

Title	ニセクロナマコHolothuria leucospilota BRANDTのオリゴ配糖体Holothurin AおよびBの構造
Author(s)	西野, 隆雄
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【2】

氏名・(本籍)	にし 西	の 野	たか 隆	お 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 枅井雅一郎

論文内容の要旨

緒 論

地球上の生物種の多くは、水圏に生息している。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^{2a),c)} 等種々の生物活性から興味を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, B*³⁾ *echinoside A, B*⁴⁾ および *bivittoside A, B, C, D*⁵⁾ 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、五足海參と称し、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 agasszi* 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、^{2e)} 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。¹⁾

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。

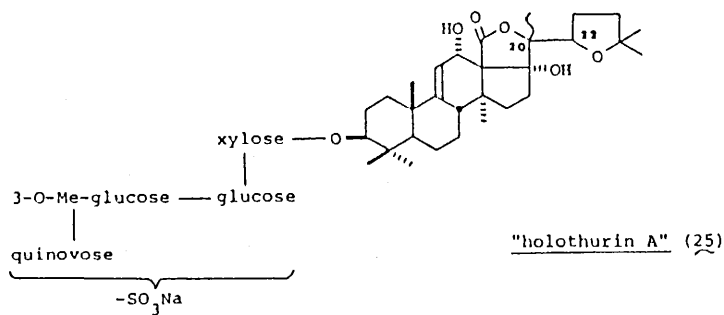
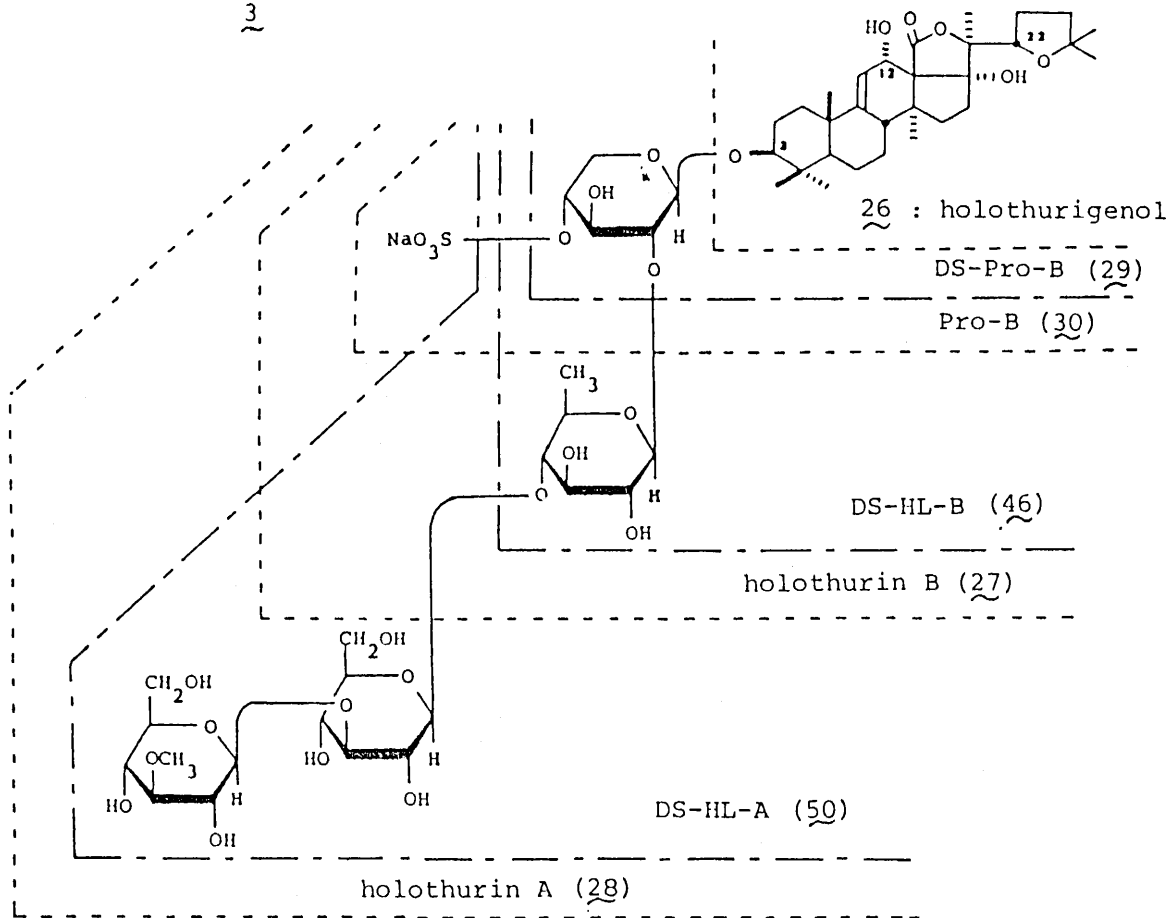
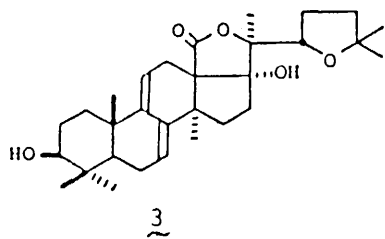
第2章 Holothurin B の構造

第1節 Holothurin B の性状

Holothurin B (27) は、C₄₁H₆₃O₁₇SNa, mp 224—226°, $[\alpha]_D^{17}$ -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 (1742 cm⁻¹) を示す。27の CD において、 γ -lactone による負の極大 $[\theta]_{221}$ -8300 (neg. max.)¹²⁾ と olefin の $\pi \rightarrow \pi^*$ に基づく正の極大 $[\theta]_{200}$ +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, 830 cm⁻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. agasszi* が産生する“holothurin A”が、*Holothuria* sp. が産生する 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。¹⁶⁾



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。

$\begin{array}{c} \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \end{array}$	-----	1.07 (4-CH ₃), 1.20 (25-CH ₃ x 2), 1.34 (4-CH ₃), 1.37 (10-CH ₃), 1.69 (14-CH ₃), 1.76 (20-CH ₃) (all s)
$-\text{CH}_2-\overset{ }{\text{C}}\text{H}-\text{O}-$	x 2 -----	4.14 (t, J= 6) (22-H), 4.35 (t-like, J= ca. 7) (3-H)
$\begin{array}{c} \\ -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}=\text{C} < \\ \quad \\ \quad \quad \text{O} \end{array}$	-----	4.96 (d, J= 5) (12 β -H) $\xrightarrow{\text{irr. at 5.66}}$ s 5.66 (d, J= 5) (11-H) $\xrightarrow{\text{irr. at 4.96}}$ narrow s
anomeric H	-----	4.84 (d, J= 7)

Fig. 1. ¹H NMR Data for DS-Pro-B 29 (in d₅-pyridine)

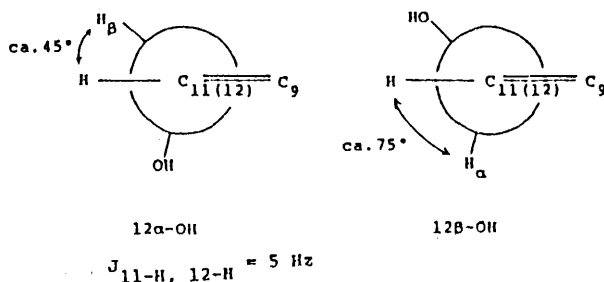


Fig. 2.

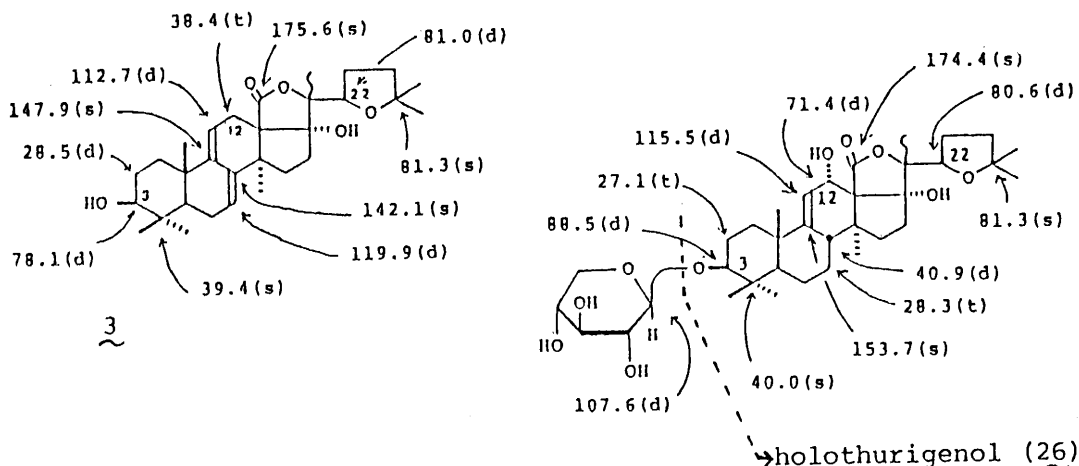
29の¹H NMRにおいて, Fig. 1に示すシグナルが観測される。29のCDにおいて, olefinの $\pi \rightarrow \pi^*$ に基づく正の極大 $[\theta]_{202} + 53000$ (pos. max.)を示し,¹³⁾ 酸加水分解により, 3が得られること, ¹H NMRの $J_{H-11, H-12}$ 値を考え合わせると, 29にはラノスタン型トリテルペノイドの9(11)-en-12 α -olの存在が示唆される (Fig. 2)。

このことは, ¹³C 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¹³C 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, プロサボゲノール 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¹³C 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-Oxidoholothurinigenin (**3**) and DS-Pro-B (**29**)
(25.05 MHz, d_5 -pyridine, δ_c)

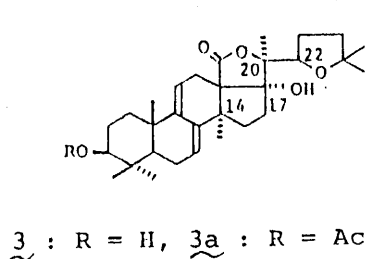
以上より、DS-Pro-Bの構造は、**29**で示され、さらに holothurin Bの真正アグリコンは、holothurigenol(**26**)であると考えられる。

第3節 22, 25-Oxidoholothurinigenin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-oxidoholothurinigenin(**3**)を用いて検討を行った。

第1項 20位の立体配置

Table I

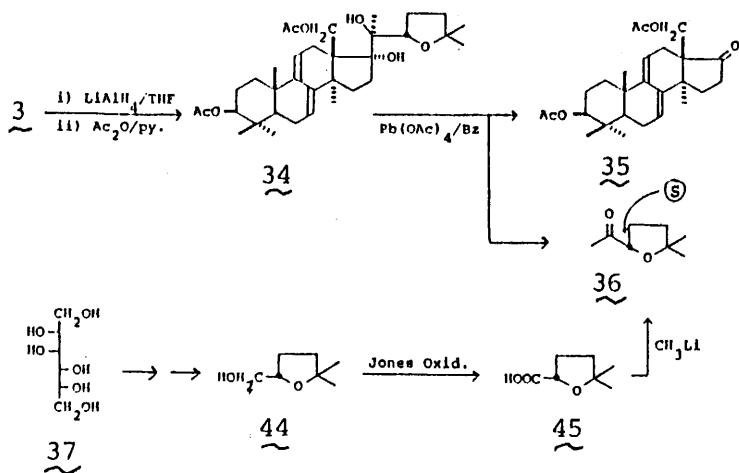


		$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, δH)		
		CDCl_3	$\text{d}_5\text{-Py.}$	$\Delta\delta\text{H}$
3	14-Me	1.19	1.46	0.27
	20-Me	1.36	1.53	0.17
3a	14-Me	1.18	1.47	0.29
	20-Me	1.34	1.54	0.20

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-



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 $[[\alpha]_D^{19} - 8^\circ (\text{CCl}_4), [\alpha]_D^{18} - 12^\circ (\text{CCl}_4)]$ 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), $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_{13}\text{SNa}$ 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'	OC(H) ₂
DS-Pro-B (29)	107.6	75.4	70.5	71.1	67.1	---	---	---	---	---	---	---
Pro-B (30)	107.1	75.2	76.1	76.1	64.5	---	---	---	---	---	---	---
DS-HL-B (46)	106.2	84.0	70.1	70.9	66.7	105.7	76.7	77.8	77.1	73.4	18.4	---
holothurin B (27)	105.7	83.4	76.6	75.1	64.0	105.2	76.0	77.4	76.6	73.4	18.5	---
Me β -D-xylopyranoside	106.0	74.6	78.1	70.9	67.0	---	---	---	---	---	---	56.6
Me β -D-quinovopyranoside	---	---	---	---	---	105.3	76.6	78.0	77.2	73.8	18.5	56.5

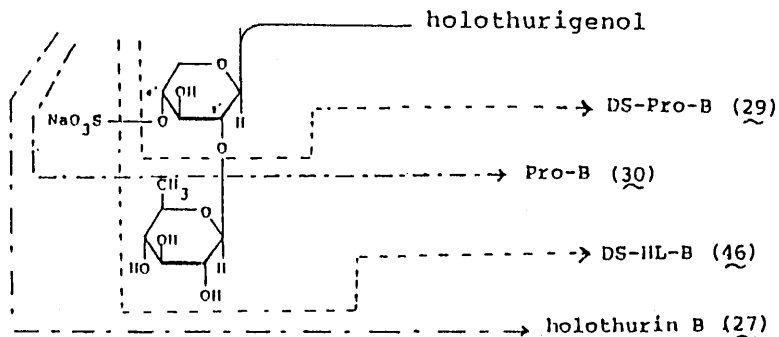


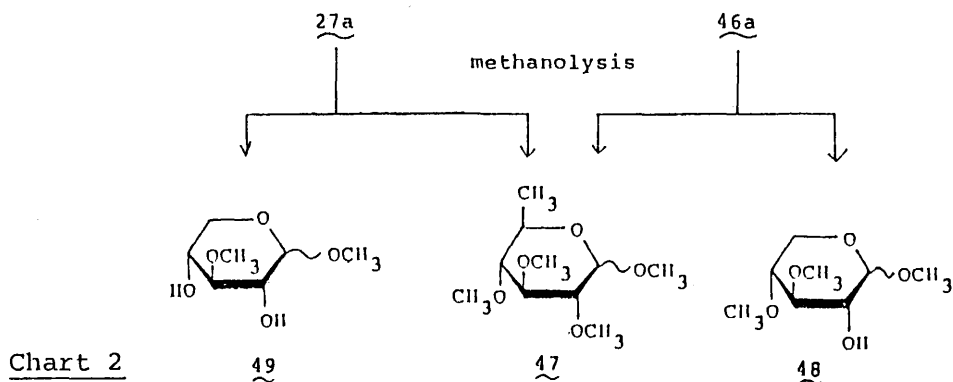
Table IIに示すように、30のXyloseの4'位を中心にsulfate基によるesterification shift²¹⁾が認められることから、sulfate基は、xyloseの4'位に結合していることが明らかとなった。

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、 $C_{54}H_{85}O_{27}SNa$, mp228—230°, $[\alpha]_D^{25} -14.9^\circ$ (H₂O)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、アグリコン部シグナルがholothurin B(27)と同様であることから、28は、真正アグリコンholothurigenolを有し、その3 β -OHにsulfate基を有する糖鎖が結合していることが示唆される。

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

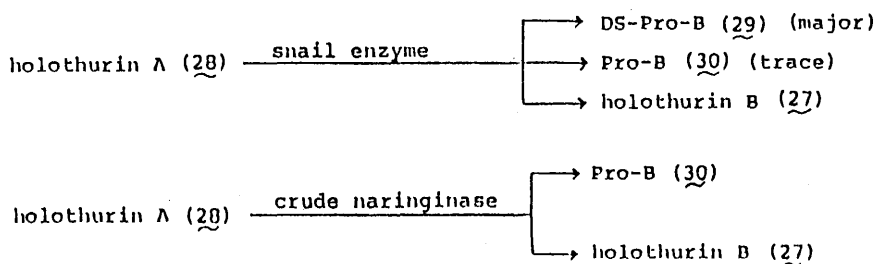


Chart 3

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、明らかとなった。²⁴⁾
(p. 251)

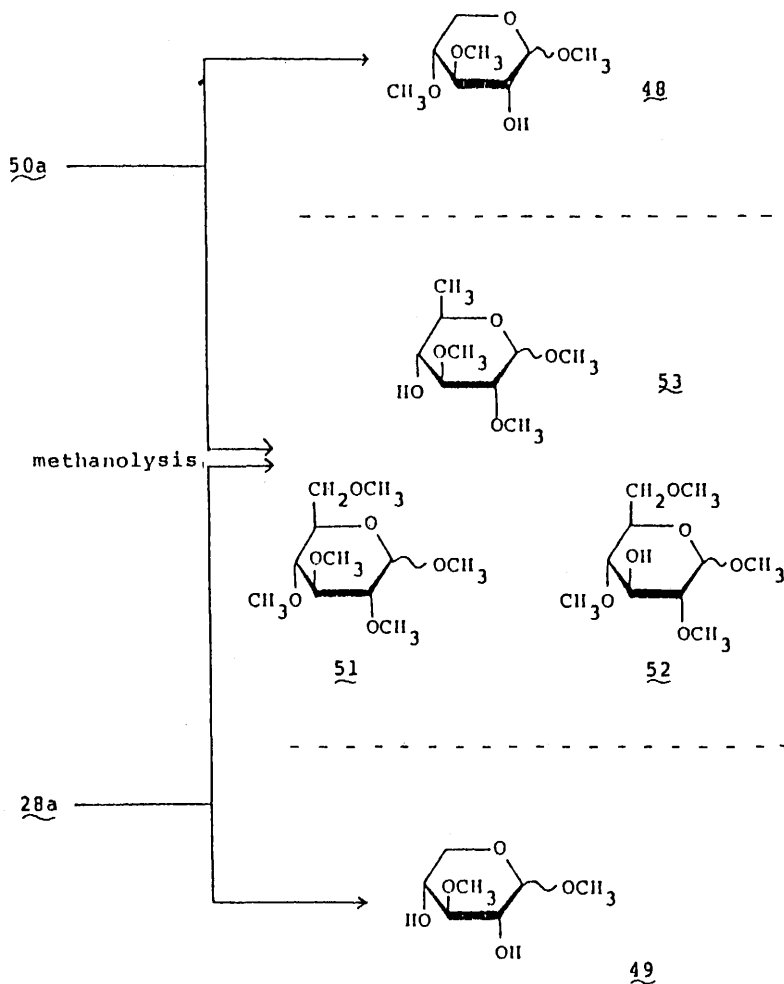


Chart 4

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ン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⁾ weteak noise decoupling methodの応用、²⁷⁾ spin-lattice relaxation times (T₁) の測定, glycosidation shift,¹⁷⁾ 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T₁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、先のholothurin Aの糖部結合様式をさらに支持するものである。

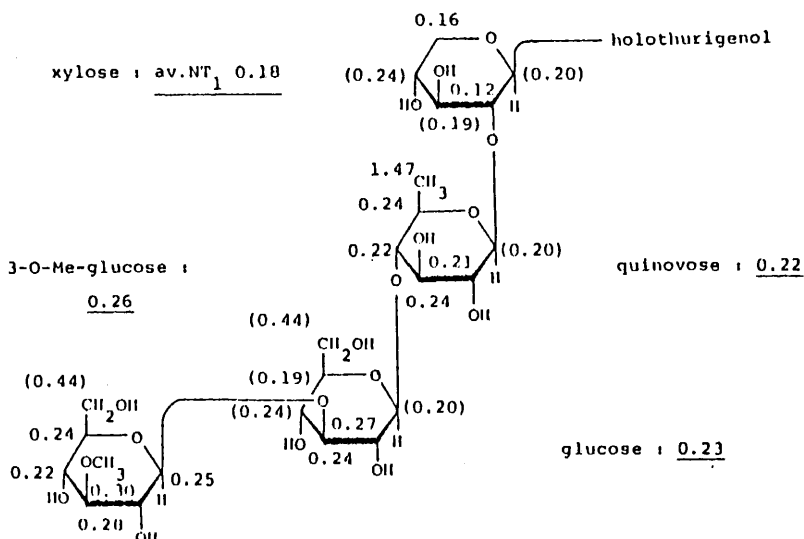


Fig. 4. NT₁ Values (sec.) for DS-HL-A (50)

結 論

- 1) ニセクロナマコ *Holothuria leucospilota* BRANDT から、ラノスタン型トリテルペノイドのオリゴ配糖体、holothurin A および holothurin B を単離し、体壁の主オリゴ配糖体 holothurin B の化学構造が、holothurigenol(26) を真正アグリコンとする構造 27 であることを明らかにした。
- 2) ニセクロナマコの Cuvier 氏腺から得られる主オリゴ配糖体 holothurin A の構造を 28 と決定した。
27, 28 共に sulfate 基を糖部に有する特異な動物性オリゴ配糖体である。
- 3) Holothurin A および B と、その関連化合物の¹³C NMR スペクトルを測定し、各化合物の各炭素の帰属を行った。

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 勲, 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, 榎本好和, 日薬理誌, 72, 27P (1976); b) 甲斐修一, 榎本好和, 西村昌数, *ibid.*, 73, 99P (1977); c) Y. Enomoto and S. Kai, Japan J. Pharmacol., 27, 136P (1977); d) 榎本好和, 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. Yogeve 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. Allershand, *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。