

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	インドネシア北スラウェシ地方の海洋生物資源を基盤とした新規有用生物活性物質の探索				
研究テーマ (欧文) AZ	Search for bioactive compounds obtained from marine organisms of North Sulawesi, Indonesia				
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)ヤマザキ	名)ヒロユキ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	山崎	寛之	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Yamazaki	Hiroyuki	研究機関名	東北医科薬科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	東北医科薬科大学 薬学部 天然物化学教室・講師				
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)	<p>天然資源より得られる化合物は、古くから人類の生活に有効活用されてきた。とりわけ、生薬成分や微生物二次代謝産物は医薬品として実用化され、幅広く医療に貢献している。しかしながら、陸上由来の天然化合物は探索研究が進むにつれて新規有用物質の発見数が減少し、コストパフォーマンスの悪さから多くの製薬企業が天然物領域を対象とした創薬研究に消極的である。このような状況の中、新たな創薬ソースとして未利用生物資源に注目が集まり、海洋生物をターゲットとした天然物化学研究が加速的に行われている。</p> <p>そこで本研究では、インドネシア北スラウェシ州の州都マナド市にあるインドネシア国立サムラランギ大学との共同研究により、特徴的な生理・生態をもつ海洋生物資源(海綿とホヤおよび海洋微生物)を採集し、プロテインチロシンホスファターゼ 1B(PTP1B: 糖尿病や肥満症の新規薬剤標的)および <i>Mycobacterium smegmatis</i>(結核菌 <i>M. tuberculosis</i> の代替菌)に対する生物活性スクリーニングから、新規生物活性物質の取得を目指した。本研究助成期間中に得られた結果の一部を以下に記す。</p> <p>(a) PTP1B 阻害活性</p> <ol style="list-style-type: none"> 2013 年に採集した海綿 <i>Petrosia</i> sp. の EtOH 抽出物中より PTP1B 阻害物質として既知化合物 melophlin C を単離し、1 成分の新規ノルトリテルペン配糖体(sarasinoside S)を単離した。 海綿 <i>Ircinia</i> sp. と <i>Spongia</i> sp. (2013 年採集)の EtOH 抽出物より、3 成分の既知フラノテルペン類を見出し、PTP1B に対する阻害作用を酵素および細胞実験により精査した。 2014 年に分離した海洋糸状菌 <i>Penicillium albobiverticillium</i> の培養液中より、PTP1B 阻害活性を示す既知ベンゾフェノン化合物と新規ビフェニルエーテル誘導体を単離した。 <p>(b) 抗 <i>Mycobacterium</i> 活性</p> <ol style="list-style-type: none"> 2013 年に採集された海綿 <i>Agelas</i> sp. の EtOH 抽出物より、<i>M. smegmatis</i> に対して抗菌活性を示す既知 leucettamol A と新規プロモピロール誘導体を取得した。 2013 年に採集した海綿 <i>Haliclona</i> sp. の EtOH 抽出物より、3 成分の新規アルキルピリジニウム誘導体(haliclocyclamines A-C)を分離し、<i>M. smegmatis</i> に対する抗菌活性を見出した。 				
キーワード FA	海洋天然物	海洋生物資源	PTP1B	結核	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	A tetramic acid derivative with protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity and a new nortriterpene glycoside from the Indonesian marine sponge <i>Petrosia</i> sp.							
	著者名 ^{GA}	Maarisit, W. <i>et al.</i>	雑誌名 ^{GC}	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters					
	ページ ^{GF}	999~1002	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	27
雑誌	論文標題 ^{GB}	Furanoterpenes, new types of protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors, from two Indonesian marine sponges, <i>Ircinia</i> and <i>Spongia</i> spp.							
	著者名 ^{GA}	Abdjul, D.B. <i>et al.</i>	雑誌名 ^{GC}	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters					
	ページ ^{GF}	1159~1161	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	27
雑誌	論文標題 ^{GB}	Lissoclibadin 1, a polysulfur aromatic alkaloid from the Indonesian ascidian <i>Lissoclinum</i> cf. <i>badium</i> , induces caspase-dependent apoptosis in human colon cancer cells and suppresses tumor growth in nude mice							
	著者名 ^{GA}	Tatsuta, T. <i>et al.</i>	雑誌名 ^{GC}	Journal of Natural Products					
	ページ ^{GF}	499~502	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	80
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

In the course of our studies on bioactive compounds, such as protein tyrosine phosphatase (PTP) 1B inhibitors and antimycobacterium substances, we found various types of active components including new compounds from Indonesian natural resources (marine sponge, marine-derived fungus, and terrestrial plant).

- (1) Marine sponge *Petrosia* sp. was collected at Manado, Indonesia in 2013, and then extracted with EtOH. Bioassay-guided isolation of the extract led to the identification of a known melophlin C as active component together with a new nortriterpenoid saponin, sarasinoid S. Melophlin C showed PTP1B inhibitory activity with an IC₅₀ value of 14.6 μM, while a new nortriterpenoid did not inhibit the enzyme activity. This is the first report of the PTP1B inhibitory effect by the tetramic acid derivative.
- (2) Two furanosesterterpenes and one C21 furanoterpene were isolated from two Indonesian marine sponges, *Ircinia* sp. and *Spongia* sp., which inhibited PTP1B activity. Moreover, the inhibitory activities of these constituents against other PTPs were evaluated and their cell-based experiments were also performed in order to investigate the PTP1B inhibitory properties.
- (3) The culture broth of Indonesian ascidian-derived *Penicillium albobiverticillium* TPU1432 was extracted with acetone and EtOAc followed by ODS column and preparative HPLC (ODS) to give a new biphenyl ether derivative together with the known benzophenone derivative. The known compound moderately exerted PTP1B, T cell PTP (TCPTP), and CD45 tyrosine phosphatase (CD45) inhibitory activity, while the new compound displayed modest inhibitory activity against CD45.
- (4) The known dimeric sphingolipid, leucettamol A, was obtained as an anti-Mycobacterium substance, together with a new bromopyrrole alkaloid, 5-bromophakelline, from the Indonesian marine sponge *Agelas* sp. Leucettamol A had inhibition zones of 12 mm against *Mycobacterium smegmatis* (50 μg/disc).
- (5) From the Indonesian marine sponge *Haliclona* sp., three new alkaloids, halicyclamines A–C, were found and exhibited anti-*M. smegmatis* activity with inhibition zones of 17, 10, and 13 mm, respectively (10 μg/disc). Moreover, halicyclamine C also showed modest inhibitory activity of vaccinia H-1-related phosphatase (VHR) as a dual-specificity phosphatase.