

氏名(本籍)	いちかわあきお 市川明生(茨城県)		
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	博甲第1090号		
学位授与年月日	平成5年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	化学研究科		
学位論文題目	Chemistry and Structures of Biologically Active Natural Products from Marine and Terrestrial Organisms (海洋及び陸上生物からの生理活性天然物の構造と化学)		
主査	筑波大学教授	理学博士	菊池修
副査	筑波大学教授	工学博士	古川尚道
副査	筑波大学教授	工学博士	細見彰
副査	筑波大学助教授	理学博士	井上幸信

論文の要旨

生物は様々な有機化合物を生産しており、それらの中には人間にとって有益な生理活性を持つものも少なからず存在している。これらの中で、ペニシリンに代表される抗生物質は人類に多大の貢献をしてきたが、一方では耐性菌との戦いの歴史をも示している。現在、抗ウイルス性抗生物質として使用されているのはいずれも核酸誘導体であり、耐性ウイルスの出現によって、構造的にも、作用機序の点でも新しい化合物の発見が急務となっている。著者は、放線菌の代謝産物の中から3種の抗ウイルス性抗生物質を単離し、その構造・化学的性質を解明した(第三章)。また、生育環境が陸上とは著しく異なる海洋生物に注目し、これまで知られていなかった5種の新規構造を持つテルペノイド類の構造を決定するとともにLobophytolの立体化学の誤りを訂正した(第一、二章)。

第一章では、あみじぐさ(*Dictyota dichotoma*)の成分について述べている。あみじぐさは、暖流の低潮線付近に生育する褐藻植物であり、そのメタノール抽出物のヘキサン可溶部から20種のジテルペン類を単離した。このうち、5種の新規化合物の構造を各種スペクトルおよび生体内類似反応によって決定した。また、これらの化合物は、いずれも炭素8個の鎖状側鎖を有しているが、側鎖上の置換基の立体化学を分子力場計算(MM2)によって安定配座を見積ることによって決定できることを明らかにした。

第二章では、沖縄産軟体サンゴ(*Simularia mayi*)から単離されたLobophytolの立体化学の訂正について述べている。この化合物は、13員環の転移センブラン骨格を有しており、1980年に山田らによって報告されていたものであるが、分子中の4箇所の炭素の立体化学に疑問を持ち、再検討し

て3箇所の誤りを訂正した。

第三章では、大員環構造を持つ新しい抗ウイルス性抗生物質の構造について述べている。放線菌 (*Amycolatopsis orientalis* No.Q427-8) の培養液からHSV-1およびインフルエンザウイルスにたいして活性を示す3種の化合物を単離し、Quartromicin A₁, A₂, A₃と名づけた。これらの化合物は、光に対して不安定で精製段階では全て遮光下で分離を行った。核磁気共鳴スペクトルの解析から二種類の部分構造を明らかにし、また、A₁, A₂, A₃の相互変換によって、これらの化合物は、二種類の部分構造を2個ずつ有する二量体構造であると推定した。更に、化学変化と赤外線および紫外線吸収スペクトルとの関連を検討し、全炭素数78個のうち、残された12個の炭素は4個の3-アシルテロン酸塩誘導体であると推定し、全体構造を提出した。著者は二重結合と共役した発色系を化学的に合成し、その性質を詳細に調べることによって推定構造の妥当性を明らかにし、Quartromicin類の物理的・化学的挙動が、3-アシルテロン酸の酸性度、含まれる金属陽イオンの種類と量的な違い、アシル基の分子内回転に由来することを立証し、全体の化学構造を解明した。Quartromicin類の生合成経路についても最後に言及している。

審 査 の 要 旨

放線菌から単離された単純ヘルペウイルス (HSV-1) およびインフルエンザウイルスの増殖を抑制するQuartromicin類は、従来の核酸誘導体とはまったく異なった構造を持つ抗ウイルス性抗生物質であることを明らかにした。Quartromicin類は液体クロマトグラフィーでは単一の化合物が異なった核磁気共鳴スペクトルを与えること、接触還元しても発色系が残ること、など構造解析を進める上で非常に困難な化合物であったが、著者は核磁気共鳴スペクトルを中心とする緻密な解析手段によって化学構造を明らかにすることに成功した。また、Quartromicin類と同じ発色系を化学的に合成し、その性質を調べることでQuartromicin類の化学的挙動を明らかにし、複雑かつ不安定な天然物の構造研究に対して化学的手段の導入が重要であることを再確認させた。これから、天然物化学の分野に重要な貢献をするもので高く評価できる。また、耐性ウイルスに対する新薬の開発や作用機序の解明に向けての貴重な契機となるものと思われる。更に、海洋生物から単離されたテルペン類の構造研究に際しても、比較的動き易いと考えられている鎖状側鎖上の立体化学を、計算化学からの情報を使うことによって決定できることを明らかにしたことも今後の発展が期待され天然物化学の研究分野に貢献するところが多い。

よって、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。