



Title	沖縄産Theonella属海綿が產生する生物活性オリゴペプチドラクトン類の化学構造
Author(s)	李, 南庚
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35882">https://hdl.handle.net/11094/35882</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	李	南	庚
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	8151	号
学位授与の日付	昭和	63	年 3 月 25 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	沖縄産 <i>Theonella</i> 属海綿が産生する生物活性オリゴペプチドラクトン類の化学構造		
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲	(副査) 教授 岩田 宙造	教授 富田 研一 教授 枝井雅一郎

## 論文内容の要旨

広く暖海域に分布するサンゴ礁には、様々な種類の生物群が生息し、これらのサンゴ礁生物は海水中という特異な環境に生息しているため、その産生成分は、陸上生物の産生成分に比較して、予想もできない新奇な化学構造を有している。とくに、腔腸動物八放サンゴ類や海綿動物はサンゴ礁域において種類も多く、近年、世界各国において、これらのサンゴ礁生物の産生成分の化学的研究が活発に行われ、新奇で多彩な化学構造を有し、多様な生物活性を示す種々の天然物質が見出されている。

著者は、1983年7月沖縄県慶良間列島の座間味島で採集した *Theonella* 属海綿（種名不詳 Theo-83-ZM-1 と仮称）の産生成分の検索を行い、先に紅海産海綿 *Theonella swinhoei* から単離されその平面構造が推定されている抗菌活性マクロリド swinholide A の他、脂溶性分画からクロロホルム等の有機溶媒に可溶で、水に難溶性の特徴的な物性を示す 5 種の新規オリゴペプチドラクトン theonellapeptolide Ia (1), Ib (2), Ic (3), Id (4), および Ie (5) を得、それらの全化学構造を解明する目的で種々の検討を行った。

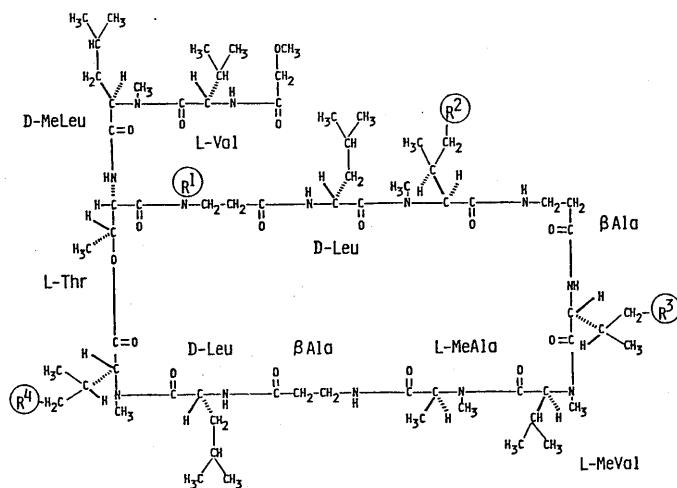
*Theonellapeptolide Ia* (1), *Ib* (2), *Ic* (3), *Id* (4), および *Ie* (5) は、いずれも、構成アミノ酸として天然には珍しい  $\beta$ -alanine ( $\beta$ Ala), alloisoleucine (alle) や多くの *N*-メチルアミノ酸を含み、またその *N* 末端が、メトキシアセチル基でブロックされ、*C* 末端が *N* 末端より 3 番目の threonine (Thr) の水酸基と、分子内ラクトンを形成しているトリデカペプチドラクトンである。

*Theonellapeptolide I* 類は *N*-メチルアミノ酸を含む脂溶性オリゴペプチドで水に難溶なため、酵素加水分解により選択的に切断された部分加水分解生成物を得ることが難しく、また、ニンヒドリン反応による検出が、困難な *N*-メチルアミノ酸を含むため、アミノ酸自動分析機による全アミノ酸の一斉分析

が出来なかった。さらに, leucine (Leu), isoleucine (Ile), alleなど同一分子量の構成アミノ酸が多いため, マススペクトル (Mass) におけるフラグメントイオンの解析によるアミノ酸配列の決定法も適用できず, その上, theonellapeptolide Ia (1) のようにD-valine (D-Val) とL-Valが同一分子中に共存するなど, theonellapeptolide I類の構造解析は通常のペプチド分析に比して困難であった。

主オリゴペプチド theonellapeptolide Idの化学構造は, theonellapeptolide Idと酸加水分解して得られた種々の部分加水分解生成物について, ダンシル誘導体によるN末端アミノ酸の分析, <sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル (以下<sup>1</sup>H NMR) およびFast Atom Bombardment Mass Spectrometry (以下FAB-MS) の解析, さらに, それを完全加水分解して得られる各構成アミノ酸のダンシル誘導体の解析, 高速液体クロマトグラフィー (以下HPLC) で分取した各構成アミノ酸の円二色性スペクトル (以下CD) による立体構造 (L型, D型) の解析など, 詳細に検討することにより, 4式と決定することができた。

つぎに著者は, 微量オリゴペプチド theonellapeptolide Ia (1), Ib (2), Ic (3) およびIe (5) の全化学構造を解明するため, 少量のサンプルでN-メチルアミノ酸も一斉に分析でき, かつ各構成アミノ酸の立体構造も合わせて解析できる新しいアミノ酸分析法を検討した。その結果, アミノ酸のカルボキシル基の励起に基づく紫外線吸収 (205nm) で検出定量する逆相カラムHPLCと分取した各構成アミノ酸のCD測定を組合わせる新しいアミノ酸分析法を開発することができた。このアミノ酸分析法により, theonellapeptolide I類の全アミノ酸組成が少量のサンプルで容易に決定され, 微量オリゴペプチド theonellapeptolide Ia (1), Ib (2), Ic (3) およびIe (5) の全化学構造を明らかにすることことができた。



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
theonellapeptolide Ia (1) :	H	CH <sub>3</sub>	H (D-Val)	CH <sub>3</sub>
theonellapeptolide Ib (2) :	H	H (L-MeVal)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
theonellapeptolide Ic (3) :	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H (D-MeVal)
theonellapeptolide Id (4) :	H (β-Ala)	CH <sub>3</sub> (L-MeIle)	CH <sub>3</sub> (D-allo)	CH <sub>3</sub> (D-MeIle)
theonellapeptolide Ie (5) :	CH <sub>3</sub> (MeβAla)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Theonellapeptolide Ia (1), Ib (2), Ic (3) および Ie (5) の化学構造を、主成分 Id (4) の化学構造を基準に比較すると、Id (4) における D - alleが Ia (1) では、D - Val のように C<sub>1</sub> unit 少ないアミノ酸になっている。同様に、Id (4) の L - Melleが Ib (2) では L - MeVal に、また Id (4) の D - MeaIleが Ic (3) では D - MeVal に、Id (4) における  $\beta$  Ala の一つが Ie (5) では Me  $\beta$  Ala に置きかわった構造となっている。

Theonellapeptolide Ia (1), Ib (2), Ic (3), Id (4), および Ie (5) は、N - メチルアミノ酸および D アミノ酸の構成比率の高い珍しい型の脂溶性トリデカペプチドラクトンであり、N末端がアセチル化あるいはホルミル化されたペプチドの例はこれまでにも知られているが、メトキシアセチル基でブロックされたペプチドは、今回の theonellapeptolide I 類が初めての例である。

Theonellapeptolide Ia (1), Ib (2), Ic (3), Id (4), および Ie (5) は、バフンウニ *Hemicentrotus pulcherrimus* の受精卵に対する卵割阻害活性を示し、theonellapeptolide Ic (3) と Ie (5) が腫瘍細胞 L1210に対する中程度の細胞毒性を示す。また、theonellapeptolide Id (4) が Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> イオンに対してイオノフォア活性を示し、また、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase 阻害活性を有することが明らかにされている。

#### 論文の審査結果の要旨

海綿動物は腔腸動物とともに、サンゴ礁生物の中でも特に種類が多く、新規活性成分探索のターゲットとして、近年、注目を集めている。

本論文では、沖縄県座間味島のサンゴ礁域に生息する *Theonella* 属海綿の産生成分を精査し、その主要成分として 5 種の新規オリゴペプチドラクトンを見出だし、それらの化学構造を解明している。これらのオリゴペプチドラクトンは、N - メチルアミノ酸や D - アミノ酸の構成比率が高い珍しい型の化学構造を有し、従来のペプチド研究方法だけでは、解明が難しかったので、新しいアミノ酸分析法の開発など種々の工夫がなされ、その目的を達している。

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。