

## 論 文 要 旨

論 文 題 目 **Studies on the Bioactive Compounds from Coral Reef Invertebrates**

This thesis describes chemical investigation on three specimens of the sponges *Stylotella aurantium*, *Hippospongia cf. metachromia* and *Pachastrissa* sp. and on two specimens of the gorgonians *Isis hippuris* and *Teoplitzella* sp. All of the specimens were collected in Okinawa. The structures of the new metabolites have been elucidated by various spectroscopic techniques, including 2D NMR experiments as well as spectral comparison with those of closely related known compounds and also by chemical transformations.

An extract of *S. aurantium* was separated by several steps of chromatography to give five new sesquiterpenes (78-82). Compound 78 can be related to cyclofarnesane skeleton having a carbonimidic dichloride unit. Its relative stereochemistry at C-10 remains to be solved. It was cytotoxic against P-388 (mouse lymphocytic leukemia), A-549 (human lung adenocarcinoma), HT-29 (human colon adenocarcinoma) and MEL-28 (human melanoma) tumor cell lines with  $IC_{50}$  values in the range of 0.1 – 1.0  $\mu\text{g/mL}$ . Compound 79 consists of a bicyclic moiety and a carbonimidic dichloride unit. It was cytotoxic against P-388, A-549, HT-29 and MEL-28 with  $IC_{50}$  1.0  $\mu\text{g/mL}$ . Compounds 80 and 81 are geometrical isomers each other having the same bicyclic moiety and an aldehydic group on the side chain. Both compounds inhibited the growth of P-388, A-549, HT-29 and MEL-28 cell lines with  $IC_{50}$  value of 1.0  $\mu\text{g/mL}$ . Compound 82 belongs to a simple farnesane sesquiterpenoid having a carbonimidic dichloride unit at the head position of the isoprene unit. The compound decomposed during storage in NMR tube after several NMR data were obtained.

A new member of briarein class diterpene (104) having an aldehyde function has been identified from the gorgonian *Teoplitzella* sp. It was inactive against P-388, A-549, HT-29 and MEL-28 cell lines.

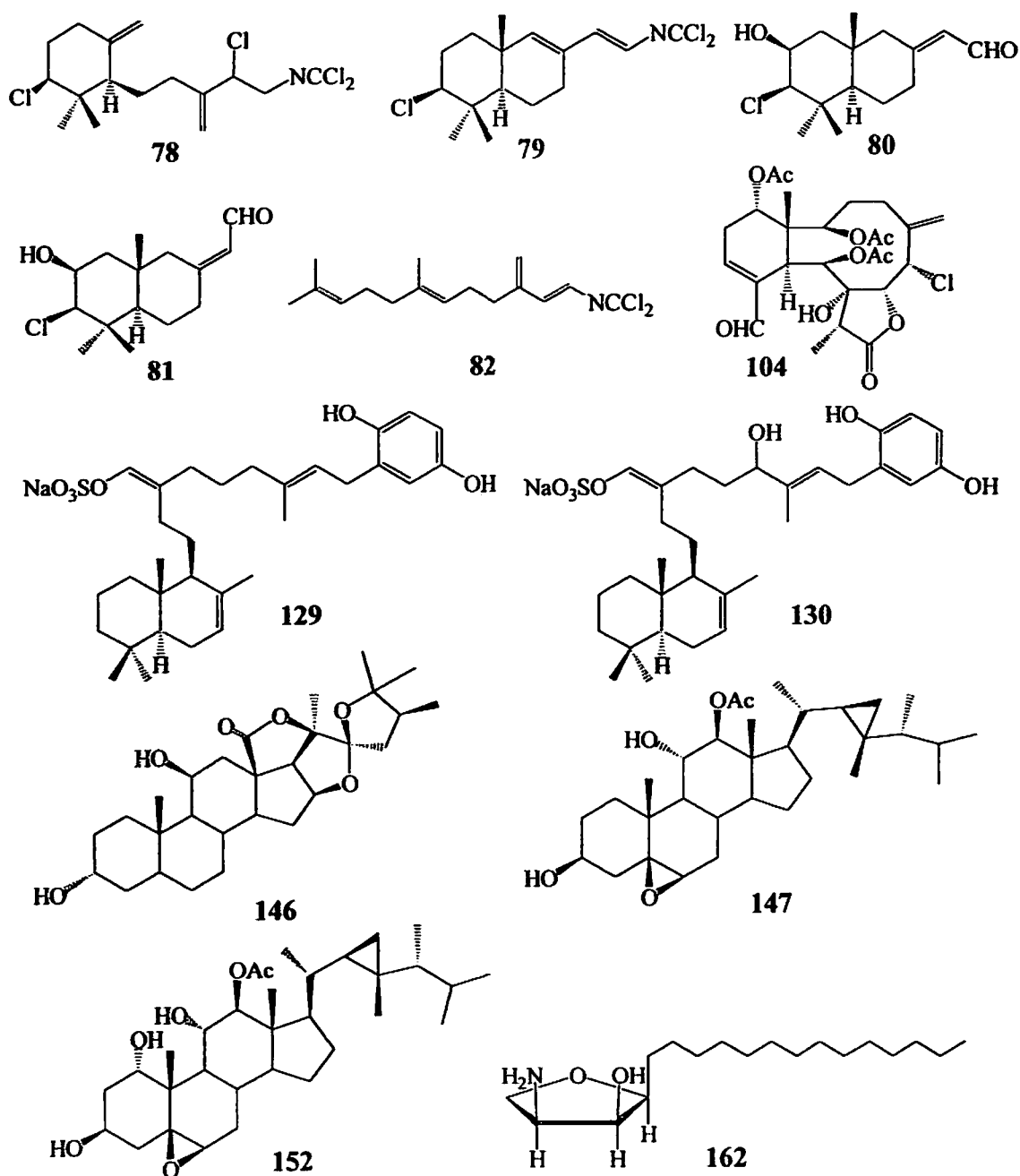
Two new metabolites, hipposulfates A (129) and B (130), were isolated from the sponge *H. cf. metachromia* after successive chromatography. Both compounds having a labdane skeleton belong to merosesterterpene containing a sulfate group. Hipposulfate A possessed cytotoxic property against P-388, A-549, HT-29 and MEL-28 with  $IC_{50}$  2  $\mu\text{g/mL}$  in all cases. Hipposulfate B has an additional hydroxyl group at C-16. The latter metabolite was inactive toward P-388, A-549, HT-29 and MEL-28 cell lines.

Three new polyoxygenated steroids have been isolated from the gorgonian *Isis hippuris*. Compound 146 has a  $C_{28}$  steroidal skeleton containing a spiroketal and  $\gamma$ -lactone moieties. The absolute stereochemistry at C-22 was determined to be *R* configuration based on the analysis of its X-ray data. This compound inhibited the

氏 名 Musri Musman

growth of KB-3-1, KB-C2 and KB-CV60 tumor cell lines in the range of 1 – 30  $\mu\text{g/mL}$ . Compounds **147** and **152** showed the features of polyoxygenated gorgosterols with a 5,6-epoxy ring. Compound **147** showed cytotoxic activity against KB-3-1, KB-C2 and KB-CV60 at the concentration of 30  $\mu\text{g/mL}$ , whereas **152** inhibited the growth of KB-3-1, KB-C2 and KB-CV60 tumor cell lines in the concentration range of 1 – 10  $\mu\text{g/mL}$ .

From the sponge *Pachastrissa* sp. compound **162** was isolated. This compound is a sphingosine derivative containing a tetrahydrofuran ring with C<sub>14</sub> straight chain. Its absolute stereochemistry at C-2 was determined to be *S* through the modified Mosher's method. The new sphingosine derivative exhibited strong cytotoxicity against P-388, A-549 and HT-29 cell lines with IC<sub>50</sub> 0.01  $\mu\text{g/mL}$ .



平成30年 8月17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 比嘉辰雄

副査 氏名 渡久山章

副査 氏名 大森保

副査 氏名 田中淳



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 Musri Musman 学籍番号 988560K
指導教官名	比嘉辰雄
成績評価	学位論文 <input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 最終試験 <input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文題目	Studies on the Bioactive Compounds from Coral Reef Invertebrates
審査要旨（2000字以内） 本論文は沖縄のサンゴ礁で採集された3種の海綿と2種のヤギ類について成分検索を行い、細胞毒性などの生物活性をもつ多数の新化合物の単離及び構造決定について述べたものである。 海綿 <i>Stylotella aurantium</i> からは、 $-N=CCl_2$ (carbonimidic dichloride) という比較的珍しい官能基を含む3種の新セスキテルペンと2種の関連新化合物	

(次頁へ続く)

審査要旨

を見いだし、それぞれの構造を明らかにした。これらの化合物は、数種のヒト癌細胞に対して強い細胞毒性を示した。海綿 *Hippospongia* cf. *metachromia* からは 2 種の新メロセスタテルベンを得て、その構造を解明した。これらの化合物は、エノールサルフェートエステルを含む特異なものである。海綿 *Pashastrissa* sp. からは、きわめて強い細胞毒性をもつ新スフィンゴシン誘導体が単離され、絶対配置を含む構造が決定された。

ヤギ類の 1 種 *Toeplitzella* sp. からは、従来知られているブライアレン形の新ジテルベンが単離され、その複雑な構造が明らかにされた。ヤギ類 *Isis hippuris* からは、3 種の新ポリオキシステロイドが単離され、構造決定された。これらの化合物には癌細胞の薬剤耐性を阻害する作用がみられた。

以上、本論文では全部で 12 種の新化合物を発見し、これらの化学構造を決定した。構造決定は主としてスペクトル解析により、一部化学反応の併用や X 線解析によって行われているが、その方法や解析に疑問の余地はなく、きわめて妥当である。したがって本論文はその質と量において博士の学位論文として要求される水準に達しているものと判断された。