

Title	海綿Dysidea arenaria の細胞毒性環状デプシペプチド arenastatin Aの構造と全合成
Author(s)	王, 維奇
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39722">https://hdl.handle.net/11094/39722</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

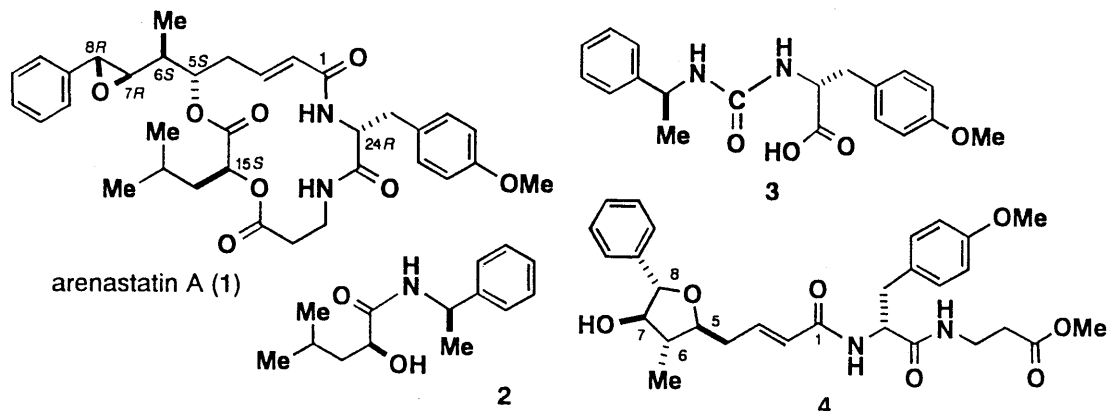
氏名	おうい き 王 維 奇
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 12446 号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	海綿 <i>Dysidea arenaria</i> の細胞毒性環状デプシペプチド arenastatin A の構造と全合成
論文審査委員	(主査) 教授 小林 資正  (副査) 教授 今西 武 教授 岩田 宙造 教授 北 泰行

## 論文内容の要旨

海水中という特異な環境に生息し物理的防御機構を持たない生物は、厳しい環境に適応するために、その進化の過程において、陸上生物とは異なる代謝系あるいは生体防御系を發展させてきたと考えられ、それらの代謝産物の中から新しい医薬リード化合物につながる、新規な化学構造と生物活性を有する物質の発見される可能性が高いと期待される。

著者は、培養腫瘍細胞に対する細胞毒性試験の結果を指標に抗腫瘍物質を探索し、沖縄県西表島で採集した海綿 *Dysidea arenaria* から、極めて強い細胞毒性 ( $IC_{50}$  5  $\mu$ g/ml against KB cell) を示す arenastatin A (1) と命名した新規微量活性成分を単離した。

まず、MSや二次元NMRなどの物理データの詳細な解析により、arenastatin A (1) の平面構造を推定した。次に、arenastatin A (1) の酸加水分解生成物の誘導体 phenylethylamide 2 と phenylethylurea 誘導体 3 の HPLC による比較分析により、15Sと24R配置を有することを明らかにした。さらに1のROESYスペクトルの解析及び、1の  $K_2CO_3$ -MeOH 処理により得られた生成物4の解析により、1の  $C_5$ - $C_8$  部位が5S, 6S, 7R, 8R配置を有することを推定した。つづいて、4の不斉合成を行ない、arenastatin A の絶対立体構造が1式で表されることを明らかにした。



さらに、arenastatin A (1) は海綿 *Dysidea arenaria* から微量にしか得られないことから、その抗腫瘍活性の有

無や構造と活性の相関を調べるために、1の全合成を検討した。1は分子内にジエステルを含む16員環デシペプチド構造やベンジル位のエポキシ基などの特徴ある化学構造を有する。1の7,8-エポキシ基が酸及びアルカリに不安定であることから、Chart 1に示すように、環状構造を構築後、最終段階でエポキシ化することにし、環化体5の合成を検討した。Sharpless不斉エポキシ化反応などを鍵反応としてsegment A(7)を合成し、segment B(9)、C(8)を順次縮合した後、分子内Wittig-Horner反応により環形成を行なった。最後に、dimethyldioxiraneを用いるエポキシ化反応により、arenastatin A(1)の全合成を達成した。

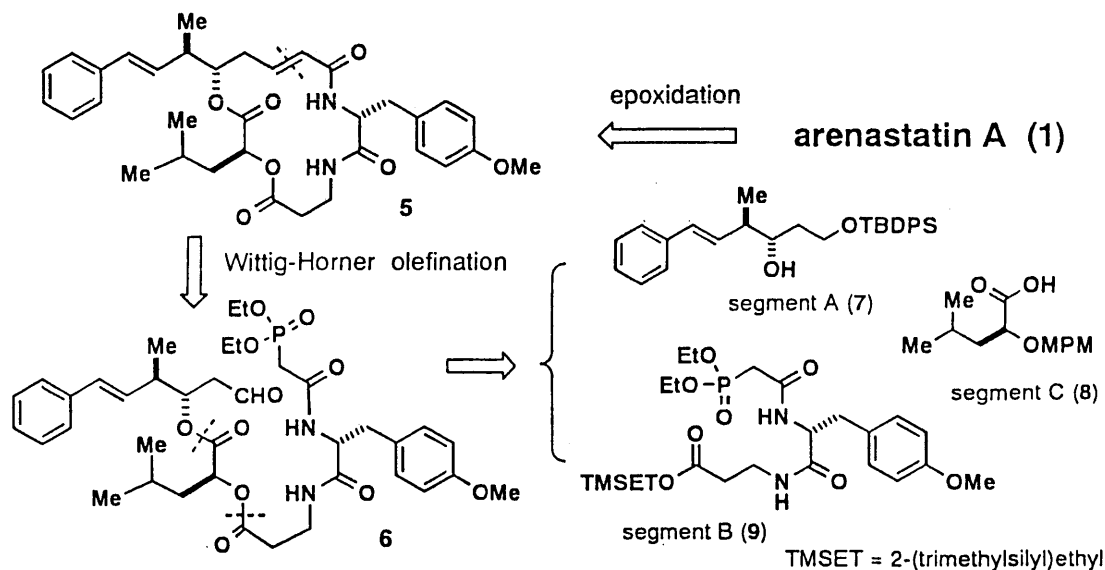


Chart 1 Retrosynthetic Analysis of Arenastatin A (1)

合成した arenastatin A (1) とその7,8-epoxy epimer 及び7,8-deoxy アナログ5との活性の比較から、1の強力な細胞毒性の発現には、7,8位エポキシ基の存在及び天然型立体配置が必須であることを明らかにするとともに、1の細胞毒性がチューブリンの重合を阻害することに基づくことを明らかにした。さらに、1の活性発現の特異性を分析するために、NMR及び分子力場計算を用いてコンホメーションの解析を行なった。

一方、陸生ラン藻 *Nostoc* 属の培養藻体から海綿由来の arenastatin A (1) と非常に近似した化学構造を有する抗腫瘍活性物質 cryptophycin 類が見出だされていることから、1の真の生産者は何か興味深い。

#### 論文審査の結果の要旨

天然薬物資源から新しい生物活性物質を探索する研究は、創薬科学における先導的な役割を果たしている。その様な観点から、世界中の研究者により海洋生物由来の生物活性物質の探索研究が盛んに行われ、今日、海洋生物は新しい生化学資源や医薬リード化合物の供給源として極めて重要な研究対象となっている。

本論文では、沖縄県西表島のサンゴ礁で採取した海綿から腫瘍細胞に対する細胞毒性活性を指標に新規抗腫瘍活性物質を探索し、アレナスタチンAと命名した著しく強力な細胞毒性活性を示す微量活性物質を見出している。さらに、環状デシペプチド構造を有するアレナスタチンAの全化学構造を明らかにするとともに、全合成も達成している。また、アレナスタチンAの細胞毒性活性の発現機構を明らかにするとともに、三次元構造の解析を行なっている。

以上の成果は博士(薬学)の学位論文として充分価値あるものと認められる。