



Title	超細胞毒性マクロリド altohyrtin類の絶対立体構造とコンホメーションの解析
Author(s)	青木, 俊二
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40383">https://hdl.handle.net/11094/40383</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">大阪大学の博士論文について</a>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	あおき しゅんじ 青 木 俊 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 7 4 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 12 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	超細胞毒性マクロリド althoyrtin 類の絶対立体構造とコンホメーションの解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 小 林 資 正 (副査) 教 授 今 西 武 教 授 小 林 祐 次 教 授 北 泰 行

## 論 文 内 容 の 要 旨

海洋生物由来の生物活性物質の探索研究の一環として、著者は、沖縄県八重山諸島新城島のサンゴ礁域で採集した海綿 *Hyrtios altum* のアセトン抽出エキスを培養腫瘍細胞に対する細胞毒性を指標に分画精製し、非常に強力な細胞毒性 ( $IC_{50}=0.01\sim0.4$  ng/ml) を示す新規マクロリド類 althoyrtin A (1), B (2), C (3)および5-desacetylalthoyrtin A (4)を単離した。また、鹿児島県奄美大島産 *Haliclona* 属海綿からも、細胞毒性を指標に分画精製を行ない、althoyrtin A (1)および althoyrtin C (3)を単離した。

Althoyrtin A (1)は、無色固体として得られ、高分解能 FAB-MS による分析から、 $C_{63}H_{95}O_{21}Cl$  の分子組成が明らかになった。また、 $^{13}C$ -NMR スペクトルから、8 個のメチル炭素、20 個のメチレン炭素、24 個のメチン炭素、そして 11 個の 4 級炭素の存在が明らかになり、7 個の水酸基の存在が重水素シフト実験により明らかになった。さらに COSY, HMQC, HMBC, HOHAHA などの二次元 NMR スペクトルを詳細に解析した結果、2 つのスピロケタール環と 6 員環エーテル、多くの酸素官能基やハロゲン原子を含む 42 員環マクロラクトン構造を有する althoyrtin A (1)の平面構造が明らかになった。また、althoyrtin B (2), C (3)および5-desacetylalthoyrtin A (4)については、althoyrtin A (1)との各種物理データの比較検討からその平面構造を明らかにした。

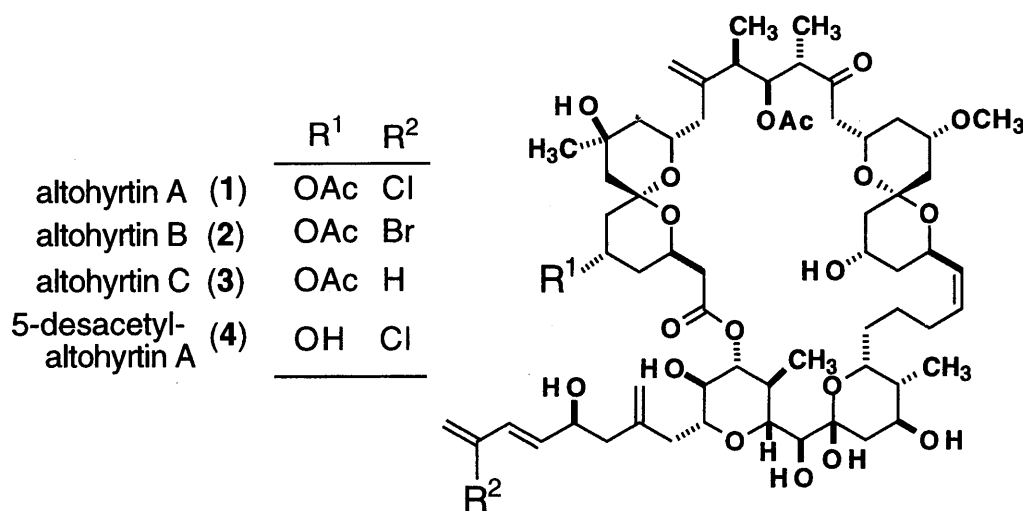
さらに althoyrtin 類は分子内に 24 個の不斉炭素を有することから、絶対立体構造の決定を目的として結晶化を試みたが、althoyrtin 類は、新鮮海綿 100 kg からの収量が 0.5~8 mg という超微量活性成分で、X 線結晶構造解析に適した良好な結晶を得ることが困難であった。そこで著者は、althoyrtin A (1)および5-desacetylalthoyrtin A (4)について NOESY スペクトルを詳細に解析して 4 個の各部分構造内の相対立体配置を推定し、つぎに、5-desacetylalthoyrtin A (4)から誘導した *R*-(+)-hexa-MTPA エステルおよび *S*-(-)-hexa-MTPA エステルに対する改良 Mosher 法の拡大適用、さらには althoyrtin A (1)の tri-*p*-bromobenzoate 誘導体の CD スペクトルの解析から、各部分構造内に存在する 6 個の 2 級水酸基の絶対立体配置を推定することにより、althoyrtin 類の全絶対立体構造を推定することができた。

一方、著者らの althoyrtin 類の発見とほぼ同時期に、althoyrtin 類の関連化合物として cinachyrolide A が伏谷らに

より八丈島産 *Cinachyra* 属海綿から、また spongistatin 類が Pettit らにより東インド洋産 *Spongia* 属海綿およびアフリカ南西海岸産海綿 *Spirastrella spinispirulifera* から見出され、それぞれ平面構造と部分的な相対立体配置が報告されている。しかしながら、NOESY スペクトルの解析だけで推定された cinachyrolide A および spongistatin 類の相対立体構造は、部分的な相対立体構造として比較した場合でも、16位の立体配置が著者の示した絶対立体配置とは一致しない部分がある。

そこで著者は、先に提示した altohyrtin 類の絶対立体構造が、NOESY の相関ピークを無理なく対応させ得ることを検証するとともに、構造活性相関の解析に重要な情報を与える溶液中コンホメーションを解析する目的で、5-desacetylaltohyrtin A (4) について、NOESY スペクトルを半定量的に解析し、得られるプロトン間距離情報を制限項とする束縛条件付き分子動力学計算 (Restrained Molecular Dynamics calculation) を行なった。まず、NOESY から得られた322個の距離の束縛条件と  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルから得られた3個の二面角の束縛条件を実験項とし、24個の不斉炭素については、著者が先に提示したキラリティーを chiral restraints として入力して計算を実行した。得られた構造のうち、 $E_{\text{total}}$  の最小値は136.7 kcal/mol、最小の構造から10番目の構造までの  $E_{\text{total}}$  の平均は  $139.43 \pm 1.70$  kcal/mol (mean  $\pm$  S.D., 以下同様) であった。また、これら10個の構造の C-1 から C-43 までの炭素原子鎖における pairwise RMSD の平均値は  $0.50 \pm 0.22 \text{ \AA}$  であり、RMS distance violation は  $0.148 \text{ \AA}$  であった。このように良好な計算結果が得られたことから、著者が先に提示した altohyrtin 類の絶対立体構造が NOESY のデータに矛盾しないことを検証するとともに、5-desacetylaltohyrtin A の溶液中 ( $d_6$ -DMSO) でのコンホメーションを決定することができた。

また、著者と他の研究者の間で相違が見られた14, 15, 16位の立体配置をさらに確認する目的で、14, 15, 16位の chiral restraints に、著者が先に提示した絶対立体構造のキラリティー以外の7つの組み合わせを入力して計算を実行した。その結果、 $E_{\text{total}}$  や RMSD 値など今回比較したどの項目においても著者が提示した絶対立体構造のキラリティーより良い値を示す組み合わせがなかったことから、著者が提示した立体構造の妥当性がさらに支持された。



## 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、沖縄県八重山諸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、アルトヒルチンと命名した4種の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、24個の不斉炭素を有する特異な環状ポリケチド構造であるアルトヒルチン類の全絶対立体構造を決定するために、構造解析手法に新たな工夫が見られるとともに、束縛条件付き分子動力学計算を導入することにより、溶液中での三次元構造の解析も行っている。

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。