

海洋シアノバクテリア由来ペプチド性化合物の
構造と生物活性

2015年度

岩 崎 有 紘

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	岩崎 有紘
主 論 文 題 目： 海洋シアノバクテリア由来ペプチド性化合物の構造と生物活性				
(内容の要旨) 特異な構造や生物活性を有する天然物の発見は、有機合成化学や生物学の飛躍的な発展や、難病の治療薬開発に結びつく可能性がある。特に近年は海洋天然物が注目を集めており、シアノバクテリアを始めとする海洋微細藻類が有用な海洋天然物の真の生産者であると考えられている。このような背景のもと、新規天然物の発見を通じた科学への貢献を目的として、海洋シアノバクテリアに含まれる新規生物活性物質の探索研究を行った。 第一章は序論であり、新規天然物探索の重要性や、海洋シアノバクテリアの生物活性物質探索源としての有望性を概説している。 第二章では、沖縄県久良波で採集した <i>Lyngbya</i> 属海洋シアノバクテリア集合体から発見した 3 種の新規ペプチド化合物の単離、構造決定、生物活性について述べている。第一の化合物 kurahamide は、 dolastatin 13 の新規類縁体であり、強力なセリンプロテアーゼ阻害活性を有することを明らかにした。第二の化合物 kurahyne は、末端アセチレンを有する鎖状リポペプチドであり、 HeLa 細胞に対するアポトーシス誘導活性と破骨細胞分化阻害活性を有することを明らかにした。第三の化合物 maedamide は、鎖状デプシペプチドであり、 HeLa 細胞に対するアポトーシス誘導活性とキモトリプシンの阻害活性を有することを明らかにした。 第三章では、沖縄県謝花で採集した <i>Okeania</i> 属海洋シアノバクテリアから発見した jahanyne の単離、構造決定、生物活性について述べている。分光学的手法と有機合成的手法を組み合わせ、解析を行い、 jahanyne の絶対立体配置を解明した。結果として、本化合物は末端アセチレンを有する鎖状リポペプチドであることがわかった。また、 HeLa 細胞に対するアポトーシス誘導活性を示すことを明らかにした。 第四章では、 kurahyne の細胞内標的分子の同定と作用機序解明について述べている。ケミカルバイオロジー的手法を駆使し、 kurahyne が小胞体膜上に存在する Ca^{2+} ポンプ (SERCA) を阻害し、小胞体ストレスを誘導し、アポトーシスを引き起こすことを明らかにした。 Kurahyne がターゲットとする SERCA は、 Ca^{2+} シグナリングに関わる重要な創薬標的であり、今後の詳細な研究によって、抗がん剤や抗アラリア薬開発に対する kurahyne の貢献が期待される。 第五章では、これらの研究の総括を述べている。本研究を通じて、著者は海洋シアノバクテリアから 4 種の新規ペプチド性化合物を発見し、その構造と生物活性を明らかにした。さらに kurahyne に関しては生体内標的分子と作用機序を解明し、 SERCA 阻害剤としての特性を明らかにした。				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School School of Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name IWASAKI, Arihiro
Title Structures and Biological Activities of Novel Peptides from Marine Cyanobacteria.		
Abstract <p>Some secondary metabolites produced by organisms have attracted attention due to their remarkable structures and biological activities. In particular, marine microalgae such as cyanobacteria have been considered to be good sources of novel bioactive substances. Against this background, I have investigated secondary metabolites of marine cyanobacteria collected at the coast of Japan.</p> <p>First chapter is a prolegomenon and describes backgrounds and previous studies regarding marine natural products chemistry.</p> <p>Second chapter describes isolation, structure determination and biological activity of three novel peptides from the marine cyanobacterial assemblage collected at Kuraha, Okinawa. The first peptide named kurahamide was a new analog of dolastatin 13 and strongly inhibited elastase and chymotrypsin. The second peptide named kurahyne was an acetylene-containing lipopeptide and induced apoptosis in HeLa cells. In addition, kurahyne inhibited the differentiation of macrophages into osteoclasts. The third compound named maedamide was a linear depsipeptide and inhibited chymotrypsin.</p> <p>Third chapter describes isolation, structure determination and biological activity of a novel peptide, jahanyne, from the marine cyanobacterium collected at Jahana, Okinawa. The structure of jahanyne was established based on spectroscopic analyses and synthetic methods. In addition, it was clarified that jahanyne induced apoptosis in HeLa cells.</p> <p>Fourth chapter describes elucidation of the mode of action of kurahyne. As a result of several cell-based assays, the intracellular target molecule of kurahyne was identified as sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA). SERCA has been recognized as an important target for anticancer and antimalarial therapy. Further studies are needed in order to assess the usefulness of kurahyne as a drug lead.</p> <p>Fifth chapter is the conclusion of this thesis. As a result of the research, I discovered four novel peptides from marine cyanobacteria and elucidated their structures and biological activities. In addition, I also clarified the mode of action of kurahyne.</p>		