—Review for award—

海洋生物由来 protein tyrosine phosphatase 1B 阻害剤に関する研究及び 培養法検討による新規糸状菌二次代謝産物の誘導生産

山崎 寛之

Search for Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors from Marine Organisms and Induced Production of New Fungal Metabolites by Modulating Culture Methods

Hiroyuki Yamazaki

Department of Natural Product Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; 4-4-1 Komatsushima, Aoba-ku, Sendai 981-8558, Japan.

(Received November 29, 2018)

Marine environments offer a rich source of natural products with potential therapeutic applications because the ocean covers 70% of the earth's surface and approximately 80% of all living organisms live in the sea. Therefore we have investigated bioactive compounds from marine organisms such as marine sponges, ascidians, and marine-derived microorganisms. This review consists of two topics based on marine natural product chemistry. (1) Protein tyrosine phosphatase (PTP) 1B plays a key role as a negative regulator in the insulin and leptin signaling pathways. Accordingly, the development of PTP1B inhibitors is expected to provide new drugs for type 2 diabetes and obesity. We have been searching for new types of PTP1B inhibitors among marine organisms and identified various PTP1B inhibitors from marine sponges and fungi. This review presents their structural diversities and unique biological properties. (2) In the course of our studies on the induced production of new fungal metabolites, the Palauan marine-derived fungus, *Trichoderma cf. brevicompactum* TPU199, was found to produce the unusual epipolythiodiketopiperazines, gliovirin and pretrichodermamide A. Long-term static fermentation of the strain induced production of a new dipeptide, dithioaspergillazine A, whereas fermentation of the strain with NaCl, NaBr, and NaI produced the Cl and Br derivatives of pretrichodermamide A and a new iodinated derivative, iododithiobrevamide, respectively. Moreover, DMSO-added seawater medium induced the production of diketopiperazine with the unprecedented trithio-bridge, chlorotrithiobrevamide. This fermentation study on the strain as well as the structures of the metabolites obtained are described in this review.

Key words—marine organism; protein tyrosine phosphatase 1B; induced production; microbial secondary metabolite; epipolythiodiketopiperazine

1. はじめに

海洋は地球表面上の約 70% を覆い、地球上に存在する全生物種の約 80% にあたる 50 万種以上もの生物が海洋環境に生息していると言われる。また、地上とは全く異なる生活環境（塩環境、水圧、温度、光等）を有することから、陸上生物にはみられない代謝経路や生体防御系を発達させてきたと考えられている。このような理由から、海洋に生息する無脊椎動物（海綿、ホヤ、軟体サンゴなど）や微生物をターゲットにした天然物化学研究（海洋天然物

化学）が 20 世紀後半より注目され始め、スキューバダイビングの普及に伴い加速的に研究されている。^{1,2)} 海洋生物を創薬シーズとした研究は半世紀程度の歴史ではあるが、神奈川県三浦半島で採集されたクロイソカイメン *Halichondria okadai* 由来の halichondrin B をリードとしたエリブリン（商品名：ハラヴェン）やカリブ海産の群体ボヤ *Ecteinascidia turbinata* より得られたトラベクテジン（商品名：ヨンデリス）が、わが国においても抗がん剤として認可されたように、医薬品の重要な供給源として着実に存在感を示している。³⁻⁶⁾

本稿では、筆者が自身の潜水により採集した海洋生物資源を材料に行った海洋天然物化学研究について 2 つのテーマを中心に紹介する。

東北医科薬科大学薬学部天然物化学教室（〒981-8558 仙台市青葉区小松島 4-4-1）

e-mail: yamazaki@tohoku-mpu.ac.jp

本総説は、平成 29 年度日本薬学会東北支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 1. Structures of Compounds 1–25 from Marine Organism

2. プロテインチロシンホスファターゼ (protein tyrosine phosphatase; PTP) 1B 阻害剤の探索

PTP1B は、インスリンやレプチンシグナル経路の負の調節因子として知られており、2 型糖尿病や肥満症の有望な薬剤標的になると考えられている。^{7,8)} 現在までに 300 種類以上の PTP1B 阻害剤が天然物や合成物より報告されているが、その活性や選択性の低さから臨床応用されている例はない。^{9,10)} そこで、これまでに報告のない化学構造を有する阻害剤探索を目的に、生物多様性の高い熱帯・亜熱帯地域（インドネシア北スラウェシ州や沖縄県西表島）から採集した海洋生物資源を対象にスクリーニング研究を実施した。

本探索過程において得られた化合物の構造を Fig. 1 にまとめた。海洋無脊椎動物の抽出エキスからは、海綿 *Hyattella* sp. よりエチル基を構造中に有する特徴的な新規 5 環性 scalarane 型セスタテルペン hyattellactone A (1) と 24 位エピマー体である hyattellactone B (2) を単離した。¹¹⁾ 化合物 1 が IC_{50} 値 $7.45 \mu M$ で PTP1B 活性を阻害するのに対し、化合物 2 において顕著な阻害活性の低下 ($24.2 \mu M$ で 42% 阻害) が確認されたことから、本活性における 24 位立体の重要性が示唆されている。海綿 *Euryspongia* sp. からはユニークなビスクロ骨格を有する新規セスキテルペン euryspongins A–C を見出した。^{12,13)} 得られた euryspongin 類は PTP1B

に対する阻害活性を示さなかったが、euryspongin A (3) から酸処理によって調製した脱水体 dehydroeuryspongin A (4) に PTP1B 阻害活性を見出した ($IC_{50} = 3.58 \mu M$)。海綿 *Strongylophora strongilata* からは 26-O-ethylstrongylophorine-14 (5) と命名した新規メロジテルペンと 6 種の既知類縁体を単離した。¹⁴⁾ 化合物 5 は PTP1B に対し IC_{50} 値 $8.7 \mu M$ を示し、既知 strongylophorine-8 (6, $IC_{50} = 21.2 \mu M$) との比較よりアセタール構造が活性発現に重要であるという知見を得ている。海綿 *Halichondria* cf. *panicea* より得られた新規ポリアセチレン isopetrosynol (7) は IC_{50} 値 $8.2 \mu M$ で PTP1B 阻害活性を示す一方で、その既知ジアステレオマーである petrosynol (8) では活性の低下が認められた ($21.6 \mu M$ で 29% 阻害)。¹⁵⁾ 海綿 *Dysidea* sp. からは新規セスキテルペンキノン avapyran (9)、17-O-acetylavarol (10) 及び 17-O-

山崎寛之

千葉県出身。東北医科薬科大学薬学部・講師（天然物化学教室）。2007 年千葉大学大学院医学薬学府修士課程修了後、北里大学薬学部講座研究員、東北薬科大学薬学部助手、同助教を経て 2016 年より現職。2011 年に千葉大学より博士（薬学）を取得し、2018 年からカリフォルニア大学サンディエゴ校スクリプス海洋研究所に研究留学。専門は海洋天然物化学。

acetylneovarol (**11**) を単離し、既知類縁体より調製した誘導体の PTP1B 阻害活性を精査することで構造活性相関の一部を明らかにした。¹⁶⁾ 海洋糸状菌由来の二次代謝産物としては、*Trichoderma* sp. TPU1237 株の培養抽出物から新規ポリケタイド trichoketide A (**12**) とその 8 位エピマー体 trichoketide B (**13**) を単離し、弱いながらも本化合物類に PTP1B 阻害活性を見出した ($IC_{50} = 53.1\text{--}65.1\ \mu\text{M}$)。¹⁷⁾ *Penicillium verruculosum* TPU1311 株からは verruculide A (**14**) と命名した新規メロセスキテルペンに PTP1B 阻害活性 ($IC_{50} = 8.4\ \mu\text{M}$) を見出した一方で、化合物 **14** の環化前駆体と考えられる verruculide B (**15**) は顕著な活性を示さなかった ($23.1\ \mu\text{M}$ で 40% 阻害)。¹⁸⁾ *P. albobiverticillium* TPU1432 株の培養液中に確認された PTP1B 阻害活性は既知ベンゾフェノン monodictyphenone (**16**) により再現されたが ($IC_{50} = 36\ \mu\text{M}$)、同時に単離した新規ビフェニルエーテル化合物 (**17**) は 4 種のホスファターゼ (PTP1B, TCPTP, CD45 及び VHR) の中で、受容体型チロシンホスファターゼである CD45 チロシンホスファターゼ (CD45) 選択的な阻害活性を示した ($IC_{50} = 43\ \mu\text{M}$)。¹⁹⁾ *Cladosporium* sp. TPU1507 株からはバリンを含む新規ポリケタイド cladosporamide A (**18**) を単離し、 IC_{50} 値 $48\ \mu\text{M}$ で PTP1B を阻害することが分かった。²⁰⁾ また、化合物 **18** は PTP1B と高い相同性を有する T 細胞 PTP (TCPTP)²¹⁾ に対しても同等の阻害活性を示した ($IC_{50} = 54\ \mu\text{M}$)。

上記の新規化合物に加え、海綿 *Lamellodysidea herbacea*, *Agelas nakamurai*, *Axinyssa* sp., *Petrosia* sp., *Ircinia* sp. 及び *Spongia* sp. の抽出エキスより既知の polybromophenyl ether (**19**)、^{22,23)} agelasine G (**20**)、^{24,25)} bisabolene dimer (**21**)、²⁶⁾ melophlin C (**22**)²⁷⁾ 及び furanoterpene 類 (**23–25**)²⁸⁾ を本活性物質として見出ししている。化合物 **21** は bisabolene 型セスキテルペンの二量体構造を有し、 IC_{50} 値 $1.9\ \mu\text{M}$ を示したが、単量体である (6*R*,7*S*)-7-amino-7,8-dihydro- α -bisabolene には PTP1B 阻害活性が検出されなかった ($IC_{50} = >45\ \mu\text{M}$)。²⁶⁾ また、化合物 **23–25** においては、わずかな化学構造の差によりホスファターゼに対する選択性が変化することを見出ししている。²⁸⁾ 様々な化学構造を有する furanoterpene 類が海綿より報告されているため、各種ホス

ファターゼに対する選択性と構造活性相関に興味を持たれる。Figure 1 に示したように、本スクリーニングにより海洋生物資源から新たに得られた PTP1B 阻害剤は、多様な化学構造と既存の阻害剤とは異なる骨格を有しており、有望なリード化合物の提供と発展が期待される。

特に興味深い化合物としては、海綿 *Agelas nakamurai* より得られたジテルペンアルカロイド agelasine G (**20**) が挙げられる [Fig. 2(A)].^{24,25)} 本化合物は、1992 年に Kobayashi らの研究グループにより *Agelas* 属の海綿より報告されているが、²⁹⁾ 本研究により PTP1B に対する阻害活性を初めて見出した ($IC_{50} = 15\ \mu\text{M}$)。²⁴⁾ また、同時に得られたデブロモ誘導体 ageline B (**26**) を含む 11 種の類縁体に PTP1B 阻害活性が認められなかったことから、本阻害活性に臭素原子が重要であると提示された [Figs. 2(A) and (B)]. 筆者はこれまでに、海綿 *Lamellodysidea herbacea* から複数の臭素原子を有するビフェニルエーテル (**19**) を見出ししており ($IC_{50} = 0.85\ \mu\text{M}$)、²²⁾ 臭素原子を含まないビフェニルエーテル類よりも強力な PTP1B 阻害活性を示すと報告している。^{19,30)} このことから、化学構造中の臭素原子が PTP1B 活性の阻害に関与していると強く示唆される。さらに、タイプの異なるチロシンホスファターゼとして PTP1B と同じ細胞質型である TCPTP、受容体型 CD45 及び両特異性型 *vacinia* H-1-related phosphatase (VHR) の 3 種に対する選択性を評価したところ、化合物 **20** は VHR に対してのみ IC_{50} 値 $13\ \mu\text{M}$ で阻害活性を示し、化合物 **26** はいずれのホスファターゼに対しても阻害活性を示さなかった [Fig. 2(B)].

細胞レベルでの効果を検証するため、PTP1B が主に局在するヒト肝がん由来 Huh-7 細胞を用いて、インスリン経路下流にある Akt のリン酸化レベルをウェスタンブロットにより定量した。化合物 **20** は、インスリン刺激により増強した Akt のリン酸化レベルをさらに増強させ、濃度依存的な効果が確認された [Fig. 2(C)]. これは、細胞内の PTP1B 活性が化合物 **20** により阻害され、負のフィードバックが解除された結果と考えられる。その一方で、PTP1B 阻害活性を示さない化合物 **26** においても濃度依存的なリン酸化レベルの増強が認められ、これら化合物が PTP1B のほかにも作用点を

Fig. 2. Biological Properties of Agelastine G (20) and Ageline B (26)

(A) Chemical structures of 20 and 26. (B) IC₅₀ values of 20 and 26 against four protein tyrosine phosphatases (PTP1B, TCPTP, CD45, and VHR). (C) Enhanced effects of 20 and 26 on insulin-stimulated Akt phosphorylation levels in Huh-7 cells. (D) Effects of 20 and 26 on Akt phosphorylation levels in Huh-7 cells. p-Akt/t-Akt levels were shown as a ratio of that in the control group. Data are expressed as the mean ± S.E. (*n* = 4). **p* < 0.05, ***p* < 0.01 vs. the insulin treatment group.

有していることが予想された [Fig. 2(C)]. そこで、インスリン刺激を与えずに両化合物によるリン酸化 Akt への影響を確認したところ、有意差は認められないものの両化合物ともにリン酸化レベルの増強が濃度依存的に認められた [Fig. 2(D)]. すなわち、化合物 20 と 26 とともにインスリン様作用を有することが示唆された。これら活性化合物を化学構造の面から考察すると、ブロム基の存在が PTP1B 阻害に大きく関与すると考えられ、テルペン部位若しくはアデニン部位がインスリン様作用に係わる可能性が予想される。本化合物類のように PTP1B 阻

害作用に加え、インスリン様作用を示すことでインスリン抵抗性の改善を示す化合物は非常に珍しいため、現在、本生物活性に最適な構造を検索し、より詳細な作用解析を進めている。

3. 培養法検討による新規糸状菌二次代謝産物の誘導生産

通常の培養条件で生産される糸状菌二次代謝産物が全体の一部であることはよく知られており、休眠遺伝子の解除による物質生産法の開発が近年の課題とされている。^{31,32} 近年になり、ケミカルエピジェネティクスやゲノム情報を基盤とした物質生産法が

Fig. 3. Structures of Compounds 27–42 from the Culture Broth of *Trichoderma cf. brevicompactum* TPU199

注目され始めたが、³²⁾ 現段階では一般的な手法とは言い難い。そこで筆者らは、遺伝子休眠解除に係わる新しい因子の探索や様々な培養条件の組み合わせを検討し、簡便に行える物質生産法の構築に取り組んでいる。本稿では休眠生成遺伝子発現検討の一環として、培養期間や培地添加物などのオーソドックスな条件を検討することで得られた知見の一部を以下に記した。

本研究に用いた海洋糸状菌 TPU199 株は 2003 年 3 月にパラオ近海より採集した紅藻から分離し、ITS1 配列解析の結果、*Trichoderma* 属 (*T. cf. brevicompactum*) と同定した。^{33–35)} 最初の検討として、スクロースを主成分とした生産培地による 2 週間の静置条件と 1 週間の振とう条件を用いて本菌株の培養を行った。HPLC で各代謝物を比較した結果、生産性は異なるが、ともに 27–29 の代謝産物が

確認され [Fig. 4 (A) : 詳細は後述]、既知物質 pretrichodermamide A (27),³⁶⁾ trichodermamide A (28)³⁷⁾ 及び gliovirin (29)^{38,39)} と同定された (Fig. 3)。化合物 27 と 29 は 2 分子のフェニルアラニンの α 位と β 位の間でジスルフィド結合が架橋されるユニークな epidithiodiketopiperazine 類であった。化学構造中ジスルフィド結合を有するジケトピペラジン類は gliotoxin を始め数多く報告されているが、⁴⁰⁾ 化合物 27 と 29 のようなジスルフィド結合の架橋様式を有するジケトピペラジン類の報告は少ない。^{36,38,39,41,42)} 化合物 28 もまた高度に環化した oxazine 骨格を有し、化合物 27 を前駆体として変換されることが報告されている。³⁶⁾ 化合物 27–29 はいずれも既知化合物ながら特徴的で希少な骨格を有するため、本菌株が持つ物質生産能に興味を持たれ、種々の培養条件検討を実施した。

Fig. 4. HPLC Profiles of Metabolites Produced by *Trichoderma cf. brevicompactum* TPU199 under Different Conditions

(A) The strain was cultured in freshwater medium under the static condition for 2 or 5 weeks and under the agitation condition for 1 or 5 weeks. (B) Effects of seawater and 3% NaCl on the metabolites. (C) Effects of sodium halides (with or without 3% NaCl, NaBr, NaI, or NaF) on the metabolites. (D) The strain was cultured in freshwater medium without or with 1% DMSO and in the seawater medium without or with 1% DMSO.

まず培養期間を検討するため、静置及び振とう条件下の培養期間を5週間に延長した。その結果、静置培養条件下において化合物30–34の生産が新たに確認され [Fig. 4(A)], 化合物28のC-2位とC-5位間がS原子で架橋された aspergillazine A (30),⁴³⁾ 既知アンスラキノン類である emodine (32),⁴⁴⁾ pachybasin (33)⁴⁴⁾ 及び chrysopanorl (34)⁴⁴⁾ と同定した (Fig. 3)。化合物31は、化合物30と類似したUVスペクトルを示したことから、同様の骨格を有すると予想され、各種スペクトル解析より化合物30のC-2位とC-5位間にジスルフィド結合を有する新規構造と決定し、dithioaspergillazine Aと命名された (Fig. 3)。また、化合物31の絶対立体配置

については、ECDスペクトルの計算値と比較することで決定している。³⁵⁾ 一方、5週間の振とう培養条件では、化合物33と34に加え、化合物35の生産が新しく確認された [Fig. 4(A)]。化合物35の精製を酸性条件 (0.05% TFA 含アセトニトリル水溶液) のHPLCにて行い、溶媒を留去したところ、精製前と異なる化合物36へ変換していることがHPLC分析と1D及び2D NMRスペクトルから確認された (Fig. 3)。すなわち、化合物36は濃縮されたTFAにより分子内で脱水環化を起こし生成したと考えられ、変換前の化合物35の構造は bisabolane 型セスキテルペンである (+)-12-hydroxy-sydnonic acid⁴⁵⁾ と予想された (Fig. 3)。化合物35

の構造は、pyridine 中無水酢酸で処理した後に行った HPLC 精製より、予想された triacetyl 体 **37** ($[\alpha]_D^{27} = +2.68$, c 0.10 CH₃OH) が安定に単離されたため、Fig. 3 のように確認された。³⁵⁾ 脱水環化した bisabolane 型セスキテルペンについては数例報告されているが、^{46,47)} 化合物 **36** のように 9 員環を有する化学構造は初の報告である。本菌株は、アミノ酸経路に由来する代謝産物 **27–29** の生産が主に検出されていたが、長期間培養により新規化合物 **31** に加えて酢酸-マロン酸経路 (**32–34**) とイソプレノイド経路 (**35**) に由来する二次代謝産物の生産が誘導されたと考えられる。

ついで、本菌株は海洋由来の糸状菌であるため、海水を用いた培養検討を行った。得られた培養液を HPLC により分析した結果、真水条件で生産される代謝産物と比べ、化合物 **29** の生産量が著しく減少し、化合物 **38** と **39** の生産が新たに観察された [Fig. 4(B)]。化合物 **38** と **39** を単離精製し、化学構造を解析したところ、化合物 **27** と **28** の 5 位水酸基が Cl 基に変換した DC1149B (**38**)⁴⁸⁾ 及び trichodermamide B (**39**)³⁷⁾ と同定された (Fig. 3)。化合物 **38** と **39** は、海水中の Cl イオンが取り込まれて生産されたと考えられたので、真水を用いた生産培地に 3% の NaCl を添加して培養を行った結果、海水培地と同様に化合物 **38** と **39** の生産が確認された [Fig. 4(B)]。NaCl 添加培養の実験結果より、Br 誘導体、I 誘導体や F 誘導体の生産を期待して、NaBr、NaI 及び NaF を添加した生産培地による培養を検討した。各培養液の HPLC 分析の結果、化合物 **38** と同様の UV スペクトルを有する化合物 **40** と **41** が、NaBr と NaI を添加したそれぞれの培養液中から検出された [Fig. 4(C)]。一方、NaF を添加した培養では、菌の生育が悪く、顕著な代謝産物は検出されなかった [Fig. 4(C)]。NaBr を添加した培養液より得られた化合物 **40** は、FABMS において m/z 561 $[M+H]^+$ と m/z 563 $[M+H]^+$ が 1:1 に観測されたことより Br 原子の存在が示唆され、¹H 及び ¹³C NMR スペクトルから化合物 **38** の Cl 基が Br 基に置換した DC1149R⁴⁸⁾ と同定された (Fig. 3)。DC1149R は、エポキシ体である化合物 **29** に HBr を作用させることで見い出された誘導体で、⁴⁸⁾ 培養法による生産は今回が初めての報告であった。³³⁾ また、本菌株より

得られた化合物 **29** を原料に合成した DC1149R の収率は非常に低く、NaBr を用いた培養法の有用性が改めて示唆された。NaI を添加した培養液から化合物 **40** と同様の精製法により化合物 **41** を単離・精製し、HRFABMS と 1D 及び 2D NMR スペクトルの解析から、化合物 **41** の構造を Fig. 3 に示す新規 I 誘導体と決定し、iododithiobrevamide と命名した。³³⁾ 一方、DC1149R と同様に HI 処理による化合物 **29** から化合物 **41** の調製を試みたが、目的の生成物は得られなかった。本化合物類の I 誘導体 (**41**) の生産は本研究が初めての報告であり、培養法により I が取り込まれる例は非常に珍しい。本手法は非常に簡便なため、筆者らは植物内生糸状菌である *Cladosporium* sp. TMPU1621 株へ応用し、Cl 基や Br 基を取り込んだ新規抗 MRSA 物質の誘導生産にも成功している。⁴⁹⁾

さらに、*Trichoderma* sp. TPU199 株に対しては、現在までにケミカルエピジェネティクスに利用されていない因子に作用する低分子化合物を用いた添加培養も積極的に検討している。その過程にて、DMSO を生産培地に 1% 添加した培養検討において、真水条件では代謝産物の変化が検出されないのに対し、海水を用いた培養においてのみ、化合物 **42** の生産が新たに確認された [Fig. 4(D)]。化合物 **42** は、DC1149B (**38**) と同様の物理化学的性質を示し、各種 NMR スペクトルと HRFABMS による構造解析より、化合物 **38** のジスルフィド架橋 (-SS-) がトリスルフィド架橋 (-SSS-) に置き換わった新規構造と決定し、chlorotrithiobrevamide と命名した (Fig. 3)。ECD スペクトルにより、化合物 **42** の絶対立体配置は Fig. 3 のように決定され、計算化学により得られた最安定配座ともよい一致を示していた。³⁴⁾ トリスルフィド結合により架橋される gliovirin 型 thiodiketopiperazine 類は、化合物 **42** が初の報告であり、その生合成経路にも興味が持たれる。本稿にて紹介した培養法はシンプルで低コストなため、他の微生物菌株への応用が容易ではあるが、依然万能な手法として確立はされていない。今後も、微生物が有する潜在的な物質生産能を引き出す汎用性の高い培養条件を探索し、新しい物質生産法を提供していきたい。

4. おわりに

天然物を起源とする多くの化合物は現代医療の躍

進に大きく寄与してきたが、効率的に製造可能な合成化合物ライブラリーを供給源とする創薬が近年の主流となり、2000年代には、多くの製薬企業が天然物創薬から撤退した。しかしながら、本稿で筆者が示したように海洋生物から得られる化合物は、陸上由来の化合物と比べ、構造多様性が非常に富んでおり、現在においても未利用かつ未開拓な生物資源が多く残っている。事実、海洋天然物化学は60年程の短い研究期間の中で実用的な医薬やそのリード化合物を提供しており、今後、海洋由来の天然物が創薬研究において、益々重要な役割を担ってくると考えられる。また、微生物資源においても、その物質生産能を効果的に引き出す手法の開発は既存微生物資源の再開拓と有効活用につながり、有用な生物活性物質の発見と有益な抗生物質への進展が期待される。新規医薬シーズに発展する化合物を提供していくため、新たな生物資源の調査と探索アプローチの構築を目指し、継続的に研究を推進していきたい。

謝辞 本研究を行うにあたり、終始多大な御指導、御高配を賜りました東北医科薬科大学薬学部天然物化学教室教授 浪越通夫博士（2017年3月御退官）に深く御礼申し上げます。また、研究の遂行にあたりご協力ご助言頂きました同教室教授 内田龍児博士に厚く御礼申し上げます。さらに、本研究にご協力頂きました東北医科薬科大学薬学部 菅野秀一博士、高橋央宜博士、桐越亮太助手、North Sulawesi Research and Development Agency Dr. Delfly B. Abdjul, Christian University of Indonesia Dr. Wilmar Maarisit, 中井研究室 小川数也博士に深く感謝致します。インドネシア北スラウェシ州における海洋資源採集にご尽力頂きました Sam Ratulangi University Dr. Defny S. Wewengkang, Dr. Henki Rotinsulu, Dr. Deiske A. Sumilat, University of Pembangunan Indonesia Dr. Magie M. Kapojos にお礼申し上げます。本研究を私とともに行って頂きました、当研究室の学生の皆様にも心より感謝申し上げます。本研究は科学研究費補助金（No. 25870660 & 16K21310）、日本化学協会、武田科学振興財団、かなえ医薬振興財団、クリタ水・環境科学振興財団、住友財団の支援により行われたものであり、ここに深謝致します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Faulkner D. J., *Nat. Prod. Rep.*, **19**, 1–48 (2002).
- 2) Blunt J. W., Carroll A. R., Copp B. R., Davis R. A., Keyzers R. A., Prinsep M. R., *Nat. Prod. Rep.*, **35**, 8–53 (2018).
- 3) Bhatnagar I., Kim S. K., *Mar. Drugs*, **8**, 2702–2720 (2010).
- 4) Petit K., Biard J. F., *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **13**, 603–631 (2013).
- 5) Newman D. J., Cragg G. M., *Mar. Drugs*, **12**, 255–278 (2014).
- 6) Jimenez P. C., Wilke D. V., Costa-Lotufo L. V., *Clinics*, **73**, e482s (2018).
- 7) Qian S., Zhang M., He Y., Wang W., Liu S., *Future Med. Chem.*, **8**, 1239–1258 (2016).
- 8) Zhang Z.-Y., Dodd G. T., Tiganis T., *Trends Pharmacol. Sci.*, **36**, 661–674 (2015).
- 9) Jiang C.-S., Liang L.-F., Guo Y.-W., *Acta Pharmacol. Sin.*, **33**, 1217–1245 (2012).
- 10) Wang L.-J., Jiang B., Wu N., Wang S.-Y., Shi, D.-Y., *RSC Adv.*, **5**, 48822–48834 (2015).
- 11) Abdjul D. B., Yamazaki H., Takahashi O., Kirikoshi R., Mangindaan R. E., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 904–907 (2015).
- 12) Yamazaki H., Nakazawa T., Sumilat D. A., Takahashi O., Ukai K., Takahashi S., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 2151–2154 (2013).
- 13) Yamazaki H., Takahashi O., Kanno S., Nakazawa T., Takahashi S., Ukai K., Sumilat D. A., Ishikawa M., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem.*, **23**, 797–802 (2015).
- 14) Lee J.-S., Abdjul D. B., Yamazaki H., Takahashi O., Kirikoshi R., Ukai K., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 3900–3902 (2015).
- 15) Abdjul D. B., Yamazaki H., Takahashi O., Kirikoshi R., Ukai K., Namikoshi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 733–736 (2016).
- 16) Abdjul D. B., Yamazaki H., Takahashi O., Kirikoshi R., Ukai K., Namikoshi M., *J. Nat. Prod.*, **79**, 1842–1847 (2016).
- 17) Yamazaki H., Saito R., Takahashi O.,

- Kirikoshi R., Toraiwa K., Iwasaki K., Izumikawa Y., Nakayama W., Namikoshi M., *J. Antibiot.*, **68**, 628–632 (2015).
- 18) Yamazaki H., Nakayama W., Takahashi O., Kirikoshi R., Izumikawa Y., Iwasaki K., Toraiwa K., Ukai K., Rotinsulu H., Wewengkang D. S., Sumilat D. A., Mangindaan R. E., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 3087–3090 (2015).
- 19) Sumilat D. A., Yamazaki H., Endo K., Rotinsulu H., Wewengkang D. S., Ukai K., Namikoshi M., *J. Nat. Med.*, **71**, 776–779 (2017).
- 20) Rotinsulu H., Yamazaki H., Sugai S., Iwakura N., Wewengkang D. S., Sumilat D. A., Namikoshi M., *J. Nat. Med.*, **72**, 779–783 (2018).
- 21) Tiganis T., *FEBS J.*, **280**, 445–458 (2013).
- 22) Yamazaki H., Sumilat D. A., Kanno S., Ukai K., Rotinsulu H., Wewengkang D. S., Ishikawa M., Mangindaan R. E., Namikoshi M., *J. Nat. Med.*, **67**, 730–735 (2013).
- 23) Kapojos M. M., Abdjul D. B., Yamazaki H., Kirikoshi R., Takahashi O., Rotinsulu H., Wewengkang D. S., Sumilat D. A., Ukai K., Namikoshi M., *Phytochem. Lett.*, **24**, 10–14 (2018).
- 24) Abdjul D. B., Yamazaki H., Kanno S., Takahashi O., Kirikoshi R., Ukai K., Namikoshi M., *J. Nat. Prod.*, **78**, 1428–1433 (2015).
- 25) Yamazaki H., Kanno S., Abdjul D. B., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 2207–2209 (2017).
- 26) Abdjul D. B., Kanno S., Yamazaki H., Ukai K., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**, 315–317 (2016).
- 27) Maarisit W., Yamazaki H., Kanno S., Tomizawa A., Rotinsulu H., Wewengkang D. S., Sumilat D. A., Ukai K., Kapojos M. M., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 999–1002 (2017).
- 28) Abdjul D. B., Yamazaki H., Kanno S., Wewengkang D. S., Rotinsulu H., Sumilat D. A., Ukai K., Kapojos M. M., Namikoshi M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 1159–1161 (2017).
- 29) Ishida K., Ishibashi M., Shigemori H., Sasaki T., Kobayashi J., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 766–767 (1992).
- 30) Sumilat D. A., Yamazaki H., Kanno S., Saito R., Watanabe Y., Namikoshi M., *J. Antibiot.*, **70**, 331–333 (2017).
- 31) Ikeda H., Ishikawa J., Hanamoto A., Shinose M., Kikuchi H., Shiba T., Sakaki Y., Hattori M., Omura S., *Nat. Biotechnol.*, **21**, 526–531 (2003).
- 32) Sanchez J. F., Somoza A. D., Keller N. P., Wang C. C., *Nat. Prod. Rep.*, **29**, 351–371 (2012).
- 33) Yamazaki H., Rotinsulu H., Narita R., Takahashi R., Namikoshi M., *J. Nat. Prod.*, **78**, 2319–2321 (2015).
- 34) Yamazaki H., Takahashi O., Murakami K., Namikoshi M., *Tetrahedron Lett.*, **56**, 6262–6265 (2015).
- 35) Yamazaki H., Rotinsulu H., Takahashi O., Kirikoshi R., Namikoshi M., *Tetrahedron Lett.*, **57**, 5764–5767 (2016).
- 36) Seephonkai P., Kongsaree P., Prabpai S., Isaka M., Thebtaranonth Y., *Org. Lett.*, **8**, 3073–3075 (2006).
- 37) Garo E., Starks C. M., Jensen P. R., Fenical W., Lobkovsky E., Clardy J., *J. Nat. Prod.*, **66**, 423–426 (2003).
- 38) Stipanovic R. D., Howell C. R., *J. Antibiot.*, **35**, 1326–1330 (1982).
- 39) Stipanovic R. D., Howell C. R., Hedin P. A., *J. Antibiot.*, **47**, 942–944 (1994).
- 40) Welch T. R., Williams R. M., *Nat. Prod. Rep.*, **31**, 1376–1404 (2014).
- 41) Liu Y., Li X.-M., Meng L.-H., Jiang W.-L., Xu G.-M., Huang C.-G., Wang B.-G., *J. Nat. Prod.*, **78**, 1294–1299 (2015).
- 42) Kajula M., Ward J. M., Turpeinen A., Tejesvi M. V., Hokkanen J., Tolonen A., Häkkinen H., Picart P., Ihalainen J., Sahl H.-G., Pirttilä A. M., Mattila S., *J. Nat. Prod.*, **79**, 685–690 (2016).
- 43) Capon R. J., Ratnayake R., Stewart M., Lacey E., Tennant S., Gill J. H., *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 123–129 (2005).
- 44) El-Beih A. A., Kawabata T., Koimaru K., Ohta T., Tsukamoto S., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1097–1098 (2007).
- 45) Chung Y.-M., Wei C.-K., Chuang D.-W., El-Shazly M., Hsieh C.-T., Asai T., Oshima Y., Hsieh T.-J., Hwang T.-L., Wu Y.-C., Chang F.-R., *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 3866–3872

- (2013).
- 46) Henne P., Thiericke R., Grabley S., Hutter K., Jurkiewicz E., Zeeck A., *Liebigs Ann. Chem.*, **5**, 565–571 (1993).
- 47) Hamasaki T., Nagayama K., Hatsuda Y., *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 37–40 (1978).
- 48) Nakano H., Hara M., Meshiro T., Ando K., Saito Y., Morimoto S., Japan Patent Kokai, 1990–218686 (1990).
- 49) Yamazaki H., Yagi A., Akaishi M., Kirikoshi R., Takahashi O., Abe T., Chiba S., Takahashi K., Iwakura N., Namikoshi M., Uchida R., *Tetrahedron Lett.*, **59**, 1913–1915 (2018).