

論文審査の結果の要旨

天然資源の多様化による医薬品シード化合物の探索

Discovery of Novel Medicinal Seeds by Diversification of Natural Resources

論文提出者 鎌内 等 (Kamauchi, Hitoshi)

現在、天然物化学の成分探索研究では、研究対象となり得る「新たな天然資源の確保」が問題となっている。入手しやすい天然資源の多くは成分探索研究が行われていること、また、我が国が生物多様性条約を批准していることが理由として挙げられる。従って、将来天然資源からの医薬品シード化合物の発見が困難となることが予想されている。本研究は、この問題点の解決を目指し、「真菌の生息環境多様性」と、「真菌二次代謝産物の構造多様性」に着目し研究を展開した。なお、天然資源としては、水分活性の低い環境を好む好乾性カビの一種でありながら海草から分離した海洋由来真菌 *Eurotium rubrum* (MPUC136) を用い、生物活性試験として B16 melanoma 細胞を用いたメラニン産生抑制試験およびチロシナーゼ阻害活性試験を用いた。著者は、本研究に至る前に、植物を菌で発酵させて新たな二次代謝産物を生産させる研究を行っている。

1. 培地成分を変更した海洋由来真菌からのメラニン産生抑制活性化合物

の探索

*E. rubrum*を Czapek-Dox寒天培地と麦培地でそれぞれ培養し、各CHCl₃抽出エキスを作成した。両抽出エキスには含有成分に顕著な違いが確認され、さらにメラニン産生抑制試験において、麦培地で培養したもののCHCl₃抽出エキスのほうがCzapek-Dox培地で培養したもののCHCl₃抽出エキスよりも強い抑制活性を示した。そこで麦培地で培養した*E. rubrum* CHCl₃抽出エキスについてメラニン産生抑制活性を指標として分離を行い、新規化合物1種を含む9種のジケトピペラジン化合物を単離した。さらにこれらの構造活性相関についても述べている。得られたジケトピペラジン化合物はその構造からトリプトファンとアラニンが生合成に関与していることが考えられる。この点に関して、HPLCのデータから、培地にアミノ酸を含む麦培地のほうが、アミノ酸を含まないCzapek-Dox培地に比べ、大量にジケトピペラジン化合物を産生していることが明らかとなった。

2. 海洋由来真菌抽出エキスの誘導化とメラニン産生抑制活性化合物の探索

*E. rubrum*の近縁種にあたる*Aspergillus ruber*からホルミル基を有するヒドロキノン化合物が主成分として単離報告されていること、また、arbutinをはじめとするヒドロキノン類はメラニン産生に関わる酵素、チロシナーゼを阻害することに着目し、ヒドロキノン誘導体をリード化合物としチロシナーゼ阻害活性を示す誘導体探索に着手した。はじめに比較的容易に合成可能な13種の誘導体をデザインし、チロシナーゼL-DOPA結合部との親和性についてドッキングスタディーを用い計算した。その結果、安定な結合親和性を示したクマリン誘導体を選出した。次に原料となるヒ

ドロキノン誘導体を含むと考えられる *E. rubrum* CHCl₃抽出エキスについてknoevenagel縮合によるクマリン誘導化を行った。抽出エキス反応物 (chemically engineered extract : CEE) がより強いチロシナーゼ阻害活性を示したので、阻害活性化合物の探索を行い、3 種の新規クマリン誘導体を単離した。さらに同様の手法を用いてクマリン二量体の誘導も行い予想されるクマリン二量体の他、四環性のクマリンを含む二量体も単離した。四環性のクマリン部分は誘導されたクマリンの二重結合部とヒドロキノン誘導体の側鎖の共役ジエンが、分子内でDiels-Alder反応をおこして合成された化合物であった。このような四環性クマリン誘導体は天然では例がなく、本研究の手法の有用性を物語っている。

「真菌の生息環境多様性」と、「真菌二次代謝産物の構造多様性」に着目した本研究は、問題となっている「天然物化学の成分探索研究における天然資源の確保」の解決に一つの道筋をつけたという点で学位に十分に値するものと判断する。

平成 30 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

小山 清隆 印

副査 明治薬科大学 教授

杉山 重夫 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤 望 印