

## 不安定なモノが面白い

東京大学大学院薬学系研究科

脇本敏幸

20世紀後半に発見された画期的な生理活性物質の1つとしてプロスタグランジン類があげられる。強力な生理活性を示す生体関連物質が非常に不安定な物性をあわせ持つが故に、その探索は周辺分野の参画とともに、多大な労力と月日を費やすことで成し遂げられた。その探索過程には適切な分離・精製技術や活性評価技術のみならず、E. J. Corey らによる合成研究が不可欠であった点も興味深い。<sup>1)</sup>

時は過ぎ、21世紀に入り、天然物は有機合成によって供給される人工的な合成化合物との対比によって語られる傾向が強くなった。何千何万という化合物を一夜にして評価ができるハイスループットスクリーニング技術の確立とともに多様な化合物群を迅速に供給する技術が求められ、コンビナトリアル合成がその要求に応える方法論として登場した。その一方で、天然物がそのような最先端技術に不向きなことは明らかだった。

毎年の天然物談話会、天然有機化合物討論会において新規の天然物に出会うことが学生時代からの楽しみだったが、近年はモノ取りの報告が少なくなってきた感がある。しかしこれまで見出された天然物は自然界の多様性の一部を垣間見たにすぎないと思っている。新しいモノってどこにあるのだろうか？

実際にモノ取りをやっているとあることに気がつく。ある明確な生物活性を示す探索源があったとしても、その分離・精製を進めると活性が失われ、結局活性物質を見出すことが出来ないケースが結構あることに気づく。通常、このような研究事例はモノ取りにおける失敗と位置づけられ、公表されることはあまりない。

活性が失われる要因はいくつか考えられる。

- 1, 活性成分が単離過程で分解した場合
- 2, 活性成分が複数存在する場合
- 3, 分離操作が不適切であった場合
- 4, 評価系が不適切であった場合

特に1の場合は活性成分を単離することが難しいことが予想される。一体世の中にどれほど単離できないモノがあるのだろうか？単離できないモノがあるんだったら、まだまだ新しい化合物があるということ！？

従来、天然物からは安定な分子が数多く見出されてきた。これは単離精製操作や生物活性評価法が不安定なモノに不向きであることに起因する。天然に不安定な分子が存在しないことを意味することではないと思う。通常、合成過程の精製においては、天然の抽出物に比較して混在する化合物数が少ない上に、精製すべき化合物が推定できる場合が多く、特定の化合物の物性に適した精製方法が採用される。そのため比較的不安定で反応性の高い分子でも単離が可能である。一方で天然物の場合様々な分子が混在する状態かつどのような化合物が精製対象かが分からないため、その精製方法は従来の実績のある一般的な方法に頼らざるを得ない。低分子化合物の単離精製において種々のクロマトグラフィ法が用いられるが、いずれの場合もエバポレーターによる濃縮が慣例として行われる。しかし濃縮乾固にすら耐えられない化合物も天然には存在する。一例として赤ワイン濃縮物を HP-20 によって分画したポリフェノール画分について ODS-HPLC によって分析した例を示す(図1)。濃縮乾固3日後には明らかな成分変化生じている。アントシアニン類の構造変化が主要因と考えられる。<sup>2)</sup>

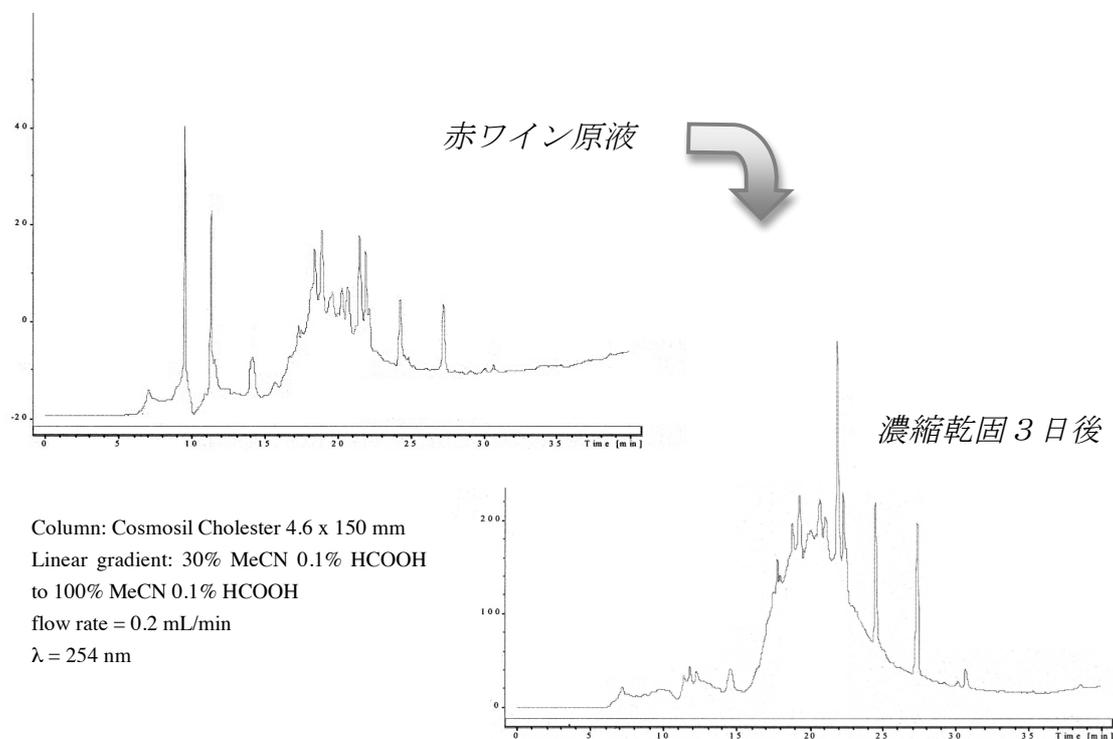
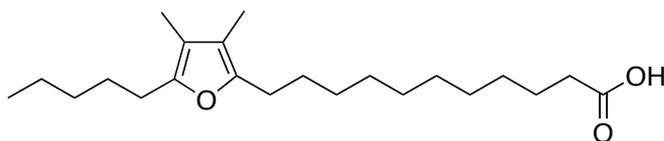
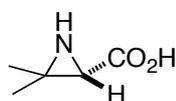


図1 赤ワインの濃縮乾固後の成分変化

濃縮や分離操作に耐えられないような不安定化合物を天然から見出すにはどうしたら良いのだろうか。筆者はそのような研究課題にこれまでに2つほど遭遇した。試行錯誤の結果、以下の2つの天然物が得られた。



### 1, ミドリイガイ中の抗炎症活性物質



### 2, スギヒラタケ中の細胞毒性物質

これら2つの天然物には特徴的な部分構造が認められる。ミドリイガイから得られた抗炎症活性物質はテトラアルキル置換のフラン環を有する。このフラン脂肪酸は1974年にGlassらによってカワカマスの仲間から見出され、すでに報告されていた。<sup>3)</sup> 天然に広く存在するにもかかわらず、微量成分であるために、その機能はほとんど明らかにされていない。唯一分かっていたことは電子豊富なフラン環が抗酸化活性を示すことであり、この物性が不安定性の要因になっている。

スギヒラタケ中の細胞毒性物質には特徴的なアジリジン環にジェミナルジメチル基とカルボン酸が置換しており、求核置換によって容易に開環しうる構造を有している。この化合物はキノコ中の存在を予め推定し、<sup>4)</sup> 合成標品を単離の指標に用いることで、天然から初めて見出された化合物であった。

このように比較的不安定な天然物は不安定さ故の反応性を有しており、その反応性が機能に結びついている可能性が高い。複雑で精緻な3次元構造によって標的分子への高い親和性を有する点が天然物の1つの特徴である一方で、Wortmanninのようにある程度の反応性を有し、分子自体の動的変換を伴い機能を示す化合物も天然には存在する。<sup>5)</sup>

本夜ゼミではこのような不安定な天然物を見出す過程を紹介するとともに、その意義について考えてみたいと思う。

尚、本研究は筆者が昨年度まで在職した静岡県立大学薬学部において実施されたものであり、ミドリイガイの研究については静岡県立大学名誉教授・辻邦郎先生をはじめ薬品資源学教室のスタッフであった糠谷東雄教授、石田均司講師の両先生にご指導頂きました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。スギヒラタケの研究に関しては静岡大学農学部・河岸洋和教授の発案でプロジェクトが始動し、静岡県立大学薬学部医薬品製造化学教室・菅敏幸教授のご指導のもと進められました。研究過程で参画して頂いた静岡県立大学薬学部医薬品製造化学教室・浅川倫宏助教には多大なる貢献をして頂きました。このような興味深い研究テーマに関われたことが幸運であったと感じるとともに、ご支援頂きました先生方に深く御礼申し上げます。赤ワイン研究に関してはサントリーホールディングス株式会社・諏訪芳秀博士のご支援を頂き、深く感謝いたします。

#### 参考文献

- 1) 池上四郎, 柴崎正勝. 短寿命生体物質. 動的天然物化学 (後藤俊夫編著). 講談社. P68, 1983 年.
- 2) 寺原典彦. アントシアニンの構造とその性質. アントシアニンの科学 (津田孝範, 須田郁夫, 津志田藤二郎編著). 建帛社. P9, 2009 年
- 3) Glass R. L.; Krick T. P.; Eckhardt A. E. *Lipids* **1974**, 9, 1004-1008, "New series of fatty acids in Northern Pike (*Esox lucius*)".
- 4) Kawaguchi, T.; Suzuki, T.; Kobayashi, Y.; Kodani, S.; Hirai, H.; Nagai, K.; Kawagishi, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 66, 504-507, "Unusual amino acid derivatives from the mushroom *Pleurocybella porrigens*".
- 5) Drahl, C.; Cravatt, B. F.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5788-5809, "Protein-Reactive Natural Products".