F. Nigrelli, *Zoologica (New York)*, **37**, 89 (1952); f) R. F. Nigrelli and J. D. Chanley, *ibid.*, **40**, 40 (1955); g) J. D. Chanley, R. Ledeen, J. Wax, R. F. Nigrelli, and H. Sobotka, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5180 (1959); h) J. D. Chanley, T. Mezzeti, H. Sobotka, *Tetrahedron*, **22**, 1857 (1966); i) J. D. Chanley and C. Rossi, *ibid.*, **25**, 1897 (1969); j) *Idem*, *ibid.*, **25**, 1911 (1969); k) J. D. Chanley, J. Perlstein, R. F. Nigrelli, and H. Sobotka, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **90**, 902 (1960).
- 3) a) I. Kitagawa, T. Sugawara, I. Yosioka, and K. Kuriyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 266 (1976); b) I. Kitagawa, T. Sugawara, and I. Yosioka, *ibid.*, **24**, 275 (1976); c) I. Kitagawa, H. Yamanaka, M. Kobayashi, T. Nishino, I. Yosioka, and T. Sugawara, *ibid.*, **26**, 3722 (1978).
- 4) I. Kitagawa, T. Inamoto, M. Fuchida, S. Okada, M. Kobayashi, T. Nishino, and Y. Kyogoku, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1651 (1980).
- 5) I. Kitagawa, M. Kobayashi, M. Hori, and Y. Kyogoku, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 282 (1981).
- 6) 内海富士夫, “原色日本海岸動物図鑑”, 保育社, 東京, 1974, P.121.
- 7) 大島 康, “ナマコとウニ”, 内田老鶴国新社, 東京, 1962, P.131.
- 8) 中国科学院南海海洋研究所海洋生物研究室編, “南海海洋药用生物”, 科学出版社, 北京, 1978, P.92.
- 9) 野村 正, “海洋生物の生理活性物質”, 南江堂, 東京, 1978, P.113.
- 10) 北川 熊, 小林資正, 西野隆雄, 京極好正, 日本薬学会第100年会講演要旨集, 東京, 1980年, 4月, P.182.
- 11a) 甲斐修一, 横本好和, 日薬理誌, **72**, 27P (1976); b) 甲斐修一, 横本好和, 西村昌数, *ibid.*, **73**, 99P (1977); c) Y. Enomoto and S. Kai, *Japan J. Pharmacol.*, **27**, 136P (1977); d) 横本好和, 甲斐修一, 宮崎大学農学部研究報告, **26**, 97 (1979).
- 12a) G. Snatzke (ed.), “Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry”, Heyden & Son Ltd., London, 1967; b) P. Crabbe, “ORD and CD in Chemistry and Biochemistry”, Academic Press, New York, 1972, P.35.

- 13a) A. Yoge and Y. Mazur, *Chem. Comm.*, **1965**, 552; b) A. I. Scott and A. D. Wrixon, *Tetrahedron*, **26**, 3695 (1970) c) *Idem*, *ibid.*, **27**, 4787 (1971); d) H. Irie, S. Uyeo, and K. Kuriyama, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 3467; e) J. Hudec and D. N. Kirk, *Tetrahedron*, **32**, 2474 (1976).
- 14a) D. P. Burma, *Anal. Chim. Acta*, **9**, 513 (1953); b) J. J. Schneider and M. L. Lewbart, *J. Biol. Chem.*, **222**, 787 (1956).
- 15) J. R. Turvey, *Adv. Carbohyd. Chem.*, **20**, 183 (1965).
- 16) A. Okano, K. Hoji, T. Miki, and K. Miyatake, *Chem. Pharm. Bull.*, **5**, 165 (1957).
- 17a) K. Tori, S. Seo, Y. Yoshimura, M. Nakamura, Y. Tomita, and H. Ishii, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 4167; b) R. Kasai, M. Suzuo, J. Asakawa, and O. Tanaka, *ibid.*, **1977**, 175; c) K. Tori, S. Seo, Y. Yoshimura, and H. Arita, *ibid.*, **1977**, 179; d) S. Seo, Y. Tomita, K. Tori, and Y. Yoshimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3331 (1978).
- 18a) P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, N. L. Mylari, and E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5480 (1968) b) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, and I. Yosioka, *Tetrahedron Letters*, **1974**, 469.
- 19) J. Yoshimura, Y. Ohgo, K. Ajisaka, and Y. Konda, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **45**, 916 (1972).
- 20a) J. McKenna, and J. K. Norymberski, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3889; b) I. Kitagawa, M. Kobayashi, and T. Sugawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1852 (1978); c) I. Kitagawa and M. Kobayashi, *ibid.*, **26**, 1864 (1978).
- 21a) Y. Terui, K. Tori, and N. Tsuji, *Tetrahedron Letters*, **1976**, 621; b) M. R. Vigon and P. J. A. Vottero, *ibid.*, **1976**, 2445; c) Y. Watanabe, M. Arita, and Y. Kyogoku, *Chem. Pharm. Bull.*, to be published.
- 22) a) I. Kitagawa, T. Nishino, T. Matsuno, H. Akutsu, and Y. Kyogoku, *Tetrahedron Letters*, **1978**, 985; b) I. Kitagawa, T. Nishino, M. Kobayashi, T. Matsuno, H. Akutsu, and Y. Kyogoku, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1942 (1981).
- 23a) R. U. Lemieux and S. Koto, *Tetrahedron*, **30**, 1933 (1974); b) N. Yamaoka, T. Usui, K. Matsuda, K. Tuzimura, H. Sugiyama and S. Seo, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 2047.
- 24a) I. Kitagawa, T. Nishino, and Y. Kyogoku, *Tetrahedron Letters*, **1979**, 1419; b) I. Kitagawa, T. Nishino, M. Kobayashi, and Y. Kyogoku, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1951 (1981).
- 25a) J. B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy," Academic Press, New York, 1972; b) 藤原鎮男, 竹内敬人, 石塚英弘, "C-13NMR基礎と応用", 講談社, 東京, 1976.
- 26a) R. Freeman, K. G. R. Pachler, and G. N. LaMar, *J. Chem. Phys.*, **55**, 4586 (1971); b) H. S. Gutowsky and D. F. S. Natusch, *ibid.*, **57**, 1203 (1972).
- 27) I. H. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1973**, 809.

- 28a) D. M. Doddrell, Pure and Appl. Chem., **49**, 1385 (1977); b) D. Doddrell and A. Allerhand, J. Am. Chem. Soc., **93**, 2779 (1971); c) S. Yahara, R. Kasai, and O. Tanaka, Chem. Pharm. Bull., **25**, 2041 (1977); d) A. Neszmelyi, K. Tori, and G. Lukacs, J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1977**, 613.

論文の審査結果の要旨

海洋生物由来の生物活性物質の化学的研究は、医薬資源開発の視点からも、近年とみに重要性を増している。

本論文は、棘皮動物ナマコ類のニセクロナマコ *Holothuria leucospilota* Brandt から 2 種のラノスタン型トリテルペンオリゴ配糖体 Holothurin A および B を抽出分離し、それらの化学構造研究を行い、アグリコン部 holothurigenol の立体構造、オリゴ糖鎖構造を含めて、それらの全化学構造を明らかにしたものである。

Holothurin A および B は、抗真菌活性を示すほか、B は平滑筋、骨格筋収縮作用を示すなど、その生物活性からも興味がもたれ、それらの化学構造解明の意義は大きい。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として、充分、価値あるものと認められる。