



ナマコの成分と水虫

北川 勲*

§ 海洋生物成分研究の発端

米国におけるある統計では1967年の医薬の全処方のうち23.0%にあたる処方中に一種あるいはそれ以上の高等植物成分を含有しているという。そして、これに動物基源や抗生物質などの微生物基源のものを含めると、そのパーセンテージはさらに上昇し42.4%がいわゆる天然薬物を含む処方になるということである。この統計では4.5%にあたるビタミン剤は入れていないし、またこのパーセンテージは1962年の統計値とあまり変わっていないという。

しかしながら、このように医薬資源として直接あるいは間接に重要な役割を果たしている天然有機化合物は、二、三の例を除くとそのほとんどが陸上の植物や動物に由来している。一方、地球上の生物種の5分の4が水中もしくは水に関連して生活しているといわれ、海洋生物もその種類が豊富で、とくに海洋国のわが国にとって天然薬物資源開発の研究対象として、海洋生物の含有成分は大きな魅力をもっている。

これまで医薬品として実際に役立っている海洋生物由来の化合物は数えるほどしか例がない。釣餌に使われる環形動物イソメでハエが死ぬことからその有効成分 nereistoxin の化学構造がヒントとなり農業用殺虫剤 Cartap が開発されたり、回虫駆除薬マクリ（海人草）の有効成分 kainic acid が構造決定され実用化されたことなどがその代表的な例であろう。

海洋生物の含有成分研究のなかでこれまでのところ、天然物有機化学研究の立場からわれわれの興味を惹くのは海洋生物の毒成分の研究である。中でも特にふぐ毒 tetrodotoxin の構造解明とその全合成は画期的なものといわれている。

tetrodotoxin はふぐの美味に時としてその猛毒をもって悲劇をもたらす元凶で、勿論、医薬にはならないが、顕著で特異な神経毒として生理学研究上、非常に有用な薬理学的試薬の役割を果たし注目されている。この他にも Alaskan butter clam の産生する神経毒 saxitoxin、駿河湾のバイ貝中毒成分 surugatoxin がアトロピン様作用をもつ等々、いくつかの海洋生物の毒成分が構造解明され、化学構造と生物活性相関から興味深い問題を提示している。

海洋生物が生産する二次代謝成分研究のこのような現状に、将来の人類の食糧問題もからんで特に米国では、“Food and Drugs from the Sea” の動きが活発でその分野のシンポジウムも盛んにおこなわれている。わが国ではまだこれに類する動向は見られないが、赤潮の毒成分が養殖漁業に深刻な打撃を与え大きな社会問題となっている。

われわれの研究室ではこれまで薬用および有用植物成分研究の一環としてテルペノイドおよびその配糖体の化学的研究に取り組んできた。その中で今後の進展を望みつつ数年前から海洋生物成分にも興味をもち、まずナマコのトリテルペノイド配糖体成分の研究をとりあげた。

§ マナマコの抗真菌性配糖体

マナマコ *Stichopus japonicus* Selenka は本邦各地の浅海に棲息し、その体色から便宜的に通常アカナマコおよびアオナマコの2種に大別されており、そのままあるいはイリコやコノワタとして食用に供されていることは周知の通りである。薬用としては中国の清代（17世紀）の薬物書本草綱目拾遺に「海參」の名で収載され、「薬用人参」と同様に体力低下時の補剤として内服するほか、金創や悪性の腫物に外用すると記載されている。また日本内科全書第2巻別録にはナマコが皮膚病治療の民間薬の一つに

* 北川 勲 (Isao KITAGAWA), 大阪大学薬学部, 生薬学教室助教授, 薬学博士, 専攻: 天然物化学

あげられている。

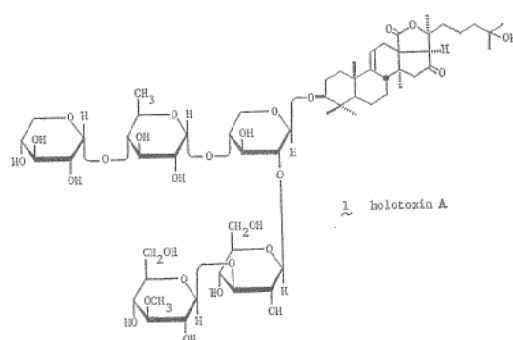
1968年大阪の島田恵年氏は Science 誌上, マナマコから結晶性の配糖体 holotoxin を抽出分離し, それが種々の真菌類に対して顕著な生育阻止作用を示すことを報告した。一方, ソ連の Elyakov からも同じ頃 マナマコからトリテルペン配糖体の単離を報告しており, 後に米国の Scheuer はその海洋無脊椎動物の毒成分に関する綜説の中で両化合物は同一物質であろうと指摘している。

われわれは上述のようにテルペノイド配糖体研究の一環としてまず holotoxin の化学構造解明にとりかかった。なにしろ動物成分の抽出分離の経験はあまりなかったので, holotoxin の抽出分離の方法を確立するには苦勞し, かなりの月日を費したが, 大学院生の菅原民雄君 (現在シオノギ製薬研究所勤務) の精緻で忍耐強い努力により漸く新鮮マナマコ55kgから holotoxin 分画 120mg を得ることが出来た。これをさらに最近広く用いられるようになった液滴向流クロマトグラフィーで分離精製し, holotoxin A (10mg), holotoxin B (5 mg) および holotoxin C (trace) をそれぞれ純粋に得ることに成功した。この結果これまで holotoxin といわれていた配糖体は A B C 三種の混合物であることが判明した。マナマコ中の holotoxin の含量は 8月にピークを示すことが知られているが, われわれが中央市場から購入したのは 3月で比較的含量の低い時期であったとはいえ, holotoxin の新鮮マナマコ中の含量はかなり低いものである。

純粋にとり出された主配糖体 holotoxin A は融点 248~252° の白色結晶のサポニンである。サポニン (saponin) というのは水と振盪すれば持続性の泡を生ずる化合物群の総称でラテン語の石鹼 (sapo) にその名を由来しているが, 化学的にはトリテルペノイドおよびステロイドのオリゴ糖配糖体に分類される。これまでは魚毒作用, 溶血作用やコレステロールと難溶性の沈澱を生ずるなど医薬品としてはあまり好ましくない性質のみが知られてきたが, 最近の化学的研究と並行した種々の生物試験の結果, たとえば薬用人参や重要な漢薬柴胡の主有効成分は

それぞれに含有されているトリテルペノイド系サポニンであることが明らかにされるなど, 少しずつ有用な生物活性が解明されつつある。この他にも祛痰薬として用いられるセネガ根, キキョウ根やサクラソウ根の主成分はトリテルペノイド系サポニンであるし, また語源の示す通りその界面活性作用から洗滌剤として用いられたことのある植物 (キラヤ皮やサイカチの莢など) の主成分もサポニンである。一方, ステロイド系サポニンとしてはメキシコ産ヤマノイモから得られる dioscin が世界中のステロイド医薬品の合成原料になっていることはよく知られている。

さて holotoxin A はトリテルペノイド系化合物をアグリコンとするオリゴ糖配糖体であるので種々の酵素や鉍酸による部分加水分解および完全加水分解, アセトリシス, holotoxin A およびそれら諸反応生成物の完全メチル化物とそのメタノリシス生成物の解析, それに種々の物理化学的機器分析のデータを詳細に検討した結果, holotoxin A の化学構造を 1 式の如く決定することが出来た。さらに同様の検討から holotoxin B は holotoxin A の末端 xylose にもう一個の glucose が β 結合したものであり, holotoxin C もやはり同系統の配糖体であることが判明した。



holotoxin A は 1 式で明らかなように, 2 個の xylose とそれぞれ 1 個ずつの quinovose, 3-O-methylglucose および glucose の 5 個の糖からなるオリゴ糖部分を有しているが, そのうち末端 xylose および quinovose の 2 個の D 系列糖が α 結合しているラノスタン系トリテルペノイドのサポニンで, これまでに知られている植物由来のサポニンに比しかなり特徴的な

糖鎖構造を有している。

holotoxin A, B, および C の抗病原微生物活性を調べてみると、水虫の病原菌白癬菌 (*Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*) に対して顕著な効力を示すほか真菌のみならずカンジダ症の病原酵母 (*Candida albicans*, *C. utilis*) やトリコモナス症の原虫 (*Trichomonas vaginalis*) に対しても有効であることが判明した。

§ 今後への期待

holotoxin 類のこれらの抗病原微生物活性は通常の植物由来のサポニンにはみられないことから、holotoxin 類の化学構造と生物活性相関に興味をもたれる。しかしながら、天然マナマコからの収量は非常に低く、その直接の大量実用化は困難なのでわれわれは現在、構造活性相関の見地から合成的研究をおこなっている。

holotoxin 類が得られたマナマコは動物分類上棘皮動物のナマコ類 *Holothuroidea* に属している。棘皮動物にはこの他にウミユリ類 *Crinoidea*, ウニ類 *Echinoidea*, クモヒトデ類 *Ophiuroidea*, およびヒトデ類 *Asteroidea* の四綱が属しており、全体で約6000種が知られ、そのうち約80種が有毒あるいは有毒物を分泌するといわれている。その中でナマコ類およびヒトデ類の二綱にはサポニンを含有する種が多く知られ棘皮動物中特異な存在である。

例えば、ナマコ類では holotoxin を含有す

るものに上述のマナマコの他に *Stichopus chloronotus*, *Holothuria pervicax*, *H. monacaria*, *H. leucospilota*, *Cucumaria frondosa* var. *japonica* などが知られているが、食用にはならないニセクロナマコ *H. vagavunda* の他テツイロナマコ *H. moebi*, フジナマコ *H. monacaria* や *Actinopyga agassizi* 等はまた別のサポニン holothurin を含有することが知られている。holothurin には holotoxin のような抗病原微生物活性がないと云われているが、その化学構造は明らかにされていない。holothurin はニセクロナマコ等の Cuvier 氏腺という特殊な分泌腺に特に多く含有され、ナマコがサメなどの大型魚に襲われた際、腺ごと体外に排出して逃走(?)し、サメなどもそれを大へん嫌うということは holothurin の防禦的役割とも想像され、自然の妙味と思われ興味深い。

もう一つのサポニンを含有する綱ヒトデ類に属するオニヒトデはサンゴの天敵としてひと頃新聞紙上を賑わしたが、その含有成分の研究がわれわれの研究室も含めて各地で盛んに行われている。

以上は海洋生物成分研究のほんの一端にすぎないが、今後この方面の研究がますます盛んに行われて人類の福祉に貢献することをねがうものである。