



Title	Antifouling compounds isolated from two Red Sea organisms : a Hyrtios sp. sponge and an Okeania sp. Cyanobacterium [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	PETITBOIS, Julie Gabrielle
Citation	北海道大学. 博士(環境科学) 甲第13103号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70263">http://hdl.handle.net/2115/70263</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Julie_Gabrielle_Petitbois_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文審査の要旨

博士 (環境科学)

氏名 Julie Gabrielle Petitbois

審査委員	主査	教授	沖野龍文
	副査	教授	松田冬彦
	副査	特任教授	田中俊逸
	副査	准教授	梅澤大樹
	副査	上席研究員	野方靖行 (電力中央研究所)

## 学位論文題名

Antifouling compounds isolated from two Red Sea organisms: a *Hyrtios* sp. sponge and an *Okeania* sp. cyanobacterium

(紅海由来の海綿*Hyrtios* sp.およびラン藻*Okeania* sp.から得られた付着阻害物質)

海洋生物の船底、発電所などの冷却施設、漁網などへの付着は大きな経済的損失を与える。特に、船の場合燃費の低下により二酸化炭素排出の増加につながる。船底防汚剤に使われていた有機スズ化合物の代替として、付着阻害活性を有する天然有機化合物は大変有望であり、世界中で探索研究が進んでいる。申請者は、最大の産油国として船底防汚物質に関心の高いサウジアラビアとの共同研究の機会を得て、海洋生物が豊富な場所の一つである紅海の生物を対象に付着阻害物質を探索することを目的とした。

申請者は、紅海で採集された試料についてタテジマフジツボのキプリス幼生に対する付着阻害試験でスクリーニングを実施した。その結果、海綿*Hyrtios* sp.とラン藻*Okeania* sp.から付着阻害物質の単離・精製を試みることにした。

まず、海綿*Hyrtios* sp.からは既知の*N*-phenethylacetamideと2種の新規脂肪酸のメチルエステルを単離した。NMRおよびDMDS誘導体のGC-MS-MS実験によりその構造をmethyl-(5*Z*,9*Z*)-hexacos-5,9-dienoateとmethyl-(*Z*)-octadec-11-enoateと決定した。特に、*E*, *Z*異性については、<sup>1</sup>H homodecoupling <sup>13</sup>C non-decoupled HSQC スペクトルを活用して、通常の1D NMRでは読み取れないカップリングコンスタントを得て、<sup>13</sup>Cの化学シフトと合わせて決定した。両化合物ともEC<sub>50</sub> 1 μM前後でタテジマフジツボのキプリス幼生の付着を阻害することを見いだした。いずれも合成例のある化合物であるが、methyl-(*Z*)-octadec-11-enoateが天然から単離されたのは初めてである。

次に、ラン藻*Okeania* sp.からは、既知の付着阻害物質である dolastatin 16とともに、脂肪酸アミドであるserinolamides C と D、および複数のlyngbyabelli類を単離した。

Serinolamide 類の平面構造は比較的容易に決定できたが、立体配置は*O*-methyl serinol の2種の立体異性体を合成した後、アミノ酸の立体配置を決定する常法である Marfey 法により決定した。両化合物の付着阻害活性 (EC<sub>50</sub>) は、C が 2.45 μM、D が 0.1 μM であった。付着しない幼生は水面に浮遊しているのが観察されたので、その幼生を新鮮海水に移したとこ

ろ付着した。したがって、毒性によって付着を阻害しているわけではないことと、水面に浮遊していても健全な状態に戻れる状態であることがわかった。

4種の既知のlyngbyabellin類に加えて、新規化合物であるlyngbyabellin OとPを単離した。両化合物とも平面構造を決定するにあたって2D NMRで得られる相関では不十分であり、いずれも5つの部分構造を与えるのみであった。しかしながら、化学シフトを考慮して論理的に組み立てることで一つの構造のみが可能な平面構造であることを示した。立体配置は、分解物のキラルカラムによって合成あるいは購入した標品と比較することと、同時に得られた環状の既知化合物から新規化合物を誘導できることを確認して決定した。既知のlyngbyabellin類を単離できたことは構造決定にも役立てられたが、次に述べる付着阻害活性試験でも興味ある結果を得ることにつながった。

Lyngbyabellin類では付着阻害活性試験に加えてMCF-7 乳ガン細胞に対する細胞毒性試験を実施した。Lyngbyabellin Oが最も強い付着阻害活性を示し、側鎖が加わるlyngbyabellin Pは若干活性が弱かった。しかしながら、マクロ環を形成している既知のlyngbyabellinの付着阻害活性は顕著に下がった。一方で、細胞毒性は環状の化合物が高く、lyngbyabellin OとPは弱いことが示された。

提出された論文において、4種の化合物の構造を機器分析に加えて誘導化実験を実施して絶対立体配置も含めて精密に決定し、天然から報告例のない1種の化合物の構造も決定した。12種の化合物の付着阻害活性を実施し、比較的強い活性物質を見いだすことができた。特に、serinomalide類では脂肪酸でよくみられる幼生を浮かせる作用が幼生にダメージを与えるものではないことを示した。Lyngbyabellin類では、構造活性相関が付着阻害活性と細胞毒性では全く異なるという興味深い結果を見いだした。また、論文および発表においては、付着阻害活性のメカニズムを、現在ある情報をもとに詳細に考察した。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、大学院博士課程における研鑽や修得単位などもあわせ、申請者が博士（環境科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。