

# 海洋生物から医薬リード化合物を探す



研究ノート

小林 資正\*, 北川 勲

## Pharmacochemical Investigation of Marine Natural Products

**Key Words** : Marine Natural Products ; Marine Sponge ; Anti-tumor

### 1. はじめに

地球全表面の7割以上を占めている海洋は、新しいタンパク質源やエネルギー資源供給の面から、あるいは海洋空間の利用や環境の保全などの観点から、私達人類の存続に極めて重要な鍵を握っている。そして、50万種にも及ぶ豊富な種類の海洋生物が産生する生物活性物質には、新しい医薬素材開発のリード化合物として、大きな期待が寄せられている。

海に生息する動物は、地球上の全動物種の80%に及んでいる。これらの生物は、海水中という特異な環境に適応して生きるため、その進化の過程で陸上生物とは異なった代謝系、あるいは生体防御系を発展させてきたと考えられる。その結果、海洋生物が代謝し生産する物質には、陸上生物由来の天然物質には見られない様な、新規で多彩な化学構造と様々な生物活性の発現が期待される。

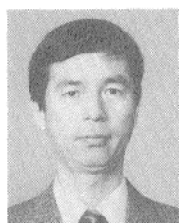
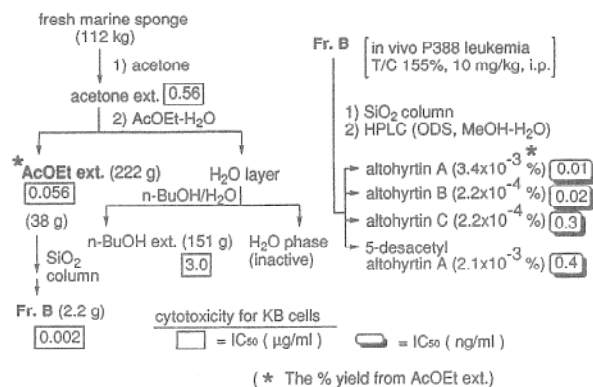
しかしこれまでのところ、海洋生物について薬用としての伝承が少ないこともあって、海洋生物由来の医薬品の数は少ない。虫下だし薬の海人草(マクリ)から発見された回虫駆除成分カイニン酸や、食用にもなるマナモコから発見され、水虫の治療薬として実用化されている抗

白癬菌成分ホロトキシンの他、カリブ海のスポンジから見出された異常ヌクレオシドが、後の抗ウイルス薬Ara-Aと抗腫瘍薬Ara-Cの開発へと発展したことや、環形動物イソメの毒から農業用殺虫剤が開発されたことなど、その例は数えるほどである。しかし、スクーバダイビングの普及などによる海洋生物採取方法の進歩や、海洋生物成分の研究方法の目覚ましい進歩発展などに伴って、様々な海洋生物から多彩な化学構造の生物活性物質が続々と発見されている<sup>1-5)</sup>。

私達の研究室においても、1970年代のはじめ頃から沖縄サンゴ礁域に生息する八放サンゴや海綿類から得られる新しい生物活性物質の探索研究を続けている<sup>6)</sup>。以下に最近の例を紹介したい。

### 2. 海綿 *Hyrtios altum* 由来の強力な抗腫瘍性マクロリド althoyrtin 類<sup>7)</sup>

沖縄県新城島のサンゴ礁で採集した海綿 *Hyrtios altum* のアセトン抽出エキスが、培養腫瘍



\*Motomasa KOBAYASHI  
1951年7月8日生  
昭和49年大阪大学・薬学部・製薬化学科卒業  
現在、大阪大学薬学部生薬学講座、助教授、薬学博士、天然物化学  
TEL 06-877-5111 (ext. 6142)

図1 Althoyrtin 類の単離

細胞 (KB, L1210) に対して強い生育阻害活性を示した。そこで、細胞毒性試験の結果を指標にして図 1 に示すように分画精製し、4 種の新規マクロリド althoyrtin A(1), althoyrtin B(2), althoyrtin C(3), および 5-desacetyl-althoyrtin A(4) を単離した。Althoyrtin 類は、100 kg の海綿からの収量が 0.5-5 mg の超微量活性成分であるが、著しく強い細胞毒性活性 (KB cell に対して IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.01, 0.02, 0.4, 0.3 ng/ml) を示す。

主マクロリドの althoyrtin A(1) と 5-desacetylalthoyrtin A(4) の平面構造は、種々の溶媒中での <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HMQC, HOHAHA, HMBC 等の各種二次元 NMR スペクトルの詳細な解析の他、CD<sub>3</sub>OD 中での <sup>13</sup>C NMR スペクトルにおいて、水酸基が結合した炭素の chemical shift が、CD<sub>3</sub>OH 中でのスペクトルと比較して、重水素効果によって、シフトして観測されることから、水酸基の結合位置を明らかにすること、などにより決定した。さらに副マクロリド成分の althoyrtin B および C については、それぞれの <sup>1</sup>H NMR の詳細な比較検討により、1 の 50 位 C1 が Br に置換された 2 および 50 位脱 C1 体の 3 式で表わされることが明らかになった。

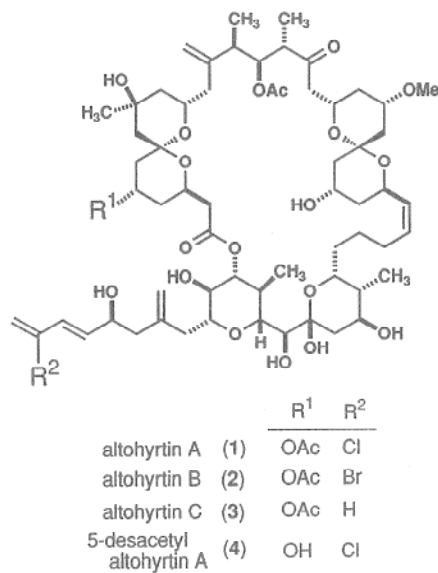


図 2

さらに、althoyrtin 類の絶対立体構造を明らかにするため、まず、althoyrtin A(1) および

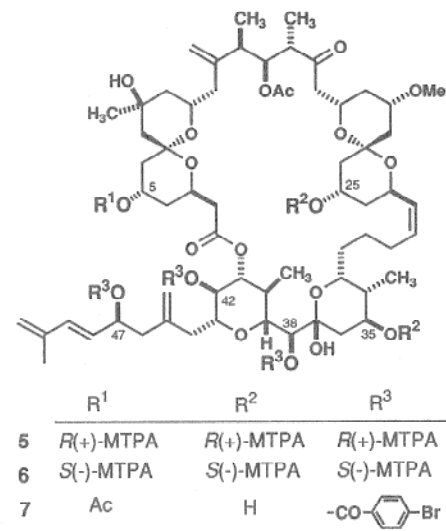


図 3

5-desacetylalthoyrtin A(4) の NOESY スペクトルを詳細に検討し、AB, CD, E, F 環部分の構造および AB 環と 14, 15, 16 位との相対立体配置を明らかにした。

つぎに、4 を DCC, DMAP 存在下、R(+)- および S(-)-MTPA acid と処理して hexa MTPA ester 5 および 6 を合成し、それぞれの <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HOHAHA, HMQC スペクトルを詳細に解析することにより、ともに 5, 25, 35, 38, 42, 47-O-hexaMTPA ester であることが明らかになった。各々の <sup>1</sup>H シグナルが帰属されたので新 Mosher 法<sup>8)</sup> を適用し、各水酸基の絶対配置 (5S, 25S, 35S, 38S, 42R, 47S) が推定された。(図 4) ここで、興味深いことに C<sub>38</sub> 位 MTPA が C<sub>35</sub> および C<sub>42</sub> 位 MTPA と逆の方向に寄与しているため、56-H<sub>3</sub> と 40-H に大きなシフトが観測された他、15-H, 16-H, 18-H<sub>2</sub> と 54-H<sub>3</sub> が C<sub>25</sub> 位 MTPA の後方に位置しているため、逆のシフトが観測されている。また、1 の 38, 42, 47-tri-*p*-bromobenzoate 7 を合成して、これに円二色性 allyl benzoate 則を適用し、47 位の絶対立体配置を確認した。

以上の結果を総合して、althoyrtin 類の絶対立体構造が決定された。現在、シミュレーションアニーリングによるコンピュータ解析により、althoyrtin 類のコンホメーション解析を進めている。

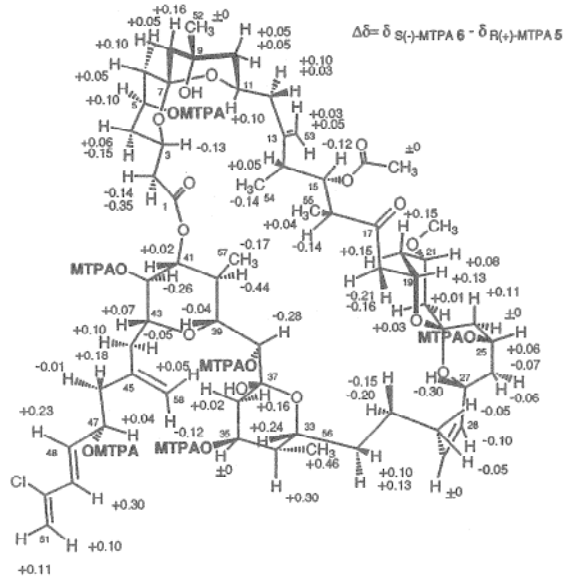


図4 化合物5および6にたいする新 Mosher 法の適用

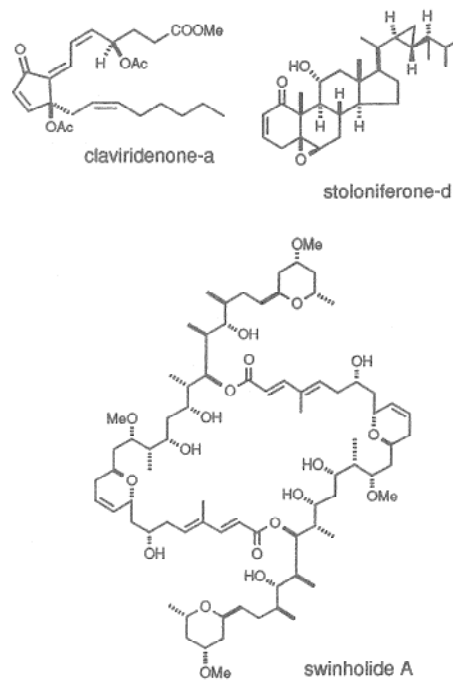


図 5

### 3. 「真の生産者は何か」

近年、サンゴ礁域に生息する八放サンゴや海綿類から、特異な化学構造を有する種々の生物活性物質が次々に見出されている。一方、これらのサンゴ礁生物にはそれぞれ固有の共生藻や微生物の存在が知られ、ある種海綿類は、種々の生物が共存する生物集合体 (miniatured conglomerate) とも見なされるほどである。それで、得られた生物活性物質の「真の生産者」は何かという点に強い関心が寄せられている。この点に関連して、私達のこれまでの研究においても、以下の例1-3)のような知見を得ている<sup>6)</sup>。

1) ほぼ同じサンゴ礁域で同一の時期に採集した根生目八放サンゴ *Clavularia koellikeri* について、採集年度による成分組成の変化を4年間にわたり比較検討した結果、テルペノイド成分の含有比が年度によって著しい差異がある。

2) 以前、根生目八放サンゴ *Clavularia viridis* から、抗腫瘍性 *ent*-プロスタノイド claviridenone 類 (=clavulone類) とそれらの  $\omega$ -アセトキシル体を分離するとともに、4種の細胞毒性ステロイド stoloniferone-a~d を分離している。この八放サンゴの触手に集中して存在する共生藻には、claviridenone 類が多く含有されているが、stoloniferone 類は含

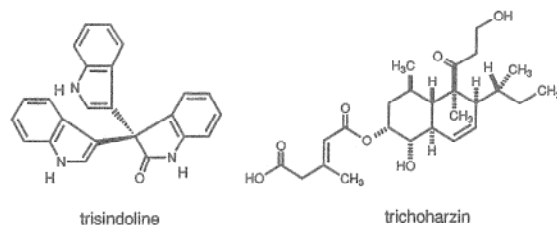


図 6

有されていない。

3) 海綿 *Theonella swinhoei* から単離された顕著な細胞毒性を示すマクロリド swinholid A は、先にハワイ・オアフ島の密林で採集された陸生の藍藻 *Scytonema pseudohofmanni* から得られているマクロリド scytophycin 類に非常に近縁の化学構造を有している。この海綿組織中には、多量の藍藻が生息している。

### 4. 海綿から分離した海洋微生物の代謝産物

現在、私達は以下のように海洋生物由来の微生物の物質生産についても検討を進めている。鹿児島県奄美大島で採集した海綿 *Mycale cecilia* から分離した不完全菌 *Trichoderma harzianum* の代謝産物を検討し、海水培地で培養した場合にのみ産生される新規ポリケチド trichoharzin を得、その全化学構造を明らかにした。また、

前述の海綿 *Hyrtios altum* から altohyrtin 類産生能を有する微生物を検索する過程で、分離した細菌 *Vibrio* sp. の培養液から抗菌活性物質 trisindoline を得、その化学構造を明らかにした。

### 5. おわりに

これまでにも、海洋生物から特異な化学構造を有し、著しい生物活性を示す海洋天然物質が数多く見出され、医薬品としての実用化が待たれているものもある。一方、それらの活性物質はきわめて微量成分であることが多く、現時点では実用化への道の厳しいものが多い。従って、これらの生物活性物質をリード化合物として、今後一層の合成化学研究が展開され、新しい医薬品の開発されることが望まれる。また一方では、豊富な種類の海洋生物の成分についての検討はまだこれからというのが実状で、今後さらに広範に、かつ活発に新しい生物活性物質の探索が進められる必要がある。

### 参考文献

1) ファルマシア：特集「海洋天然物」，1989

年7月号

- 2) 北川 勲編，「海洋天然物化学-新しい生物活性物質をもとめて」，化学増刊，111号，化学同人，1987
- 3) 安元 健編，「化学で探る海洋生物の謎」，化学増刊，121号，化学同人，1992
- 4) 北川 勲，伏谷伸宏編，「海洋生物のケミカルシグナル」，講談社サイエンティフィク，1989
- 5) 北川 勲，小林資正，癌と化学療法，16，1(1989)：17，322(1990)
- 6) 北川 勲，薬誌，108，389(1988)：112，1(1992)
- 7) a) M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, K. Kawazoe, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa. *Tetrahedron Lett.*, 34, 2795 (1993)； b) M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 989(1993)； c) M. Kobayashi, S. Aoki, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, in press.
- 8) 楠見武徳，有合化誌，51. 462(1993)。

