

論文要旨

論文題目

- ・ **Bioorganic Study of Actin-targeting Molecules from Marine Organisms**
(海洋生物に含まれるアクチン標的物質に関する生物有機化学的研究)

本論文では、アクチンを標的とする海産無脊椎動物の二次代謝産物に関する生物有機化学的研究について述べる。

サンゴ礁トワイライトゾーンで採集した海綿 *Suberites japonicus* と八放サンゴ・ムチヤギ類の一種 *Ellisella* sp. からそれぞれ単離した細胞質分裂を阻害する成分の単離、構造決定や生理活性について明らかにした。

第二章では、アクチンを標的とする海洋天然物の Halichondramide と Seragamide A を利用して、それぞれの化合物の特徴を活かした蛍光プローブの作成を行い、培養細胞等で検討を行った。

ウミウシ類は生態防御物質として摂食した海綿などの毒成分を蓄えることが知られている。ここでは、アクチンを標的とする Latrunculin A を体内に取り込む数種のウミウシを対象にアクチンの変異について検討を行った。

第四章では、アクチンを標的とする成分を含有する海綿を対象に、その真の生産者を探る目的で、海綿の表面および断面の SEM 観察を行い検討した。

平成19年 2月 16日

琉球大学大学院
理工学研究科長 殿

論文審査委員

主査 氏名 上江田 捷博
副査 氏名 国吉 正之
副査 氏名 渡久山 章
副査 氏名 田中 淳一



学位（博士）論文審査及び最終試験の終了報告書

学位（博士）の申請に対し、学位論文の審査及び最終試験を終了したので、下記のとおり報告します。

記

申請者	専攻名 海洋環境学 氏名 田中千晶 学籍番号 048568D		
指導教員名	上江田 捷博		
成績評価	学位論文 <u>合格</u> 不合格	最終試験 <u>合格</u> 不合格	
論文題目	Bioorganic study of actin-targeting molecules from marine organisms (海洋生物由来のアクチン標的物質に関する生物有機化学的研究)		
審査要旨 (2000字以内) サンゴ礁には多種多様な生物が生息し、それらの中には新規生理活性物質およびその合成遺伝子、新たな生理活性、海洋生物間での生命現象など、まだまだ未解明な研究課題が残されている。本論文では、細胞骨格タンパク質（特にアクチン）に作用する物質をサンゴ礁の海洋生物に求め、その物質に関連する研究を行っている。 4章から構成される本論文のうち、第1章では新規アクチン標的物質の単離と構造決定、および生理活性の評価を行っている。恩納村瀬良垣のサンゴ礁トワイライトゾーン（水深			

(次頁へ続く)

審査要旨

50-60 m) で採集した黄色海綿 *Suberites japonicus* からその細胞毒性成分として一連のデプシペプチドを分離し、採集場所に因んで seragamide と命名している。NMR 等の機器分析データの解析、様々な誘導体の作成によってその平面構造および絶対配置を決定している。また、生理活性については、蛍光化アクチンを使用した測定によって、F-アクチンの脱重合阻害および G-アクチンの重合促進にあることを突き止めている。

一方、国頭村宜名真で採集したムチャギの一種 *Ellisella* sp. の含有成分を分離して、一連の briarane 型ジテルペンを取り出している。これらの化学構造も詳細なスペクトルデータの解析ならびに文献との比較検討により解明している。また、いくつかの化合物に細胞質分裂阻害作用があることを報告している。

第 2 章では、アクチンを標的とする 2 つの化合物、halichondramide と第 1 章で構造を決定した seragamide A を材料にその試薬としての利用を検討している。halichondramide は先の研究でアクチンのサブドメイン 1,3 間の cleft に結合することと F-アクチンの重合先端に結合することが明らかにされている。そこで、そのエノン部分を利用して、Michael 付加により足場を導入した後、そのままあるいはリンカー分子を介して、蛍光官能基またはアフィニティゲルに結合させている。蛍光誘導体では期待通り細胞の周辺部（膜状仮足）を染めているものも見られた。一方、アフィニティゲルでもアクチンを認識することを確認している。さらにこの研究途中で作成した halishigamide A については、MPA エステルを作成してその C-5 位の絶対配置を決定している。seragamide A については、そのヒドロキシル基またはフェノール基を利用して蛍光誘導体を作成したが、stress fiber を選択的に染色できなかった。

第 3 章では、ウミウシ類でのアクチン標的分子に関する検討を行っている。すなわち、特定のウミウシが一部の海綿等に含まれる毒を生体防御のために蓄えることが知られているが、なぜウミウシ類が毒性物質に対して耐えられるのかは知られていない。そこで、アクチンを標的とする分子の中でも、latrunculin A と halichondramide を含有する種類、および比較のためにテルペン類を含む種類のアクチンおよび 16S-rDNA を gDNA からシーケンスし、検討した。その結果、latrunculin A を含む 3 種の *Chromodoris* 属のウミウシでは、有為にウサギおよび他の軟体動物とは異なるアミノ酸配列を見つけている。特に *C. magnifica* では、latrunculin A が結合する部位の Arg183 が His に置き換わっており、これが毒との親和性を弱めている可能性があるかと推定している。また、アクチンと 16S-rDNA の系統樹では、latrunculin A を含む 3 種がいずれも近縁にあり、この 2 つのタンパクが並行して進化した、あるいはこの 3 種のウミウシは最近分化したと考えられた。

最後の第 4 章では、これらのアクチン標的分子が海綿あるいは共存するバクテリアが生産しているのかを探る目的で、SEM による観察を行っている。その結果、latrunculin A を含む *Negombata* sp. および *S. japonicus* の何れにも swinholidide A を含む海綿で観察されたようなバクテリアは見られなかった。

以上の研究内容の論文審査ならびに口頭発表による最終試験の結果は、博士論文としての要件を満たしているものと判断され、合格とする。