

自己評価報告書

平成23年4月21日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008~2011

課題番号：20611012

研究課題名 (和文) 藻類由来の毒性物質および機能性小分子をプローブとした二枚貝致死の機構

研究課題名 (英文) Chemical-biological Study on the Bioactive Compounds from Marine Algae

研究代表者

平賀 良知 (HIRAGA YOSHIKAZU)

広島大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：10238347

研究分野：天然物化学

科研費の分科・細目：ケミカルバイオロジー

キーワード：赤潮プランクトン, 渦鞭毛藻, ヘテロカプサ・サーキュラリスカーマ, 構造決定
トレーサー分子, 有機触媒, 二枚貝致死活性物質, 構造活性相関

1. 研究計画の概要

植物微細藻類である新種渦鞭毛藻, ヘテロカプサ・サーキュラリスカーマ (*Heterocapsa circularisquama*) (以下, ヘテロカプサ) は, 瀬戸内海など日本近海で発生する赤潮プランクトンである。このヘテロカプサは, カキや真珠貝などの二枚貝に対してのみ特異的に毒性を示す。しかしながら, 毒性物質ならび毒性発現機構の学術的な解明は未だなされていない。本研究は, ヘテロカプサの毒性物質および構造活性相関を基に創製した機能性低分子をプローブとして特異な生理活性の発現メカニズムの解明を行う。

2. 研究の進捗状況

①構造活性相関に基づく活性発現に必須な化学構造の探索

ヘテロカプサからこれまでに, 毒性物質として分子量約5000 (HTX-A) および分子量1940 (HTX-B) の2種の化合物を見出した。これらのうち, HTX-Bの構造決定を行った。¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルから4個のメチル基, 2個の4級炭素, そして3個の二重結合が存在していることがわかった。二重結合のうち, 2個は末端二重結合であった。重溶媒による重水素置換法を用いて HTX-H 中には19個の水酸基が存在していた。

これらの官能基と各種二次元 NMR スペクトルから HTB-X の部分構造を決定した。現在, 分子量 1,010 に対応する構造が未決定である。今後, 分解反応などを用いて詳細な構造を解析するため, 現在, 必要量の確保に努めている。その後, 分子内にある二重結合に対する開裂反応を用いて小分子へと導き解析を行う予定。

②立体化学を制御したトレーサー化合物の合成

毒性物質の分子内に多く含まれる水酸基の立体化学を制御したトレーサー分子の創製を目的として, 立体選択的に水酸基を形成するため, 新規の有機触媒の創製を行った。現在までに, 直接的アルドール反応およびマイケル反応に対応する有機触媒として, β -ホモプロリン誘導体を合成した。創製した新規有機触媒は, いずれも基準の有機触媒であるプロリンよりも高いエナンチオ選択性を発現することを見出した。今後, さらなる基質特異性ならびに各種有機反応への適用を試みる予定。

毒性物質に存在する4級炭素の立体化学の決定ならびに光学活性な4級炭素を構築するために, リパーゼを用いた対称ジオールを選択的アセチル化による非対称化を検討した。現在までに3位を異なった種類のシリル基で保護した1,3,5-ペンタントリオールの

非対称化を行なったところ、3位のシリル基の種類によって異なる立体化学の非対称化合物の合成に成功した。今後、4級炭素を有する対称化合物の非対称化を検討し、HTX-Bのアナログ化合物の合成に適用する予定。

3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

その理由として、現在構造解析の対象としている分子量約2000の毒性物質の産生量が培養条件によって変動しており、必要量の確保に時間が掛かっているためである。しかし、構造解析および機能性低分子化合物など合成低分子の調製に必要な有機触媒については、設計と合成が完了している。

4. 今後の研究の推進方策

次年度が最終年度であるため、これまでに設計・調製した有機触媒を用いて、ヘテロカプサの毒性物質の部分構造をもつ化合物の調製ならびに培養による毒性物質の確保に努め、毒性物質ならびに特異な生理活性の発現メカニズムの解明を推進する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

1. Triana Widiанти; Hiraga, Yoshikazu; Kojima, Satoshi; Abe, Manabu Novel cyclic β -aminophosphonate derivatives as an efficient organocatalyst for the asymmetric Michael addition reactions of ketones to nitrostyrenes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有, **21**, 1861-1868 (2010).
2. Isogai, Atsuko; Kanda, Ryoko; Hiraga, Yoshikazu; Iwata, Hiroshi; Sudo, Shigetoshi, Contribution of 1,2-dihydroxy-5-(methylsulfinyl)pentan-3-one (DMTS-P1) to the formation of dimethyl trisulfide (DMTS) during the Storage of Japanese sake. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 査読有, **58**, 7756-7761 (2010).
3. Hiraga, Yoshikazu; Shikano, Tatsuya; Triana, Widiанти; Ohkata, Katsuo, Three new glycolipids with cytolytic activity from

cultured marine dinoflagellate *Heterocapsa circularisquama*. *Natural Product Research*, 査読有, **22**, 649-657 (2008).

4. Iwaki, Tomoko; Iefuji, Haruyuki; Hiraga, Yoshikazu; Hosomi, Akira; Morita, Tomotake; Giga-Hama, Yuko; Takegawa, Kaoru, Multiple functions of ergosterol in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Microbiology*, 査読有, **154**, 830-841 (2008).
5. Yabuno, Youhei; Hiraga, Yoshikazu; Abe, Manabu, Site- and stereoselectivity in the photochemical oxetane formation reaction (Paternò-Büchi reaction) of tetrahydrobenzofuranols with benzophenone: Hydroxy-directed diastereoselectivity? *Chemistry Letters*, 査読有, **37**, 822-823 (2008).

[学会発表] (計23件)

1. 平賀良知, 光学活性な水酸基を有するホモプロリン誘導体を有機触媒とした不斉アルドール反応, 日本化学会第91春季年会, 2011年3月26日, 神奈川大学(横浜市)
2. 平賀良知, 酵母由来のリパーゼを用いた3位水酸基を保護した1,3,5-ペンタントリオールの不斉アセチル化を利用した非対称化, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月28日, 同志社大学(大阪市)
3. 平賀良知, 新規有機触媒ホモプロリンメチルエステル誘導体の合成と不斉アルドール反応への適用, 日本化学会第90春季年会, 2010年3月27日, 同志社大学(大阪市)
4. 平賀良知, 赤潮プランクトンが産生する生理活性天然物の構造解析, 日本分析化学会, 高分子分析研究懇談会, 2009年4月21日, 東京都品川区
5. 平賀良知, 赤潮プランクトン, *Heterocapsa circularisquama* が産生する二枚貝致死活性物質の構造解析, 2008年日本化学会西日本大会, 2008年11月15日, 長崎大学(長崎市)

[その他]