

海洋シアノバクテリア由来新規鎖状ペプチド hedoamide の構造と生物活性

(慶大理工¹・東大院医²) ○栗澤 尚瑛¹・岩崎 有紘¹・Ghulam Jeelani²・Yulia Rahmawati²・野崎 智義²・末永 聖武¹

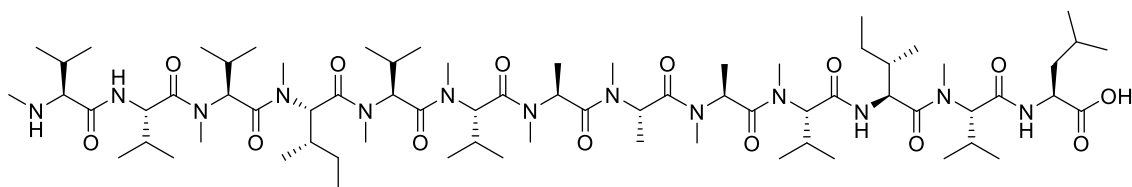
Structure and Bioactivity of Hedoamide, a New Linear Peptides from Marine Cyanobacteria (¹*Faculty of Science and Technology, Keio, University,* ²*Graduate School of Medicine, University of Tokyo*) ○Naoaki Kurisawa¹, Arihiro Iwasaki¹, Ghulam Jeelani², Yulia Rahmawati², Tomoyoshi Nozaki², Kiyotake Suenaga¹

We isolated a new linear peptide hedoamide (**1**) from unidentified marine cyanobacteria collected at Hedo cape, Okinawa. Hedoamide (**1**) was an extremely *N*-methylated tridecapeptide composed entirely of aliphatic amino acids including *N*-Me-Val and *N*-Me-Ala. It was difficult to determine the planar structure of **1** because of excessive signal overlap on 2D NMR analysis. Therefore, the planar structure of **1** was determined by acid hydrolysis under mild conditions, the following structural analysis of each of the resulting fragments, and combined with MS/MS analysis of the natural product. The absolute configurations were determined by further hydrolyzing the fragments and comparing the retention times of the standard samples and hydrolysates using chiral-phase HPLC. Hedoamide (**1**) showed potent growth inhibitory activity against *Plasmodium falciparum* (IC₅₀ 0.12 μM) and *Trypanosoma brucei rhodesiense* (IC₅₀ 0.12 μM), while that against normal human fibroblasts WI-38 cells (IC₅₀ 3.3 μM) was weak, this means about 30-fold selective toxicity.

Keywords : marine natural products, cyanobacteria, linear peptide, antimalarial activity, antitrypanosomal activity

沖縄県辺戸岬で採集した未同定海洋シアノバクテリアより、新規鎖状ペプチド hedoamide (**1**)を単離した。Hedoamide (**1**)は極めて高度に *N*-メチル化された鎖状トリデカペプチドであり、*N*-Me-Val や *N*-Me-Ala をはじめとする脂肪族アミノ酸のみで構成される。そのため、二次元 NMR を用いた解析ではシグナルの著しいオーバーラップにより平面構造を導くのが困難であった。

そこで、**1** を穏和な条件で酸加水分解し、得られた各フラグメントの構造解析と天然物の MS/MS 解析を組み合わせることでその平面構造を決定した。絶対立体配置については、得られたフラグメントをさらに加水分解し、各アミノ酸分解物について標品とキラルカラムの保持時間を比較することで決定した。Hedoamide (**1**)はマラリア原虫 *Plasmodium falciparum* (IC₅₀ 0.12 μM) およびトリパノソーマ原虫 *Trypanosoma brucei rhodesiense* (IC₅₀ 0.12 μM) に対し強い増殖阻害活性を示す一方で、ヒト正常線維芽細胞 WI-38 (IC₅₀ 3.3 μM) に対する増殖阻害活性は弱く、約 30 倍の選択毒性を示した。



Hedoamide (**1**)