

海洋シアノバクテリア由来ポリケチド・アミノ酸・
ペプチドハイブリッド化合物の構造と生物活性

2018 年度

澄本慎平

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	澄本慎平
主 論 文 題 名 : 海洋シアノバクテリア由来ポリケチド-アミノ酸・ペプチドハイブリッド化合物の構造と生物活性				
(内容の要旨) 海洋シアノバクテリアは多様な化学構造をもつ二次代謝産物を生産している。海洋シアノバクテリアの生産する二次代謝産物の構造多様性には、シアノバクテリア特有の生合成酵素が関連していると考えられている。また、これらの二次代謝産物には特異な生物活性を示すものも多い。このため、海洋シアノバクテリア抽出物から HeLa 細胞（ヒト子宮頸がん細胞）への増殖阻害を指標として生物活性物質の探索を行った。 第 1 章では、研究の序論として、過去にシアノバクテリアから単離された生物活性物質の有用性と生合成分野の研究における重要性を概説した。 第 2 章では、探索源となる海洋シアノバクテリアの種同定に対する問題点とそれを解決する手法の確立について述べた。 第 3 章では、鹿児島県徳之島で採集した海洋シアノバクテリア <i>Moorea bouillonii</i> より単離した kanamienamide の構造と生物活性について記述した。Kanamienamide の構造上の特徴は、エノールエーテルが隣接した N-Me-エナミド構造であり、その生合成遺伝子を取得する目的で、<i>M. bouillonii</i> の全ゲノム増幅を用いたゲノム解析を行った。 第 4 章では、沖縄県水納島で採集した海洋シアノバクテリア <i>Okeania hirsuta</i> より単離した minnamide A の構造と生物活性について述べた。Minnamide A は、水酸基とβ-分岐型メチル基の繰り返し構造からなる脂肪酸を有する直鎖リポペプチドであり、この繰り返し構造は天然物で初の報告例となる。種々の活性評価から minnamide A が HeLa 細胞に対してネクロシス様の細胞死を誘導し、細胞内では銅イオンが関与する lipid ROS の蓄積を引き起こしていることが明らかとなった。確認された細胞死の特徴は、既知の細胞死である ferroptosis とよく類似したものであった。金属イオンと lipid ROS の増加は、アルツハイマーなどのいくつかの神経病の原因と考えられている。また、いくつかのがん細胞において、銅イオンの濃度が上昇することが知られている。今後の詳細な研究により銅イオンの関わる神経変性疾患の解明や銅イオンに着目した抗がん剤の開発へ貢献することが期待される。 第 5 章は、これらの研究に対する総括である。本研究では海洋シアノバクテリアより 2 つの新規ポリケチド-アミノ酸・ペプチドハイブリッド化合物を発見した。また、minnamide A の作用機序を部分的に解明した。				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☐ “KOU” ☐ “OTSU” No. _____ *Office use only	Name	Sumimoto Shimpei
Thesis Title Structure and biological activity of polyketide-amino acid/peptide hybrid compounds from marine cyanobacteria			
Thesis Summary Marine cyanobacteria produce various secondary metabolites with diverse chemical structures. It is considered that cyanobacteria specific biosynthetic enzymes contribute to the diverse structures of cyanobacterial secondary metabolites. Moreover, many cyanobacterial secondary metabolites display interesting biological activities. Against this background, I have isolated bioactive compounds from marine cyanobacteria guided by growth-inhibitory activity against HeLa cells. First chapter is prolegomenon. Importance of bioactive compounds, isolated from marine cyanobacteria was described. Second chapter describes for identification of marine cyanobacteria. A useful identification method for marine cyanobacteria was established. Third chapter describes structure determination and biological activity of kanamienamide, isolated from marine cyanobacteria <i>Moorea bouillonii</i> collected at Tokunoshima, Kagoshima. Kanamienamide possesses a unique chemical structure with an <i>N</i>-Me-enamide group adjacent to an enol ether moiety. To identify biosynthetic gene cluster of kanamienamide, genome sequencing of <i>M. bouillonii</i> was performed. Fourth chapter describes structure determination and biological activity of minnamide A, isolated from marine cyanobacteria <i>Okeania hirsuta</i> collected Minna island, Okinawa. Minnamide A possesses a unique repeating structure consisting of hydroxy and β-branched methyl groups in a fatty acid moiety. Minnamide A is the first natural product that has been shown to possess this repeating structure. Some biological activity evaluation revealed that minnamide A induces necrosis-like cell death and accumulation of lipid ROS mediated by copper ion in HeLa cells. These characteristics of minnamide A-induced cell death are similar to ferroptosis which is a kind of regulated cell death and characterized by the iron-dependent accumulation of lethal lipid ROS. To date, it has been reported that elevated copper levels have been observed in some cancer cells and metal-induced oxidative stress is involved in some neurodegenerative diseases. I hope that further investigation of minnamide A-induced cell death contributes to drug discovery and physiological studies of neurodegenerative diseases. Fifth chapter is conclusion. Two novel natural products from marine cyanobacteria were isolated from marine cyanobacteria, and preliminary biological activity of minnamide A was elucidated.			