



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

真菌由来の新規生理活性物質に関する化学的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石山, 大輔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/2334

氏名(本国籍)	石山大輔 (静岡県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	農博乙第90号
学位授与年月日	平成16年9月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	真菌由来の新規生理活性物質に関する化学的研究
審査委員会	主査 静岡大学 教授 河岸 洋和 副査 信州大学 教授 廣田 満 副査 静岡大学 教授 渡邊 修治 副査 岐阜大学 教授 加藤 宏治

論文の内容の要旨

本研究では真菌類を対象に難治性疾患であるガン及び深部真菌症の新たなリード化合物の探索を行った。そして8種の新規生理活性化合物を単離し、その生物活性を評価した。

トポイツメラーゼ I (Top1)は DNA の転写・複製に関与する酵素であり抗ガン剤の標的の一つである。遺伝子組み換え酵母を用いたヒト Top1 選択阻害剤スクリーニング系により、新規選択的 Top1 阻害剤として *Paecilomyces* sp. BM2419 株から BM2419-1 と-2 を、*Phoma* sp. BAUA2861 株から topopyrone A、B、C、D を得た。また新規抗真菌化合物として *Glomospora* sp. BAUA2825 株から glomosporin、*Emericellopsis* sp. BAUA8289 株から heptaibin を得た。

得られた新規化合物の構造決定は MS、NMR 等の機器分析及び誘導体化などにより行われた。BM2419-1 及び-2 は Top1, 2 dual 阻害剤である saintopin 類縁化合物であり、BM2419-1 は 6-hydroxy-saintopin、BM2419-2 は 6-methyl-saintopin であると決定された。さらに BM2419-1 は光により、BM2419-2 は DMSO により saintopin からそれぞれ異なった経路で得られる変換物であることも明らかにされた。Topopyrone 類は anthraquinone 骨格と 1,4-ピロン環部が縮合した化合物であることが明らかにされた。さらに、topopyrone B 及び D は topopyrone A 及び C からの Wessely-Moser 型の転異反応で精製過程中に生じることが示唆された。Glomosporin はヘプタペプチド部である Ser-Ala-Asp-Asn-Asn-Ser-Thr と 3,4-dihydroxy-4-methylhexadecanoic acid 部からなる新規環状デプシペプチドであると決定された。Heptaibin は emerimicin IV の isovaline が α -amino-isobutyric acid に置換したペプタイボール系化合物であることが明らかにされた。

BM2419 類と topopyrone 類はヒト Top1 誘導条件下で IC₅₀ 値 0.15-20 ng/ml の範囲で酵母の増殖阻害を示した。特に BM2419-1 及び topopyrone B の活性と選択性は陽性

コントロールである camptothecin に匹敵した。さらに、BM2419 類と topopyrone 類は cell-free 系のヒト Top1 阻害試験でも阻害活性を示した。これら 2 つの Top1 阻害試験の結果から、BM2419 類では saintopin の 6 位の官能基が Top1 阻害活性に影響を与えることが示唆された。一方、topopyrone 類ではピロン環及び塩素が酵母細胞膜の透過性に関与することが示唆された。

Glomosporin 及び heptaibin は *Aspergillus fumigatus*、*Candida albicans* 等の病原性真菌に対して抗真菌活性を示した。また、heptaibin は emerimicin IV との活性比較により、構造中のアミノ酸配列の僅かな違いが生物活性に影響を与えることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、真菌類を対象に難治性疾患である癌及び深部真菌症の新たなリード化合物の探索を行った。その結果、8 種の新規生理活性物質を単離し、その構造を決定し、その生物活性を詳細に評価した。この研究において、構造が明らかにされた活性物質は、新たな治療薬としてのリード化合物と為りうる新規性を有し、また、生物活性の検討は、詳細かつ綿密であり、新たな知見を与えた。

以上のことについて、審査員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

基礎となる学術論文

1)

題目：Novel Human Topoisomerase I Inhibitors, Topopyrones A, B, C and D.

II. Structure Elucidation

著者名：Ishiyama D, Kanai Y, Senda H, Iwatani W, Takahashi H, Konno H, and Kanazawa S.

学術雑誌名：The Journal of Antibiotics, 53, 873-878 (2000)

2)

題目：Heptaibin, a Novel Antifungal Peptaibol Antibiotic from *Emericellopsis* sp. BAUA8289

著者名：Ishiyama D, Satou T, Senda H, Fujimaki T, Honda R, and Kanazawa S.

学術雑誌名：The Journal of Antibiotics, 53, 728-732 (2000)

3)

題目：Glomosporin, a Novel Antifungal Cyclic Depsipeptide from *Glomospira* sp.

II. Structure elucidation.

著者名：Ishiyama D, Sato T, Honda R, Senda H, Konno H, and Kanazawa S.

学術雑誌名：The Journal of Antibiotics, 53, 525-531 (2000)

4)

題目：Novel Selective Inhibitors for Human Topoisomerase I, BM2419-1 and -2 Derived from Saintopin.

著者名：Ishiyama D, Futamata K, Futamata M, Kasuya O, Kamo S, Yamashita F, and Kanazawa S.

學術雜誌名：The Journal of Antibiotics, 51, 1069-1074 (1998)

既発表學術論文

1)

題目：Novel Human Topoisomerase I Inhibitors, Topopyrones A, B, C and D. I. Producing, Strain, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical Properties and Biological Activity.

著者名：Kanai Y, Ishiyama D, Senda H, Iwatani W, Takahashi H, Konno H, Tokumasu S, and Kanazawa S.

學術雜誌名：The Journal of Antibiotics, 53, 863-872 (2000)

2)

題目：Glomosporin, a Novel Antifungal Cyclic Depsipeptide from *Glomospora* sp. I. Production, Isolation, Physico-Chemical Properties and Biological Activities.

著者名：Sato T, Ishiyama D, Honda R, Senda H, Konno H, Tokumasu S, and Kanazawa S.

學術雜誌名：The Journal of Antibiotics, 53, 597-602 (2000)

3)

題目：Monoterpene-Alcohols from a Mushroom *Dictyophora indusiata*.

著者名：Ishiyama D, Fukushi Y, Ohnishi-kameyama M, Nagata T, Mori H, Inakuma T, Ishiguro Y, Li J, and Kawagishi H

學術雜誌名：Phytochemistry, 50, 1053-1056 (1999)

4)

題目：Dictyophorines A and B, Two Stimulators of NGF-Synthesis from the Mushroom *Dictyophora indusiata*.

著者名：Kawagishi H, Ishiyama D, Mori H, Sakamoto H, Ishiguro Y, Furukawa S, and Li J.

學術雜誌名：Phytochemistry, 45, 1203-1205 (1997)