

(様式第3号)

論文要旨

Abstract of Thesis

論文題目 (Thesis Title)

C₁₁ Compounds of Didemnid Ascidians, *Lissoclinum* sp. and *Diplosoma* spp.
(ジデムニ科ホヤ *Lissoclinum* sp.及び *Diplosoma* spp.の持つ C₁₁ 化合物)

Nineteen compounds, 14 didemnenones, two pentylphenols and three nucleosides were isolated from four didemnid ascidians—*Diplosoma* spp., and *Lissoclinum* sp. The structures were characterized through a combination of spectral analysis and/or synthesis.

Two unstable isomeric compounds **39** and **40**, previously described as antimicrobial metabolites from the *Ulosa* sp. sponge were re-isolated as the major components of the ascidian *D. virens*. The structure of **40** was confirmed by interpreting its 2D NMR data, and full spectral data for **39** and **40** were provided. Compounds **39** and **40** showed cytotoxicity against HCT116 cells by triggering apoptotic cell death.

Seven new C₁₁ cyclopentenones **41–47** and a new iodinated nucleoside **48** were isolated from two didemnid ascidians, *Diplosoma* sp. and *Lissoclinum* sp., along with known C₁₁ cyclopentenones **1**, **2**, and **49–51**, inosine (**52**), and 5'-deoxy-5-iodotubercidin (**53**). A 1:1 mixture of **1** and **2** and compounds **41–45**, **47**, **48**, **51**, and **53** were significantly cytotoxic against the HCT116, A431, and/or A549 cancer cell lines. Among the compounds tested, iodinated nucleosides **48** and **53** showed strong cytotoxic activity against HCT116 colorectal cancer cell line with IC₅₀ values of 1.8 and 0.6 µg/mL, respectively.

New (**60**) and known (**61**) pentylphenols were isolated from the ascidian belonging to *Diplosoma* sp. The structures of **60** and **61** were determined by spectral analysis and synthesis.

The ascidians belonging to *Diplosoma* spp. and *Lissoclinum* spp. contain algal symbionts of *Prochloron*. NMR spectra of an acetone extract of a *Prochloron* separated from the body of the ascidian belonging to *Lissoclinum* sp. showed the same signals as that of didemnenones. Therefore, it was proposed that the *Prochloron* spp. may be the actual didemnenone producers. In addition, it was proposed that the didemnenone-related compounds with a common 4-methyldecane carbon skeleton may be derived from polyketides (five acetates + C₁) via three types of cyclization.

氏名 萩 貴之

平成22年2月15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 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 萩 貴之	学籍番号 068552G
指導教員名	上江田捷博		
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	C ₁₁ Compounds of Didemnid Ascidiars, <i>Lissoclinum</i> sp. and <i>Diplosoma</i> spp. (ジテムニ科ホヤ <i>Lissoclinum</i> sp. および <i>Diplosoma</i> spp.の持つ C ₁₁ 化合物)		
<p>海洋生物の化学的研究は、1970年代から急速に発展し多彩な化学構造と様々な生理活性をもつ天然有機化合物が世界中で発見されてきた。自ら動けない海綿やホヤ、ソフトコーラル等の無脊椎動物の多くは、捕食者から身を守るため体内に毒を持ち、現在は資源としての価値はほとんどない。しかし、これらは毒を持つがゆえに大きな潜在的価値を秘めた宝物である。これらの毒物は癌や感染症に効く新しい医薬品さらに生化学や薬理学等の研究試薬のような高付加価値物質になりうる大きな可能性を持っているからである。生物多様性に富む沖縄海域は新奇有用天然有機化合物の宝庫であることが明らかにされてきた。海洋生物から分離された生理活性物質のうち、多くは微生物（バクテリアや微細藻類等）</p>			

(次頁へ続く)

によって生産されていることがわかってきた。Lewin博士によって1975年に記載された原核微生物プロクロロンは、海洋性の群体ホヤと細胞外共生を行っている。最近、プロクロロンが抗腫瘍性物質、プテラアミド類を生産することがSchmidtらのゲノム研究によって証明され注目をあびている。

本研究は、沖縄海域に生息するホヤから新規化合物や生理活性物質（抗腫瘍性物質等）を分離し、その化学構造、起源および生合成を明らかにすることを目的としている。本論文の概要および意義は以下(①～④)の通りである。

①以前に海綿から分離された不安定な C₁₁ 化合物 **39** と **40** を波照間島ホヤ *Diplosoma virens* の酢酸エチル抽出物の主成分として分離した。この研究は以下の点が評価できる。これらがかつて誘導體として構造が明らかにされ、自身のスペクトルデータが不完全であったが、高性能の核磁気共鳴装置 (NMR) を使い **39** と **40** そのもののデータに基づいて構造を確定し、さらに各種スペクトルデータを報告した。両化合物がホヤの主成分としても得られたことは、真の生産者が海綿やホヤではなく共生微生物であることを示唆した。ヒト大腸がん細胞 HCT116 細胞に対する細胞毒性がアポトーシスを介したものであることを明らかにした。

②ホヤ *Diplosoma* sp. (波照間島) と *Lissoclinum* sp. (多良間島) からは、新規化合物 **41-48** および既知 C₁₁ 化合物 **1, 2, 49-51, inosine (52), 5'-deoxy-5-iodotubercidin (53)** が単離・同定され、ヨウ素化された核酸 **48** については糖部の絶対構造も明らかにされた。C₁₁ 化合物 **1, 2, 41-45, 47, 51** と核酸 **48, 53** は ヒト癌細胞 {HCT116(大腸ガン), A431(皮膚ガン), A549(肺がん)} に対して細胞毒性を示し、中でも特異な核酸 **48** と **53** が強い活性を持っていた。八つの新規化合物が分離され、七つがヒト癌細胞の増殖を阻害したこと、C₁₁ 化合物の二量体が初めて分離されたことおよび **48** がキシロースとヨウ素を含む珍しい核酸であることは注目すべきである。

③波照間島産ホヤ *Diplosoma* sp.からのウニ受精卵卵割阻害物質プロモペンチルフェノール (新規化合物) は分解のため構造が確定されてなかったが、合成によって構造を確定し、全スペクトルデータを提出している。

④著者はこれまでに報告された多種多様な海洋性生物由来 C₁₁ 化合物が共通の 4-methyldecane (4-メチルデカン) 骨格を持つことを明らかにし、初めてこれらの生合成経路を提案した。また本研究で分離された didemnone 型 C₁₁ 化合物の真の生産者が共生藻 *Prochloron* であることを初めて証明した。

理工学研究科の学位授与規則に従って論文審査及び試験を行った。上記の研究成果はノート、速報およびフルペーパーとして査読付きの学術論文誌 (英文3誌) に掲載され、また成果のひとつは国際学会 (World Ocean Conference, Indonesia, 2009) プロシーディング (査読あり) としてウェブ上で公開された。このことは本論文が国際水準にあることを示しており、化学専攻の課程博士学位授与基準 {査読付き論文2報 (1報はフルペーパー)} も満たしている。また第16条、17条に基づいた学位論文審査を終了後、公開の論文内容発表会を開催し、海洋自然科学科教員による質疑応答を最終試験とした。その結果、論文内容が博士 (理学) の学位にふさわしいことを認め、学位論文と最終試験を合格とした。