

共同研究報告書

研究プロジェクトタイトル D.「海洋生物の医薬資源開発－医薬を指向した海洋生物の有用物質の探索」

代表者 日野 晶也

メンバー (学内) 日野 晶也 釜野 徳明 速水 格 小笠原 強 服部 明彦 山下 文乃
羽島 宏史 杉本 英志郎 横溝 奈穂美 加藤 淳
(学外) 西川 輝昭(名古屋大学人間情報研究科) 竹内 一郎(東京大学海洋研究所)
橋本 惇(海洋科学技術センター) 三浦 知之(鹿児島大学水産学部) 木津
治久(北陸大学薬学部) 森田 博史(北海道大学薬学部) 姚 新生(瀋陽薬
科大学、中国) 易 楊華(上海第二軍医大、中国) 小宮山 寛機(北里研究
所) 林 正彦(北里研究所) 南達 信代(東菱薬品工業 K.K.研究所) 川村 将
弘(慈恵医大) 張 恵平(海洋バイオテクノロジー-K.K.)

研究の概要

海洋生物はその種 100 万といわれ、地上における今もなお未知な世界である。本年度も、この海洋生物から、医薬資源となりうる有用な生理活性物質を発見し、構造を明らかにし、生物活性を検討することを目的として研究を行った。この研究を始めてから 10 年になった。

本年度採集した生物は、27 種であり、今までに 309 件を採取している。採集生物リストを Table に示した。バイオアッセイを指標に今まで、海草、アカフジツボ、クダウミヒドラ、スポンジ、エボヤ、ユーレイボヤ、イソギンチャク、群体ボヤ、オオワレカラ、コケムシ類等につき有用成分の探索を行った。特に、付着生物コケムシ(Bryozoa)類の各種の成分に注目し、各地で採集したフサコケムシ *Bugula neritina*、ホソフサコケムシ *Tricellaria occidentalis* 及びアメリカフロリダ産コケムシ *Amathia convoluta* の活性成分を検討し、有益な知見と新しい化学物質を単離・構造決定した。すなわち、昨年度報告した convolutamine A と F 以外に convolutamine G を、さらに lutamide C 以外に lutamide A と B 及び convolutamydine E の単離を行い、構造決定した。さらに、昨年からはじめたこれら有用な天然物の全合成研究に成果が見られ、3 種の convolutamine 類 A、C と F 及び 2 種の lutamide 類 A と C の計 5 種の天然物の全合成を完成させた。この成果には、さらに analogs の全合成を含み、化合物の構造とその活性との相関に研究が発展している。これらの結果は、日本化学会 第 76 回春季年会(1999/3)で口頭発表し、次いでその後の成果を加え、第 19 回メディシナルケミストリ

ーシンポジウム 第8回日本薬学会医薬化学部会年会(1999/11)で口頭発表した。これらの成果と深海生物研究の成果を学術論文として投稿し、一部掲載が完了している。

本年度大槌湾で採集した生物は16種、山田湾では9種を採取した。ホソフサコケムシは採取したが、フサコケムシは見られなかった。コケムシとしては、ほかにアミコケムシとウデコブコケムシを採集した。ウデコブコケムシの量が最も多かった。本年、深海生物としてパプアニューギニア産の巻き貝2種を加えることができた。

採集生物リスト

1999年(平成11年)に採集した生物のリスト

識別 KM-番号	種和名	学名ないし和名	採集年月	採集場所	湿重量 (Kg)
283	エラコ	<i>Pseudopotamilla ocellata</i>	1999/8/2-3	A	7.3
284	イソギンチャク	Actinaria/イソギンチャク目	1999/8/2-3	A	1.49
285	スポンジ		1999/8/2-3	A	0.55
286	ウミシダ	Comatulida/ウミシダ目	1999/8/2-3	A	0.36
287	ゴカクキンコ	<i>Pentacra australis</i>	1999/8/2-3	A	0.06
288	スジキレボヤ	<i>Ascidia sydneiensis samea</i>	1999/8/2-3	A	5.71
289	ユウレイボヤ	<i>Ciona savignyi</i>	1999/8/2-3	A	7.82
290	エボヤ	<i>Styela clava</i>	1999/8/2-3	A	10.94
291	シロボヤ	<i>Styela plicate</i>	1999/8/2-3	A	0.17
292	マンジュウボヤ	<i>Aplidium pliciferum</i>	1999/8/2-3	A	1.05
293	ジデムナム	<i>Didemnidae sp.</i>	1999/8/2-3	A	7.32
294	スボヤ	<i>Chelyosoma siboya</i>	1999/8/2-3	A	0.31
295	ドロボヤ	<i>Corella japonica</i>	1999/8/2-3	A	
296	ナギサフクロボヤ	<i>Molgula tectiformis</i>	1999/8/2-3	A	
297	ホソフサコケムシ	<i>Tricellaria occidentalis</i>	1999/8/2-3	A	0.08
298	ウデコブコケムシ	<i>Celleporina porosissima</i>	1999/8/2-3	A	32.01
299	エラコ	<i>Pseudopotamilla ocellata</i>	1999/8/4	B	1.23
300	スポンジ		1999/8/4	B	1.53
301	スジキレボヤ	<i>Ascidia sydneiensis samea</i>	1999/8/4	B	2.5
302	ユウレイボヤ	<i>Ciona savignyi</i>	1999/8/4	B	1.6
303	エボヤ	<i>Styela clava</i>	1999/8/4	B	1.23
304	ジデムナム	<i>Didemnidae sp.</i>	1999/8/4	B	5.13
305	マクワボヤ	<i>Cnemidocarpa clara</i>	1999/8/4	B	0.07
306	アミコケムシ		1999/8/4	B	0.29
307	カイ(不明)		1999/8/4	B	1.63
308 (KS-7)	アルビンガイの一種	<i>Alviniconcha cf. hessleri</i>	2000/4/19	C	
309 (KS-8)	ヨモツヘグイニナ	<i>Ifremeria nautilei</i>	2000/4/19	C	0.960

A:岩手県大槌

B:岩手県山田湾

C:パプアニューギニア

研究成果

I. 第 19 回メディシナルケミストリーシンポジウム 第 8 回日本薬学会医薬化学部会年会
(平成 11 年 11 月 18 日 東京)講演 2P-17 要旨集 p.129

フロリダ産コケムシ *Amathia convoluta* から単離した convolutamine 類と lutamide 類の
生物活性と構造活性相関へのアプローチ

(神奈川大理) ○羽島宏史, 釜野徳明 (北里研) 林 正彦 (横浜市大理) 佐藤信裕

Biological Activities and an Approach to Structure Activity Relationship of Convolutamines
and Lutamides from Floridian Marine Bryozoan *Amathia convoluta*

Hirofumi HASHIMA*, Yoshiaki KAMANO*, Masahiko HAYASHI# and Nobuhiro SATO†

Kanagawa University*, Kitasato Institute#, Yokohama City University†

Convolutamines and lutamides, which were tribromotyrosine derivatives, were isolated from Floridian marine bryozoan *Amathia convoluta*. Our synthetic research achieved the syntheses of lutamides, A and C, convolutamines, A, C, and F. Synthesized convolutamines, lutamides and some analogues were tested their cytotoxicities on various cells. Only natural products were displayed cytotoxicities on mouse leukemia P-388/s, and human monocyto-like lymphocytic U-937 cells. Although they did not displayed the cytotoxicities on wild type of P-388 and human carcinoma KB cells, they indicated the significant activities on resistance cells, P-388/ADR, P-388/VCR and KB/VJ-300 cells. Additionally, it was found that the existence of tribromoanisoole structure was necessary for revelation of activities. Preliminary *ab initio* calculation of lutamides, A and C, and convolutamine F gave some interesting suggestions for activities.

II. Bioorganic & medicinal chemistry vol.8 (2000). 1-10 (in press)



Pergamon

Bioorganic & Medicinal Chemistry 0 (2000) 1-10

BIOORGANIC &
MEDICINAL
CHEMISTRY

Synthesis and Biological Activities of the Marine Bryozoan Alkaloids Convolutamines A, C and F, and Lutamides A and C

Hirofumi Hashima,^a Masahiko Hayashi,^b Yoshiaki Kamano^{a,*}
and Nobuhiro Sato^{c†}

^aDepartment of Biological Science, Kanagawa University, Hiratsuka 259-1201, Japan

^bKitasato Institute, Tokyo 108-8642, Japan

^cDepartment of Chemistry, Yokohama City University, Yokohama 236-0027, Japan

Received 17 December 1999; accepted 21 March 2000

Abstract—Synthesis of convolutamines and lutamides, new 2,4,6-tribromo-3-methoxyphenethylamine alkaloids isolated from Floridian marine bryozoan *Amathia convoluta*, was accomplished by a sequence of reaction starting from 3-hydroxyphenethylamines. Cytotoxicities of the synthetic lutamides, convolutamines and their de-*O*-methyl derivatives were examined using drug-sensitive and-resistant P388 as well as KB cell lines. The bioassay suggests that the 2,4,6-tribromo-3-methoxyphenethylamine is an indispensable unit for detection of the activities. Additionally, a reversal of drug resistance by those alkaloids is recognized.
© 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

深海生物シロウリガイ *Calyptogena soyoe* の化学成分の探索

釜野 徳明*¹ 平出 初江*¹ 山下 顕宏*¹
渡辺 利裕*¹ 山下 文乃*¹ 橋本 惇*²

日本沿岸に生息する海洋生物の生理活性物質探索の一環として、深海生物シロウリガイ *Calyptogena soyoe* の化学成分の探索を行った。その結果、限られた材料を使った検討にもかかわらず、数種の細胞毒性を有するフラクションを得、さらに、化学成分の検討から、糖1種 (ethyl α -D-glucopyranoside)、核酸1種 (inosine) およびアミノ酸5種 (α -alanine, β -alanine, taurine, glycine, phenylalanine) を単離・同定した。また、同時にヘイトウシンカイバリガイ *Bathymodiolus platifrous* とサツマハオリムシ *Lamellibrachia satsuma* についても、抽出物と分配物の生物活性スクリーニングを行った。

キーワード：深海生物 *Calyptogena soyoe* *Lamellibrachia* sp. 細胞毒性スクリーニング

Search for the chemical substances of deep-sea organisms *Calyptogena soyoe*.

Yoshiaki KAMANO *³ Hatsue HIRAIDE *³
Akihiro YAMASHITA *³ Toshihiro WATANABE *³
Ayano YAMASHITA *³ Jun HASHIMOTO *⁴

For a series of search for bioactive substance of the Japanese coastal marine organisms, we investigated the chemical substances of deep-sea animal *Calyptogena soyoe*. Although the amounts of this animal were limited, we found some interesting active fractions. Also, as the chemical components, from *Calyptogena soyoe*, a monosaccharide (ethyl α -D-glucopyranoside), a nucleic acid (inosine), and five amino acids (α -alanine, β -alanine, taurine, glycine, and phenylalanine) were isolated. Additionally, we reported about the biological screening on cytotoxicity for the deep-sea animals, *Bathymodiolus platifrous* and *Lamellibrachia satsuma*.

Key words : Deep-sea animal *Calyptogena soyoe* *Lamellibrachia* sp. Citotoxic screening

* 1 神奈川大学・理学部
* 2 海洋科学技術センター
* 3 Faculty of Science, Kanagawa University
* 4 Japan Marine Science and Technology Center

**THREE NEW ALKALOIDS, CONVOLUTAMINES F AND G, AND
CONVOLUTAMYDINE E, FROM THE FLORIDIAN MARINE
BRYOZOAN *Amathia convoluta***

Yoshiaki KAMANO^{a1,*}, Ayano KOTAKE^{a2}, Hirofumi HASHIMA^{a3},
Ichiro HAYAKAWA^a, Hatsue HIRAIDE^{a4}, Hui-ping ZHANG^a, Haruhisa KIZU^b,
Kanki KOMIYAMA^c, Masahiko HAYASHI^{c1} and George R. PETTIT^d

^a Faculty of Science, Kanagawa University, Hiratsuka 259-1293, Japan;

e-mail: ¹ kamano@educ.info.kanagawa-u.ac.jp, ² kotake@educ.info.kanagawa-u.ac.jp,

³ hassy@sf.acnet.ne.jp, ⁴ s937749@educ.info.kanagawa-u.ac.jp

^b Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University, Kanazawa 920-11, Japan

^c Kitasato Institute, Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan;

e-mail: ¹ hayashi-m@kitasato.or.jp

^d Cancer Research Institute and Department of Chemistry, Arizona State University, Tempe,
AZ 85287-1604, U.S.A.

Received January 13, 1999

Accepted April 24, 1999

Two new (2-phenylethyl)amine alkaloids, convolutamines F and G, and a dibromohydroxy-oxindole alkaloid, convolutamydine E, have been isolated from the butan-1-ol soluble material of the Floridian marine bryozoan *Amathia convoluta*. Their structures were elucidated on the basis of spectroscopic data. Convolutamine F exhibited activity against KB, KB/VJ-300, and U937 cells. This compound also exhibited the inhibitory effects for cell division of fertilized sea urchin eggs.

Key words: Marine natural products; Bryozoa; *Amathia convoluta*; (2-Phenylethyl)amine alkaloids; 3-Hydroxyindol-2(3H)-one; Convolutamine F; Convolutamine G; Convolutamydine E; Cytostatic activity; Isolation.

(文責: 釜野 徳明)