



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	New secondary metabolites from marine cyanobacteria of the genus Moorea collected in Malaysia and Saudi Arabia [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	JULIUS ADAM, VELASCO LOPEZ
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(環境科学)
Dissertation Number	甲第12488号
Issue Date	2016-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/64733
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Lopez_Julius Adam Velasco_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士 (環境科学)

氏 名 LOPEZ JULIUS ADAM VELASCO

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	教 授	脇 本 敏 幸

(大学院薬学研究院)

学 位 論 文 題 名

New secondary metabolites from marine cyanobacteria of the genus *Moorea* collected in Malaysia and Saudi Arabia

(マレーシアおよびサウジアラビア由来海洋ラン藻*Moorea*属から得られた新規2次代謝産物)

海洋シアノバクテリアは、生物活性を有する新規化合物の探索源として依然有望である。また、富栄養化した海域などでシアノバクテリアのブルームが発生したり、有毒シアノバクテリアが海洋生物あるいは人間に影響を与えることもある。海洋シアノバクテリアの生産する2次代謝産物は、その生息環境に影響することも知られている。そこで、申請者は海洋シアノバクテリアから新規2次代謝産物を探索することを目的として、これまでほとんど調べられていない海域、つまりマレーシアおよびサウジアラビア沿岸から採集された試料に着目した。

申請者は、まず採集された試料について16S rRNA解析により同定した。新規化合物を探索するにあたって、LC/MSによる分析結果に基づき、海洋天然物の化合物データベースにより既知化合物を検索するなど2次代謝産物のプロファイリングを行った。さらに、MCF7乳ガン細胞に対する細胞毒性試験の結果と合わせて、対象試料を決定した。選抜した試料について、LC/MSの結果と細胞毒性試験結果を指標としながら、新規化合物の単離・精製を試みた。

マレーシアで採集された*Moorea bouillonii*では、LC/MSにおいて塩素を2つあるいは3つ含まれる化合物が見いだされ、各種クロマトグラフィーおよびHPLCにより精製した。その結果、既知物質であるapratoxins A、C、wewakazoleとともに、新規の塩素を2個あるいは3個含む化合物を単離し、それぞれcolumbamides D、Eと命名した。それらの平面構造はH2BCを含む2次元NMR等で*N*、*O*-dimethylserinol残基と塩素を含む不飽和脂肪酸が結合したアシルアミドであると決定した。2重結合の配置は、¹H NMRの重なりがあったが、ノンデカップルHSQCにより結合定数を測定し決定した。*N*、*O*-dimethylserinol残基の立体配置は、加水分解物と合成した*N*、*O*-dimethylserinolをMarfey法により比較することで*R*と決定した。長いアルキル鎖の中央部に塩素が結合した炭素の立体配置の決定は、非常に難しい

ものであるが、全合成されたジアステレオマーと天然物の ^{13}C NMRを比較することで決定した。

サウジアラビアで採集された*M. producens*には、脂溶性画分の分子量1126の化合物を新規化合物と判断して精製を試みた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーとHPLCの結果、既知物質のcuracin Dとともに、wewakazole Bと命名した新規化合物を単離した。2D NMRデータの単純な解析により5つの部分構造が得られた。これらを結びつけるNMRピークはなかったが、化学シフトなど総合的に判断した結果、環状ペプチド構造が得られた。さらに、MS/MSデータにより、この構造が支持された。加水分解物をMafey法で解析することにより、すべてのアミン酸残基がLであることが判明した。これらの構造を*Journal of Natural Products*誌に発表した後、全合成研究が行われ正しかったことが既に証明されている。

Wewakazole BはMCF7に対して細胞毒性 (IC_{50} 0.58 μM) を示し、同様に試験したwewakazoleより強いことが判明した。Wewakazoleには鉄をキレートする活性があると計算による予測があったが、実際の試験では否定された。Columbamide類には、単離した当初には細胞毒性がみられたが、apratoxin類が微量に含まれているためではないかと想像された。実際、合成品には活性がみられず、単離化合物のNMRおよびMSデータでみられる約0.1%のapratoxin類の混入で説明できることがわかった。

Wewakazole Bの構造は決定が難しく、wewakazoleの構造決定論文でも難しさが伺える。しかしながら、申請者らの構造が既知化合物の構造を支持することになったうえに、全合成でも証明された。Columbamide類も、現在の機器分析技術で決定が容易でない立体配置を含むものであるが、今後このような構造決定法の一般化に向けての重要な知見を提供した。

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。