

海洋シアノバクテリア由来抗トリパノソーマ物質および  
カルシウムポンプ阻害剤の構造と生物活性

2022 年度

栗 澤 尚 瑛

報告番号	甲 第 号	氏 名	栗澤 尚瑛
主 論 文 題 名 :			
海洋シアノバクテリア由来抗トリパノソーマ物質およびカルシウムポンプ阻害剤の構造と生物活性			
(内容の要旨)			
<p>これまでに、特異な構造や生物活性を有する海洋天然物が多数発見され、有機化学をはじめとする関連分野を発展させてきた。近年、海洋天然物の真の生産者の多くは海洋シアノバクテリアをはじめとする微細藻類であることが明らかとなっており、これら直接の生産者を対象とした探索研究が注目を集めている。また先行研究において、海洋シアノバクテリアの産生する二次代謝産物の多様性は、生息地の海洋環境の違いに起因することが示唆されている。著者はこの点に着目し、国内の沖縄・奄美大島の亜熱帯地域において、所属研究室がこれまで採集活動を行わなかった地域を中心に海洋シアノバクテリアの採集を行い、含まれる二次代謝産物の探索研究を行った。</p> <p>第 1 章の序論では、天然物の探索研究における歴史と発展やその重要性、物質探索研究における海洋シアノバクテリアの有用性について概説している。</p> <p>第 2 章では、沖縄県伊平屋村野甫島にて採集した海洋シアノバクテリア <i>Dapis</i> sp. より発見した 3 種の新規鎖状ペプチド <i>ihexamide</i> A-C の単離、構造決定、生物活性について報告している。全ての化合物について、二次元 NMR を中心とした分光学的手法を用いて平面構造を明らかにし、分解反応により得られた各アミノ酸を標品のキラルカラムにおける保持時間と比較することで絶対立体配置を決定した。<i>Ihexamide</i> A はヒト正常細胞と比較して選択的な抗トリパノソーマ活性を示す一方で、類縁体である <i>ihexamide</i> B および C は上記の生物活性を示さないことから、C 末端側のピロリノン環が抗トリパノソーマ活性に必須であることを明らかにした。</p> <p>第 3 章では、鹿児島県大島郡徳之島にて採集された海洋シアノバクテリア <i>Salileptolyngbya</i> sp. より発見した新規鎖状デプシペプチド <i>kinenzoline</i> の単離、構造決定、生物活性について報告している。<i>Kinenzoline</i> は二次元 NMR を中心とした分光学的手法および分解・誘導反応により、絶対立体配置を含めた全構造を決定した。<i>Kinenzoline</i> はヒト正常細胞と比較して選択的な抗トリパノソーマ活性を示した。</p> <p>第 4 章では、沖縄県伊江島で採集した海洋シアノバクテリア <i>Leptochromothrix valpauliae</i> より発見した新規ペプチド-ポリケチドハイブリッド配糖体 <i>iezoside</i> の単離、構造決定、全合成、生物活性について報告している。<i>Iezoside</i> は二次元 NMR を中心とした分光学的手法により平面構造を決定し、一部の絶対立体配置は分解・誘導反応により決定した。ポリケチド部分の 18 位および 19 位の絶対立体配置については、計算化学を駆使し、モデル化合物の可能な 4 つのジアステレオマーについて計算を行い、候補を (18<i>R</i>,19<i>R</i>) もしくは (18<i>S</i>,19<i>R</i>) に絞り込んだ。最終的に、上述した立体化学を有する <i>iezoside</i> をそれぞれ全合成した。(18<i>R</i>,19<i>R</i>) 体の各種スペクトルデータが天然品と完全に一致したため、<i>iezoside</i> の全ての絶対立体配置を明らかにするとともに、本研究で用いた計算化学の妥当性を実証した。また、<i>iezoside</i> は子宮頸がん細胞 HeLa に対し、極めて強力な増殖阻害活性を示すことから、その標的分子同定に着手した。最終的に、<i>iezoside</i> は小胞体膜上のカルシウムポンプである SERCA を強力に阻害することでがん細胞に小胞体ストレスを誘導し、細胞死と細胞周期遅延の両方を誘導することを明らかにした。</p> <p>第 5 章では、これらの研究を総括した。本研究を通じて、著者は海洋シアノバクテリアから 5 種の新規生物活性物質を発見し、その構造と生物活性を明らかにした。特に <i>iezoside</i> については、計算化学を駆使して立体を決定し、その全合成を達成すると共にがん細胞に対する作用メカニズムを明らかにした。</p>			

## Thesis Abstract

No. \_\_\_\_\_

Registration Number	<input checked="" type="checkbox"/> "KOU" <input type="checkbox"/> "OTSU" No. _____	<input type="checkbox"/> "OTSU" *Office use only	Name	Kurisawa Naoaki
Thesis Title				
Structures and Bioactivities of Antitrypanosomal Compounds and a Ca <sup>2+</sup> -ATPase inhibitor from Marine Cyanobacteria				
Thesis Summary				
<p>Natural products are abundant and powerful resources for discovering novel bioactive compounds, and natural products from marine cyanobacteria collected are especially attractive. As a result of a series of investigations to discover bioactive compounds from marine cyanobacteria, I have isolated five unique compounds.</p> <p>Chapter 1 mentions the history, development, and usefulness of novel natural product discovery.</p> <p>Chapter 2 describes iheyamide A, B, and C, novel linear peptides from a marine <i>Dapis</i> sp. cyanobacterium. The planar structures of all compounds were determined using spectroscopic analysis. Each absolute stereochemistry was determined by comparing the retention time of each amino acid obtained from acid hydrolysate to those of authentic standards in the chiral column of the samples. Iheyamide A showed selective antitrypanosomal activity. In addition, I clarified that a C-terminal pyrrolinone unit is essential for the activity by evaluating the activities of analogs and synthetic intermediates of iheyamide A.</p> <p>Chapter 3 describes kinenzoline, a novel linear depsipeptide from a marine <i>Salileptolyngbya</i> sp. cyanobacterium. The structures were determined like iheyamides. Kinenzoline showed highly selective antitrypanosomal activity.</p> <p>Chapter 4 describes iezoside, a novel peptide-polyketide hybrid glycoside from the marine cyanobacterium <i>Leptochromothrix valpauliae</i>. The absolute stereochemistry was determined by combining degradation and derivatizing reactions, computational chemistry, and total synthesis. Iezoside showed a highly potent antiproliferative activity against HeLa cells. In addition, I clarified that iezoside induced endoplasmic reticulum stress followed by cell-cycle delay and apoptosis via inhibition of a Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity.</p> <p>Chapter 5 summarizes these studies. Through this research, I discovered five novel bioactive compounds from marine cyanobacteria and clarified their structures and biological activities. In particular, for iezoside, I determined its absolute stereostructure, achieved its total synthesis, and elucidated its mode of action on cancer cells.</p>				