

Title	Structure Elucidation and Mode of Action of Amphidinol Homologues from Marine Dinoflagellate
Author(s)	Nagy, Abdallah Mahmoud Morsy
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48765
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	ナギ アブダラ マーモウド モーシー Nagy Abdallah Mahmoud Morsy
博士の専攻分野の名称	博士 (理 学)
学位記番号	第 21546 号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科化学専攻
学位論文名	Structure Elucidation and Mode of Action of Amphidinol Homologues from Marine Dinoflagellate (海洋渦鞭毛藻の生産するアンフィジノール類の構造と作用機構)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 道雄 (副査) 教授 深瀬 浩一 教授 高尾 敏文

論文内容の要旨

アンフィジノール類は強力な溶血活性および抗菌活性を示す一群の化合物である。申請者は本論文の前半部において、実験室において培養した渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* より、新たに AM7、AM14、AM15 と命名した新規類縁体を単離し、2D NMR、CID MS/MS などの分光化学的手法によりそれらの構造を明らかにした。また、これら新規アンフィジノール類の分子内に含まれるポリエン構造、ポリヒドロキシル構造について構造活性相関研究を行い、チャンネル複合体のポアサイズ等について知見を得た。本論文の後半部では、アンフィジノール類の活性発現機構について研究を行い、以下に述べる成果を挙げた。まず、ポリエン構造が生体膜と結合するために重要であること、分子中央部がヘアピン構造を形成することを確認した。続いて、溶血活性測定、アクリルアミドゲル電気泳動、再構成リポソーム実験、および表面プラズモン共鳴分析の結果に基づき、グリコホリン A とアンフィジノールが相互作用することを見出した。さらに、種々の脂質を用いて異なる大きさのリン脂質リポソームを調製し、アンフィジノールによる膜透過活性を詳細に解析した。また、同実験系を利用し、膜成分であるステロール類がアンフィジノール類の膜透過活性を亢進することを改めて示した。以上の実験結果を考察し、特徴的な構造を有するアンフィジノール類の膜透過活性における新たな作業仮説を提示した。そして、アンフィジノール類が新しい抗菌性医薬品としての可能性を有する物質であることを提唱した。

論文審査の結果の要旨

渦鞭毛藻は、特徴的な化学構造と強力な生物活性を有する二次代謝産物を生産することで知られており、天然物化学の研究分野において重要な位置を占める。Morsy 氏は、アンフィジノールの生産種である *Amphidinium klebsii* の実験室培養から新たな生物活性化合物の探索研究を行い、3 種のアンフィジノール類の単離と構造決定に成功した。さらに、構造活性相関の研究を推し進め、ポリオール側鎖の長さや硫酸エステルが存在が脂質膜透過化活性に与える影響について新知見を得ている。また、脂質組成が膜作用に与える影響を精査し、ステロールが活性発現に必要な

ことを確認するとともに、アンフィジノール2がステロール非依存的に不飽和脂肪酸含有リン脂質膜の透過性を増加させることを初めて示した。一方、膜脂質に直接作用すると考えられていたアンフィジノール類の溶血作用とリポソーム系の膜透過性増大において有効濃度に顕著な差異が認められることから、タンパク質の関与が指摘されていた。Morsy氏は、再構成リポソームを用いた詳細な実験の結果、主要な赤血球膜脂質であるグリコフォリンAに対する親和性および再構成リポソームにおける活性の顕著な増強を認めた。この結果は、アンフィジノールとタンパク質の相互作用を示した最初の例であり高く評価される。

このように、Morsy氏の研究は、特徴的な膜透過性増大作用を有するアンフィジノールの研究をさらに推し進め、貴重な新知見を数多くえた点においても学術的意義が大きい。以上のように、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。