

学位論文の要旨

氏名

松山 紘士

学位論文題目

ジャノメアメフラシ *Aplysia dactylomela* および *Agelas* 属海綿由来の
二次代謝産物の化学構造と生物活性に関する研究

本論文は、南西諸島に生息する海洋生物の中から医薬品リード化合物などの有用二次代謝産物を開発することを目的として、沖縄県泡瀬海岸産ジャノメアメフラシ *Aplysia dactylomela* および鹿児島県竹島近海産 *Agelas* 属海綿に含まれる二次代謝産物を探索し、その化学構造や生物活性をまとめた。海洋生物の中に含まれる二次代謝産物には、抗腫瘍活性や細胞傷害活性などの生物活性を持つ様々な化合物が発見されており、医薬品開発のリード化合物として期待されている。本研究では、有機溶媒抽出、二層分配、クロマトグラフィ法などを駆使することで、ジャノメアメフラシからハロゲン化C₁₅アセトゲニンを含む31種類の化合物を、*Agelas* 属海綿からテルペノイドを含む5種類の化合物を単離・構造決定した。また、そのうち6種類が新規化合物であることを明らかにした。更に、得られた化合物について、SIT細胞（成人T細胞白血病患者由来のがん細胞株）を用いた生物活性試験やその他の生物活性試験を評価した。本論文は全5章からなり、以下各章の内容についてまとめた。

第1章は、本研究の背景、海洋生物由来の生物活性物質探索研究の概略、本研究が対象としたジャノメアメフラシ *Aplysia dactylomela* および *Agelas* 属海綿について概説し、それらの探索源生物から過去に単離された二次代謝産物についてまとめた。更に、本研究の目的などを述べ、本研究の位置づけを明確にした。

第2章は、沖縄県泡瀬海岸で採取したジャノメアメフラシからの二次代謝産物の単離および化学構造の解明について述べた。ジャノメアメフラシのメタノールおよびメタノール-ジクロロメタン混合物で抽出した後、ジクロロメタンと水で二層分配し、得られたジクロロメタン層をさらに*n*-ヘキサンと90%メタノール水溶液で二層分配した。90%メタノール抽出物について、各種クロマトグラフィー法やHPLCなどを用いて分離・精製し、ハロゲン化C₁₅アセトゲニンやテルペノイドなどの6種類の新規化合物を含む31種の化合物を単離した。単離した化合物は、核磁気共鳴 (NMR) 分光法やMSスペクトルなどを用い、その化学構造を決定した。

第3章は、鹿児島県竹島近海で採取した*Agelas*属海綿からの二次代謝産物の単離および化学構造の解明について述べた。第2章のジャノメアメフラシからの分離・精製および化合物の構造決定法と同じ手法を用いて、*agelasidine A*など5種類の化合物を単離・構造決定した。

第4章は、今回の研究で単離・構造決定した化合物の生物活性について述べた。まず、S1T細胞に対する細胞傷害活性を評価し、幾つかの化合物は強い生物活性を持つことが分かった。また、構造活性相関も考察した。

第5章は、本研究で見いだした海洋生物由来の二次代謝産物の化学構造と生物活性をもとに、新規治療薬開発に向けた今後の方向性や課題をまとめ、本論文を総括した。

Summary of Doctoral Dissertation

Title of Doctoral Dissertation:

Studies on chemical structures and biological activities of secondary metabolites from the sea hare *Aplysia dactylomela* and the marine sponge genus *Agelas*.

Name: Koushi Matsuyama

In this dissertation, with the aim of developing useful secondary metabolites such as pharmaceutical lead compounds from marine organisms inhabiting the Nansei Islands, we summarized chemical structures and biological activities of secondary metabolites isolated from the sea hare *Aplysia dactylomela* from the Awase coast, Okinawa, Japan and the marine sponge genus *Agelas* in the sea near Takeshima Island, Kagoshima, Japan. Various compounds with biological activities such as antitumor and cytotoxic activities have been discovered in secondary metabolites contained in the marine organisms, and are expected to be lead compounds for pharmaceutical development. In this study, we isolated 31 compounds including halogenated C₁₅ acetogenins from the sea hare *A. dactylomela* and five compounds including terpenoids from the marine sponge genus *Agelas* by using solvent extraction and chromatographic methods, and determined their chemical structures. Among them, six compounds are novel compounds. All compounds were also evaluated in biological activity tests, such as cytotoxicity against S1T cells (a cancer cell line derived from an adult T-cell leukemia patients). This thesis consists of five chapters, and the contents of each chapter are summarized below.

Chapter 1 provides the background of this study, an overview of research on the search for bioactive substances from marine organisms, an overview of the sea hare *A. dactylomela* and the marine sponge genus *Agelas*, and a summary of the secondary metabolites that have been isolated from these organisms in the past. Furthermore, the purpose of this study is described and the position of this study is clarified.

Chapter 2 describes the isolation and chemical structure elucidation of secondary metabolites from *A. dactylomela* collected from the Awase coast, Okinawa, Japan. MeOH and MeOH/CH₂Cl₂ (1:1) extracts of *A. dactylomela* were partitioned with CH₂Cl₂ and H₂O. The CH₂Cl₂ layer was subjected to column chromatography and HPLC purification to yield 31 secondary metabolites, including six new compounds such as halogenated C₁₅ acetogenins. The chemical structures of isolated compounds were determined using nuclear magnetic resonance spectroscopy and MS spectra.

Chapter 3 describes the isolation and chemical structure elucidation of secondary metabolites from the marine sponge genus *Agelas* collected from the sea near Takeshima Island, Kagoshima, Japan. Using the same methods for isolation, purification, and structure determination in Chapter 2, five compounds were isolated.

Chapter 4 describes the biological activities of the compounds isolated and structurally determined in this study. Cytotoxic activity against S1T cells was evaluated, and several compounds were found to have strong biological activity. Structure-activity relationships of isolated metabolites were also discussed.

Chapter 5 summarizes this dissertation by discussing future research directions and issues for the development of new pharmaceuticals based on chemical structures and biological activities of secondary metabolites from the marine organisms found in this study.