

事務局 不安定天然物の探索 使用欄

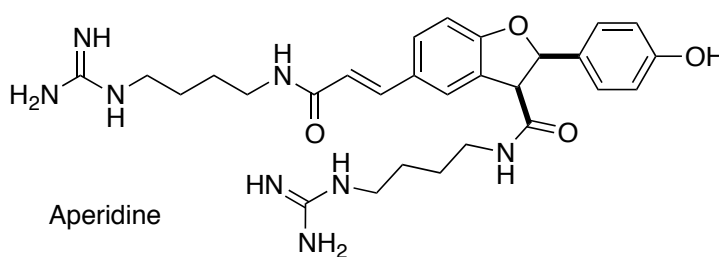
(東大院薬) 脇本 敏幸

【はじめに】

世界各地の民族の伝承や食文化やから見出された食物や生薬がもたらす疾病治癒、予防効果は祖先より培われてきた人類の財産である。その機能を科学的に立証することができれば、波及効果は大きい。しかし一方で、疫学的な裏付けがなされた現象であっても、その要因を物質レベルで明らかにする事は多くの場合容易ではない。天然物化学はこのような現象に物質レベルの糸口を提示する研究分野であり、これまで多くの生理活性物質を天然素材より見いだしてきた。新たな分離剤の開発なども相まって単離・精製技術はめざましく進歩し、単離可能な天然物の幅を広げてきた。しかし、数段階に渡る精製過程、各段階における活性試験、分離に用いる樹脂等、様々な工程と時間の制限があり、最終的に得られる物質はそれらの制限に耐える代謝産物である。そのため、未だ単離、精製困難な物質も天然には数多く存在すると考えている。特に困難なものは、揮発性成分や微量かつ不安定な成分であることが予想される。機能発現物質がそのような単離困難な物質であった場合、含有素材の機能を物質レベルで明らかにすることは非常に困難なことが予想される。本稿では、そのような不安定かつ生物活性を有するいくつかの化合物について紹介する。

【ビール中のムスカリン受容体結合活性物質】^{1,2)}

ビールは古来より世界各地で食前酒あるいは食中酒として親しまれているアルコール飲料である。近年、その摂取方法を裏付けるようにビールの

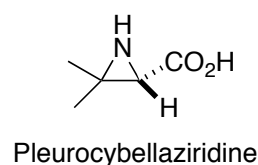


消化管運動促進作用が Pfeiffer らによって報告された。我々はムスカリン M₃ 受容体結合活性を指標として活性物質の探索を行った結果、二つのリグナンアミドの単離、構造決定に至った。一つは新規化合物であり、aperidine と命名した。もう一方は大麦由来のファイトアレキシシンとして報告されている hordatine A であった。両者は構造中にグアニジノ基を含む二つのアグマチン側鎖が縮合しており、二つの不斉炭素を含むジヒドロベンゾフラン環の立体化学が互いにジアステレオマーの関係にある。絶対立体配置の決定を行った結果、トランス体の hordatine A は (2S, 3S) 配置と決定したが、シス体

の aperidine は異性化機構からの考察により (2*R*, 3*S*) 配置と推定した。一般に天然に存在するジヒドロベンゾフラン環は熱力学的に安定なトランス体が優先して存在し、シス体の報告例は非常に少ない。そこで不斉ロジウム触媒を用いた C-H 挿入反応により、光学活性なジヒドロベンゾフラン環を構築することでシス体である aperidine の不斉全合成を達成し、絶対立体構造の確認を行った。両リグナンはムスカリン M₃ 受容体遮断作用に加えアドレナリン α₁ 受容体遮断作用を示したことから、種々類縁体を合成し、構造活性相関を明らかにした。

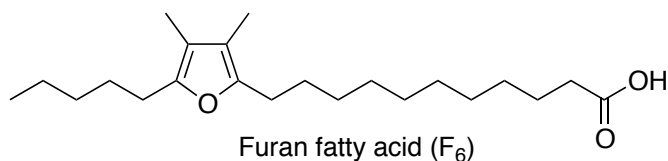
【スギヒラタケ中の毒性物質】³⁾

スギヒラタケは東北や北陸地方において長年食用として利用されてきたが、突如 2004 年に急性脳症による中毒が報告された。先行研究として静岡大学の河岸らはグリア細胞に対する細胞毒性物質の探索を行い、β-ヒドロキシバリン構造を有する複数の新規アミノ酸誘導体を単離した。その構造の類似性からアジリジン環を有する新規アミノ酸が共通の前駆体であり、キノコ中の存在が示唆されたが、不安定な性質故にその単離は困難であった。そこでセリンを出発原料として推定構造を有する化合物を合成し、スギヒラタケ抽出物からの探索を行った。しかし、最初に調製したメチルエステル体は安定性が十分でない上に揮発性であったため、その単離は困難であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィ-と最低限の濃縮操作を組み合わせることで、単離精製に成功し、スギヒラタケ中に推定アミノ酸が存在することを明らかにした。一方で、別途調製したジフェニルメチルエステル体はその立体的なかさ高さ故に非常に安定であった。そのためキノコ抽出物からも容易に精製可能であり、その旋光度より天然物の絶対立体構造を明らかにした。ジフェニルメチルエステル体より、接触還元によって調製したフリー体は再結晶によって精製し、オリゴデンドロサイトをを用いた細胞毒性試験を行った。その結果フリー体のみが毒性を示し、特異な形態変化を引き起こす事が明らかになった。本研究は不安定な天然物の探索方法として合成戦略に基づく手法の重要性を示している。



【ミドリイガイ中の抗炎症活性物質】⁴⁾

ニュージーランド近海に生息するミドリイガイは原住民であるマオリ族が長く常食してきたことが知られていた。彼らは滋養強壮作用を期待して摂取してきたが、後にミドリイガイがリウマチ等の関節炎に対する抗炎症作用を示す事が認めら



れた。その活性成分の同定はいくつかの研究グループによって進められてきたが、ミドリイガイの活性は水溶液中 3 時間で活性を失うほど不安定であったため、十分に明らかになっていなかった。そこでラットを用いた抗炎症活性を指標に有効成分の単離を進めたところ、活性成分は何らかの脂肪酸である可能性が浮上してきた。主に存在するオメガ 3 脂肪酸以外に不安定かつ活性を有する脂肪酸がミドリイガイに高濃度に存在していれば、魚油との活性の違いを説明できる。そこで活性成分の分析をさらに詳細に進めた。各種精製、分析方法を組み合わせ、活性成分の単離を試みたところ、ミドリイガイのオイルには 1 グラムあたりフラン脂肪酸が 5 ミリグラム程度含まれていた。この耳慣れない脂肪酸は 1970 年代にサケ科魚類より見出された脂肪酸あり、その後の研究において魚のみならずカエル、カメやオリーブオイルなどの植物オイルにも検出され、広く天然に存在する微量脂肪酸であることが分かっている。ミドリイガイ中の含量は他の含有生物よりも比較的高濃度であり、実際にラット関節炎モデルに対する経口投与による抗炎症活性を評価したところ、EPA よりも低濃度 (10 mg/kg) で炎症を抑えることが明らかになった。本研究によってフラン脂肪酸の抗炎症活性が初めて示された。

【まとめ】⁵⁾

以上のように、天然物の中でも不安定な性質を有する化合物に着目し、その探索研究を進めた結果、ビールやキノコ、海産オイル中の生物活性物質を明らかにした。これらの成果は天然物の幅広い物性を示唆するものである。近年の生合成研究の進展によって、生合成産物が必ずしも安定な化合物ではない事例も報告されている。今後、さらに不安定な生物活性物質が見出されることによって、動的な天然物の世界が広がる事が期待できる。

【謝辞】

本研究を遂行するにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 阿部郁朗教授、静岡県立大学薬学部 菅敏幸教授、辻邦郎教授および糠谷東雄教授に厚く御礼申し上げます。また、スギヒラタケの研究において多大なるご協力を賜りました静岡大学農学部河岸洋和教授、山梨大学医学部長井薫准教授に感謝申し上げます。

【参考文献】

1) T. Wakimoto, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 5905-5908 (2009). 2) T. Wakimoto, *et al.*, *Org. Lett.* **13**, 2789-2791 (2011). 3) T. Wakimoto, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 1168-1170 (2011). 4) T. Wakimoto, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 17533-17537 (2011). 5) T. Wakimoto, I. Abe, *MedChemComm*, **3**, in press (2012).