

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590011

研究課題名（和文） 海洋産渦鞭毛藻由来の抗腫瘍性物質の探索と開発

研究課題名（英文） Discovery and Development of Antitumor Compounds from Marine Dinoflagellates

研究代表者

津田 正史 (TSUDA MASASHI)

高知大学・教育研究部総合科学系・教授

研究者番号：10261322

研究成果の概要（和文）：南西諸島で採取した海洋性アンフィジニウム属渦鞭毛藻より、抗がん剤リード化合物の探索を行い、殺細胞活性を示す化合物としてアンフィリオニン2および3、カリベノリドIといったポリケチド化合物を単離した。2次元NMRデータ、質量分析データといったスペクトルデータの解析に基づいて、それらの化学構造を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Our investigation for new anticancer drug leads from the dinoflagellate *Amphidinium* sp., we have resulted in the isolation of several cytotoxic polyketide, amphirionins-2 and -3 and caribenolide-I from a marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. Their structure elucidation were carried out using detailed analyses of spectroscopic data such as 2D NMR spectra and MS data.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：渦鞭毛藻、殺細胞活性、二次代謝産物

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らはこれまでに、海洋産扁形動物・無腸類ヒラムシの体内に共生する渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より、培養腫瘍細胞に対して顕著な細胞毒性を示す一連のマクロリド化合物・Amphidinolide (AMP)類を、また、ユニークな長鎖ポリケチド化合物 Colopsinol 類、Luteophanol 類、Ampezonol 類を単離してきた。さらに、沖縄産の共生性 *Amphidinium* HYA002 株とパラオ産 HYA034 株が、顕著な抗腫瘍活性を示す AMP-H 類を大量に産生することを見出した（収率>0.2%）(J.

Nat. Prod., 2007, 70, 1676)。また、従来の比増殖速度を格段に上回る比増殖速度 α 0.03（2週間培養における細胞数増加が従来の約1,000倍）を可能にする最適培養環境条件を見出した(J. Appl. Phycol. in press)。これら培養環境条件と大量生産株を組み合わせて、100L培養によりAMP-Hを数百mg生産することが可能となった。

2. 研究の目的

本研究では、海洋産渦鞭毛藻より既存の抗がん剤とは化学構造が異なる新しいタイプの抗がん剤リード化合物を探索・開発するこ

とを目的として、抗腫瘍性マクロリドを産生する遊泳性や共生性 *Amphidinium* 属渦鞭毛藻を国内海域にて収集し、その培養藻体の抽出物より新規抗腫瘍性マクロリドを分離し、それらの化学構造を解明する。立体化学が未決定である IRI0-4a~7a の絶対立体配置の解析を行う。特に強力な殺細胞活性を示す IRI0-1a と 2a および AMP-H に関して試料の大量供給を行い、構造活性相関の検討や、殺細胞活性の標的分子と作用機序を明らかにする。*Amphidinium* 属以外の渦鞭毛藻についても、培養渦鞭毛藻株ライブラリーの整備を行い、抽出物の種々の活性スクリーニングを指標として新たな抗腫瘍性物質の探索を行う。

3. 研究の方法

渦鞭毛藻株は、各種光学顕微鏡観察と透過型電子顕微鏡撮影により、形態的特徴を調べるとともに分子系統解析から種を同定する。栄養塩類を添加した滅菌海水中で増殖させ、培養渦鞭毛藻株ライブラリーを構築する。培養腫瘍細胞に対する殺細胞活性を中心とした生物活性スクリーニングを検討する。有望な株について有用物質の探索研究を進める。*Amphidinium* 株について大規模培養を行う。光合成有効光量子束密度 ($40\sim 70\ \mu\text{mol m}^{-2}\text{ s}^{-1}$) の人工光を一定の明暗サイクルで照射し、2 週間培養する。培養した藻体の収穫は、中空糸フィルターで濃縮、遠心濃縮、その後凍結乾燥する。

得られた藻体は有機溶媒による抽出を行い、得られた抽出物を、殺細胞活性スクリーニングやがん分子標的タンパク質に対する効果を指標として、 SiO_2 カラムクロマトグラフィーによる分離、続いて高速液体クロマトグラフィーを行うことで、抗腫瘍活性を示す新規マクロリド類を分離・精製する。得られた新規マクロリドについては、二次元 NMR、高分解能 MS、X 線結晶解析、計算化学的手法等を用いた分光学的手法を用いて一次構造を帰属する。

4. 研究成果

Amphirionin-2 (1) の分離精製

2009 年、四国や南西諸島海域の海岸にて砂泥を収集し、実験室にてインキュベートすることで生じる *Amphidinium* 属渦鞭毛藻の単細胞分離を行った。500 クローン程度の *Amphidinium* 株を分離し、マクロリド産生能を評価する遺伝子プライマーを用いた単細胞 PCR を検討することで、140 株にマクロリド産生能をもつことが示唆された。140 株について予備培養して得た抽出物の培養腫瘍細胞に対する殺細胞活性と TLC を用いた化学成分のスクリーニングを実施し、二次代謝産物の異なる *Amphidinium* KCA09051 株について、大量培養を実施することとした。

Amphidinium KCA09051 株を 16 時間明期、8 時間暗期の日周期、 $40\ \mu\text{mol m}^{-2}\text{ s}^{-1}$ の光量子

束密度の蛍光灯照明下、 27°C の環境条件下、栄養塩添加無菌海水培地 50 L 中 2 週間攪拌培養を行うことで乾燥藻体を 12g 得た。得られた乾燥藻体をトルエンとメタノールの混合溶媒にて抽出し、抽出物をトルエンと水で分配した。得られたトルエン可溶画分をクロロホルム/メタノール混合溶媒によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに附した。2%メタノールにて溶出した画分をアセトニトリル/水の混合溶媒による C_{18} カラムクロマトグラフィー、続いてヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒によるアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗画分をアセトニトリル/水の C_{18} HPLC により精製し、新規化合物 Amphirionin-2 (1) を分離した。

Amphirionin-2 (1) の構造解析

Amphirionin-2 (1) は、光学活性 ($[\alpha]_D^{20} +5$ ($c\ 0.8$, CHCl_3)) な無色油状物質として得られ、高分解能 ESIMS より $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_5$ の分子式を持つことが明らかとなった。1 の ^{13}C NMR スペクトルでは、 sp^2 四級炭素 1 個、 sp^2 メチン 6 個、 sp^2 メチレン 1 個、9 個のオキシメチン炭素を含む sp^3 メチン 10 個、 sp^3 メチレン 11 個、3 個のメチルの全 32 個の炭素シグナルが観察された (Table 1)。分子式と ^{13}C NMR データを考え合わせ、4 個の環を含むことが推定された。 ^1H - ^1H COSY、TOCSY、HMQC スペクトル等の解析より、C-1~C-8、C-11~C-13、C-15~C-19、C-22~C-30 の 4 個の部分構造の存在が明らかとなった (Fig. 1)。2 個の二置換二重結合 (C-15-C-16、C-24-C-25) はいずれも ^1H - ^1H 結合定数より *E* 配置であった。H-12/C-14、H-15/C-14、 H_β -32/C-14 の HMBC 相関より C-13-C-14 の三置換二重結合の存在が明らかとなり、H-12/ H_β -32、H-13/H-15 の NOESY 相関より *E* 配置であることが示された。C-9 と C-10 を介した C-8 と C-11 の繋がり、オキシメチン領域を測定範囲として限定したメチン選択 E-HSQC スペクトルにおいて、H-7/C-9、 H_α -8/C-10、 H_α -11/C-9、H-12/C-10 の相関が観察されたことから帰属した。さらに、HMBC スペクトルにおいて、H-9/C-12 と H-10/C-7 の相関が観測されたこと、および H-7/H-12 の NOESY 相関の存在より、C-7 と C-10 間および C-9 と C-12 間にエーテル結合が存在し、ヘキサヒドロフロ [3, 2-*b*] フラン環構造をもつことが示唆された。C-18-C-23 部分についても、メチン選択 E-HSQC、HMBC、NOESY スペクトルにおいて、C-7-C-12 部分で観測された相関と同様の相関が認められたことから、ヘキサヒドロフロ [3, 2-*b*] フラン環を形成しているものと推定した。以上の結果より 1 の平面構造を帰属した。

Amphirionin-2 (1) の立体化学

各不斉炭素の相対立体配置は、¹H-¹H および遠隔 ¹³C-¹H 結合定数と NOESY 相関に基づいて帰属を行った⁷⁾。¹H-¹H 結合定数は、分解能向上 ¹H NMR スペクトルと SPT スペクトルより、¹³C-¹H 結合定数は、HETLOC および phase-sensitive HMBC スペクトルによりそれぞれ測定した。C-4-C-5 部分は、*J*(H-4/H-5)、*J*(C-3/H-5)、*J*(C-31/H-5)、*J*(C-6/H-4) の値から Figure 2a に示す *threo* 配置であると推定した⁷⁾。C-5-C-7 部分についても ¹H-¹H および遠隔 ¹³C-¹H 結合定数の詳細な解析により、H-5 と H-7 は *syn* 配置であると帰属した。C-7-C-12 のヘキサヒドロフロ[3,2-*b*]フラン環部分では、H-7/H-12 の NOESY 相関と各水素間の結合定数を詳細に解析することにより、H-7/H-10-*anti*、H-9/H-10-*syn*、H-9/H-12-*anti* の相対立体配置であることが示唆された (Fig. 3)。同様にして、C-18-C-23 のヘキサヒドロフロ[3,2-*b*]フラン環部分の相対立体配置が、H-18/H-21-*anti*、H-20/H-21-*syn*、H-20/H-23-*anti* と推定した。Caribenolide-I (1) と Neocaribenolide-I (3) の分離精製および構造解析

2009 年、四国や南西諸島海域の海岸にて砂泥を収集し、実験室にてインキュベートすることで生じる *Amphidinium* 属渦鞭毛藻の単細胞分離を行った。500 クローン程度の *Amphidinium* 株を分離し、マクロリド産生能を評価する遺伝子プライマーを用いた単細胞 PCR を検討することで、140 株にマクロリド産生能をもつことが示唆された。140 株について予備培養して得た抽出物の培養腫瘍細胞に対する顕著な殺細胞活性を示す *Amphidinium* KCA09056 株ならびに JCA09053 株について、大量培養ならびに分離精製を実施した。

Amphidinium KCA09056 株を 16 時間明期、8 時間暗期の日周期、40 μmol m⁻² s⁻¹ の光量子束密度の蛍光灯照明下、27°C の環境条件で、栄養塩添加無菌海水培地 150 L 中 2 週間攪拌培養を行うことで乾燥藻体を 10.5g 得た。得られた乾燥藻体をトルエンとメタノールの混合溶媒にて抽出し、抽出物をトルエンと水で分配した。得られたトルエン可溶画分をクロロホルム/メタノール混合溶媒によるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに附した。2%メタノールにて溶出した画分をアセトニトリル/水の混合溶媒による C₁₈ カラムクロマトグラフィー、続いてヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒によるアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、得られた粗画分をアセトニトリル/水の C₁₈ HPLC により精製し、化合物 **2** (0.0024 %) および **3** (0.0054 %) を分離した。

化合物 **1** は、光学活性 {[α]_D²⁰+41 (c 0.49, CHCl₃)} な無色油状物質として得られ、高分解能 ESIMS より C₃₃H₅₂O₁₁ の分子式を持つことが

明らかとなった。**2** の C6D6 で測定した ¹H、¹³C (Table 1) および 2 次元 NMR データについて構造解析を行ったところ、Shimizu らの caribenolide-I の平面構造と同一の物質であることが判明した。論文中にある同一の溶媒で測定し、¹H および ¹³C NMR シグナルが一致し、旋光度が同一の符号をもつことから、今回単離された化合物 **2** が Caribenolide-I であると同定した。

化合物 **3** は、光学活性 {[α]_D²⁰+33 (c 0.27, CHCl₃)} な無色固体として得られ、高分解能 ESIMS より C₃₃H₅₂O₁₁ と化合物 **2** と同一の分子式を持つことが明らかとなった。**3** の ¹³C NMR スペクトルでは、ケトン 1 個、エステル 1 個、sp² 四級炭素 2 個、sp² メチ 1 個、sp² メチレン 1 個、sp³ 四級炭素 1 個、10 個のオキシメチン炭素を含む sp³ メチン 12 個、sp³ メチレン 10 個、4 個のメチルの全 33 個の炭素シグナルが観察された (Table 1)。分子式と ¹³C NMR データを考え合わせ、4 個の環を含むことが推定された。¹H-¹H COSY、TOCSY、HMBC スペクトル等の解析より、C-1-C-5 と C-30、C-7-C-8、C-10-C-11 と C-31、C-13-C-14、C-16-C-29 と 5 個の部分構造の存在が明らかとなった (Fig. 1)。C-4 の化学シフト値 (δ_C 74.0) は、**1** のエポキシ基の化学シフト値とは異なり、**2** ではエポキシ環が存在しないことが示唆された。

6 位エキソメチレン、9 位ケトン、12 位オレフィン、15 位ヘミケタール炭素を介する部分構造の繋がり、Fig. 1 に示した HMBC 相関により帰属した。11, 12 位の三置換二重結合は、H-11/H-13 の NOESY 相関より *E* 配置であった。C-4-C-7 と C-21-C-24 の 2 個の THF 環の存在は、それぞれ H-4/C-7 の HMBC 相関ならびに H-21/H-25 の NOESY 相関より示唆された。HMBC スペクトルの H-2/C-1 ならびに H-25/C-1 の相関より、**3** は C-1 と 25-O の間でエステル結合した 26 員環ラクトン構造をもつことが明らかとなった。

C-4-C-7 の THF 環は、H-3/H-5 および H-4/H-7 の NOESY 相関より、H-4-C-5 が *anti*、H-4-C-7 が *syn* の配座であることが示唆された。一方、C-21-C-24 の THF 環において、H-21/H-25 の NOESY 相関が観察されたことから、H-21-C-24 は *anti* 配座であると帰属された。一方、C-15-C-19 の THP 環は、H-16 が大きな結合定数をもたず、H-16 は equatorial 配置であること、H-19 は H-18a と大きな結合定数をもち、H-19 は axial 配置であることが示唆された。

Neocaribenolide-I (**3**) は、THP 環、THF 環 2 個、ケトン、水酸基 5 個、C₁ 分岐 4 個をもつ新規 26 員環マクロリドであり、caribenolide-I (**2**) の 4, 5-エポキシ環が開環し、7 位水酸基と 5 員環エーテルを形成した化合物である。全相対立体配置については現

在検討中である。

Isocaribenolide-I (3) の分離精製および構造解析

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. KCA09053 株を実験室において大量培養(50 L)し、得られた培養藻体(10.27g)をメタノール/トルエン(3:1)の混合溶媒で抽出した(360 ml)。この抽出物をトルエンと水で分配し、得られたトルエン可溶成分(1.1461 g)を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付した。メタノール/クロロホルム(300-450 ml)溶出フラクションについて C_{18} カートリッジおよび、 NH_2 -シリカゲルカラムを用いて脂肪酸との分離を行い、マクロリド化合物を含むと思われるフラクションが得られた。このフラクションをさらに逆相系の HPLC(アセトニトリル/水、70:30)で精製し、既知マクロリド Iriomoteolide-1a (0.0074 %) と Iriomoteolide-3a (0.0083 %) とともに、新規化合物として Isocaribenolide-I (4) を 0.006% の収率で単離した。

Isocaribenolide-I (4) は無色の光学活性非結晶性粉末として得られ、高分解能 ESIMS より分子式は、2 と 3 と同じ $C_{33}H_{54}O_{11}$ であることが明らかとなった。 ^{13}C NMR スペクトルからは四級炭素 5 個、そのうちカルボニル炭素が 2 個、メチン炭素 14 個、メチレン炭素 9 個、メチル炭素 5 個からなる 33 個の炭素シグナルが観察された。分子式と ^{13}C NMR データを考え合わせ、4 個の環を含むことが推定された。 1H - 1H COSY、TOCSY、HMQC スペクトル等の解析より、C-1~C-5 と C-29、C-7~C-8、C-10~C-11 と C-30、C-13~C-14、C-16~C-29 と C-33、といった 5 個の部分構造の存在が明らかとなった(Fig. 2)。C-4 (δ_c 62.4) と C-5 (δ_c 54.5) の化学シフト値より、エポキシ環の存在が示唆され、 $J(H4, H5)$ が 2 Hz であることから、trans エポキシドであることが明らかとなった。HMBC 相関より 5 個の部分構造の繋がりを帰属した。Isocaribenolide-I (4) は、Caribenolide-I (2) の環外 α -ブチル側鎖が、イソブチル基となった関連化合物である。

3. Caribenolide-I (2) と Amphidinolide N (1) のスペクトルデータの比較

今回単離した Caribenolide-I (2) と Isocaribenolide-I (4) の ^{13}C NMR データを、Amphidinolide N (1) の文献値と同一溶媒にて比較した(Fig. 3)。その結果、caribenolide-I (2) と amphidinolide N (1) の化学シフト値には良い一致が認められた。このことは、化合物 2 と 1 は同一化合物であることを示唆するものである。

4. 生物活性

化合物 2、3、4 のヒト上皮がん細胞 KB に対する IC_{50} 値は、それぞれ 8、10 および 40 $\mu g/mL$ であり、G0/G1 期の細胞周期を阻害すること、

ならびにアポトーシスを引き起こすことを見いだした。4 にはマウス白血病細胞 P388 担がんマウスを用いた in vivo 試験において、抗腫瘍活性が認められた。

Amphidinium KCA09056 株からは同時に、Amphirionin-3 を単離した。Amphirionin-3 は光学活性な無色の油状物質で、高分解能 ESIMS よりスペクトルから分子量が 342 であり、分子式が $C_{20}H_{38}O_4$ であることが明らかとなった。 ^{13}C NMR スペクトルでは、四級炭素 2 個、エキソメチレン 1 個、 sp^3 メチン 5 個、 sp^3 メチレン 9 個、4 個のメチルの全 20 個の炭素シグナルが観察された。HMQC、メチン選択およびメチレン選択 E-HSQC、 1H - 1H COSY、TOCSY、HMBC、NOESY スペクトル詳細に解析することにより、Amphirionin-3 は、テトラヒドロフラン環部分を 2 個持つ新規ポリケチド化合物であると帰属した。

5. 主な発表論文等

(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 2 件)

1. Takahashi, Y. Iinuma, Y.; Kubota, T.; Tsuda, M.; Sekiguchi, M.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Hyrtioseragamines A and B, New Alkaloids from the Sponge Hyrtios Species" *Organic Letters*, 査読有, 13, 2011, 621-631

[学会発表] (28 件)

1. Tsuda M., Kumagai K., Biologically Active Substances from Marine Dinoflagellates *Amphidinium* Species, *VIIth U.S.-Japan Seminar on Marine Natural Products: Cross-Disciplinary Expansions in Marine Bioorganic Chemistry*, Okinawa Convention Center, Okinawa, Japan, December 11-16, 2011, Oral
2. 熊谷慶子, 赤壁麻依, 南田美佳, 西坂太樹, ○津田正史, 小西裕子, 富永明, 渦鞭毛藻由来マクロリド Calibenolide I の構造研究, 第 53 回天然物有機化合物討論会, 大阪国際交流センター, 2011 年 9 月 27 日(火)~29 日(木), ポスター
3. Tsuda M., Kumagai K., Highly sensitive NMR system for discovery and structure elucidation of natural drug leads, *2nd World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development*, Falkensteiner Borik Hotel Complex, Zadar, Croatia, September 18-22, 2011,

Poster

4. Kumagai K., Tsuda M., EXTRACTION AND SEPARATION OF ANTICANCER DRUG LEADS FROM MICROALGAE BY USING SUPERCRITICAL FLUIDED CARBON DIOXIDE, *16th European Conference on Analytical Chemistry*, Congress Center SAVA, Belgrade, Serbia, September 11-15, 2011, Poster
5. Kumagai K., Akakabe M., Minamida M., Tsuda M., Iriomoteolide-12a, a 12-membered macrolide from dinoflagellate *Amphidinium* species, *59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research*, Maritim Pine Beach Hotel, Antalya, Turkey, September 4-9, 2011, Poster
6. Kumagai K., Minamida M., Akakabe M., Tsuda M., Konishi Y., Tominaga A., CARIBENOLIDE REVISITED. REISOLATION OF CARIBENOLIDE-I TOGETHER WITH NEW CONGENERS, *The 4th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry*, Holiday Inn ST. Petersburg -Moskovskye, St. Petersburg, Russia, August 21-25, 2011, Poster
7. Kumagai K., Akakabe M., Minamida M., Tsuda M., Iriomoteolide-10a, a new 20-membered macrolide from dinoflagellate *Amphidinium* species, *The 7th European Conference on Marine Natural Products*, Laholmen Hotel, Strömstad, Sweden, August 14-18, 2011, Poster
8. Tsuda M., Kumagai K., Kiloliter-scale cultivation of microalgae producing anticancer drug leads, *The 7th European Conference on Marine Natural Products*, Laholmen Hotel, Strömstad, Sweden, August 14-18, 2011, Poster
9. Kumagai K., Akakabe M., Minamida M., Nishisaka T., Tsuda M., Konishi Y., Tsuda M., Tominaga A., CARIBENOLIDE REVISITED. REISOLATION OF CARIBENOLIDE-I TOGETHER WITH NEW CONGENERS, *27th International Symposium on The Chemistry of Natural Products 7th International Conference on Biodiversity*, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia, July 10-15, 2011, Oral
10. Akakabe M., Kumagai K., Tsuda M., IRIOMOTEOLIDE-12A, a 12-membered macrolide from dinoflagellate *Amphidinium* species, *27th International Symposium on The Chemistry of Natural Products 7th International Conference on Biodiversity*, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia, July 10-15, 2011, Oral-Poster
11. Kumagai K., Minamida M., Akakabe M., Tsuda M., Konishi Y., Tominaga A., Neocaribenolide-I, a cytotoxic 26-membered macrolide from dinoflagellate *Amphidinium* species, *27th International Symposium on The Chemistry of Natural Products 7th International Conference on Biodiversity*, Brisbane Convention & Exhibition Centre, Brisbane, Australia, July 10-15, 2011, Poster
12. 津田正史, 海洋微細藻由来の生物活性天然分子, 国際バイオEXPOバイオアカデミックフォーラム, 東京ビッグサイト, 2011年6月29日(水)~7月1日(金), 口頭
13. Akakabe M., Kumagai K., Tsuda M., Konishi Y., Tominaga A., Isocaribenolide-1, a cytotoxic 26-Memberd Macrolide from Dinoflagellate *Amphidinium* Species, "NatPharma: Nature Aided Drug Discovery" (NADD), Conference Centre of the University "Federico II", Aula Magna Partenope, Napoli, Italy, June 5-8, 2011, Poster
14. Kumagai K., Akakabe M., Minamida M., Tsuda M., Konishi Y., Tominaga A., Amphirionin-2, a Novel Cytotoxic Polyketide from Dinoflagellate *Amphidinium* Species, "NatPharma: Nature Aided Drug Discovery" (NADD), Conference Centre of the University "Federico II", Aula Magna Partenope, Napoli, Italy, June 5-8, 2011, Poster
15. Tsuda M., Kumagai K., Kiloliter-Scale Cultivation of Microalgae Producing Anticancer Drug Leads, *4th Congress of the International Society for Applied Phycology*, Marriott Harbourfront Hotel, Halifax, Canada, June 19-24, 2011, Oral
16. 赤壁麻依, 熊谷慶子, 津田正史, 海洋性渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. から新規 12員環マクロリド Iriomoteolide-12a の構造, 第14回マリンバイオテクノロジー学会大会, グランシップ (静岡県コンベ

- ンションアーツセンター), 2011年5月28日(土)~29日(日), ポスター
17. 南田美佳, 熊谷慶子, 津田正史, 海洋性渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. からの新規ポリケチド化合物 Amphirionin-3 の構造, 第14回マリンバイオテクノロジー学会大会, グランシップ (静岡県コンベンションアーツセンター), 2011年5月28日(土)~29日(日), ポスター
18. 赤壁麻依, 熊谷慶子, 津田正史, 小西裕子, 富永明, 海洋性渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. からの新規マクロリド Isocaribenolide-1 の構造, 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中四国支部学術大会, 米子コンベンションセンター, 2010年11月6日-7日, 口頭
19. 南田美佳, 熊谷慶子, 津田正史, 海洋性渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. からの新規ポリケチド Amphirionin-3 の構造, 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中四国支部学術大会, 米子コンベンションセンター, 2010年11月6日-7日, 口頭
20. Masashi T., KILOLITER-SCALE CULTIVATION OF AMPHIDINIUM DINOFLAGELLATES TO SEARCH NEW BIOACTIVE METABOLITES TO SEARCH NEW BIOACTIVE METABOLITES, *The 13th International Symposium on Marine Natural Products*, Hilton Phuket Arcadia Resort & Spa, Phuket, Thailand, October 13-22, 2010, Oral
21. Akakabe M., Kumagai K., Tsuda M., Konishi, Y., Tominaga, A., ISOCARIBENOLIDE-1, A CYTOTOXIC 26-MEMBERD MACROLIDE FROM DINOFLAGELLATE AMPHIDINIUM SPECIES, *The 13th International Symposium on Marine Natural Products*, Hilton Phuket Arcadia Resort & Spa, Phuket, Thailand, October 13-22, 2010, Poster
22. Keiko K., Mai A., Mika M., Masashi T., Yuko K., Akira T., AMPHIDINIUM-2, A NOVEL CYTOTOXIC POLYKETIDE FROM DINOFLAGELLATE AMPHIDINIUM SPECIES, *The 13th International Symposium on Marine Natural Products*, Hilton Phuket Arcadia Resort & Spa, Phuket, Thailand, October 13-22, 2010, Poster
23. 熊谷慶子, 赤壁麻依, 南田美佳, 津田正史, 小西裕子, 富永明, 福士江里, 川端潤, *Amphidinium* 属渦鞭毛藻より単離した新規ポリケチド化合物 *Amphidinium-2* の構造, *5th Symposium on The Chemistry of Natural Products*, グランシップ (静岡県コンベンションアーツセンター), 2010年9月29日-10月1日, ポスター
24. Mika M. Keiko K., Masashi T., AMPHIDINIUM-3 NEW POLYKETIDE FROM DINOFLAGELLATE AMPHIDINIUM SPECIES, *The 13th International Symposium on Marine Natural Products*, Hilton Phuket Arcadia Resort & Spa, Phuket, Thailand, October 13-22, 2010, Poster
25. Masashi T., Keiko K., COMPARATIVE PROTEOMICS OF MARINE DINOFLAGELLATES AMPHIDINIUM SPECIES PRODUCING ANTITUMOR SUBSTANCES, *14th International Biotechnology Symposium and Exhibition*, 14-18 September 2010, Alma Mater Studiorum - University of Bologna, Palacongressi, Rimini, Italy, Poster
26. Masashi, T. Keiko, K Novel Cytotoxic Substance from *Amphidinium* Dinoflagellates, *International Marine Biotechnology Conference*, Huanghai Hotel, Qingdao, China, October 8-12, 2010, Oral
27. Kumagai K, Tsuda M. "Amphirionin-1, a novel cytotoxic poliketide from dinoflagellate *Amphidinium* species" *Porte*, Portugal, July 19, 2009, poster.
28. Tsuda M., Kumagai K. "Iriomotelide-8a, a novel 25-membered macrolide from dinoflagellate *Amphidinium* species" *Porte*, Portugal, July 19, 2009, poster.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: 抗腫瘍活性を有するポリケチド化合物

発明者: 津田正史、熊谷慶子、赤壁麻依、

富永明、小西裕子、津田雅之

権利者: 高知大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-029372

出願年月日: 2010.02.12

国内外の別: 国内

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津田 正史 (TSUDA MASASHI)

高知大学・教育研究部総合科学系・教授

研究者番号: 10261322