

研究プロジェクトタイトル “海洋生物の医薬資源開発－医薬を指向した海洋生物の有用物質の探索”

代表者 釜野徳明

メンバー (学内) 釜野徳明、速水 格、日野晶也、小笠原 強、関 邦博、服部明彦、小竹文乃、南達信代
(学外) 西川輝昭 (名古屋大学人間情報研究科)、竹内一郎 (東京大学海洋研究所)、橋本 惇 (海洋科学技術センター)、三浦知之 (鹿児島大学水産学部)、木津治久 (北陸大薬学部)、姚 新生 (瀋陽薬科大学、中国)、小宮山寛機 (北里研究所)、戸澤満智子(慈恵医大)、川村将弘 (慈恵医大)、張 恵平 (理化学研究所)

研究の概要

海洋生物はその種 100 万といわれ、地上における最も未知な世界である。本年度も、この海洋生物から、医薬資源となりうる有用な生理活性物質を発見し、構造を明らかにし、生理活性を検討することを目的として研究を行った。

本年採集した生物は、38 件 31 種であり、今までに 227 件を採集した。採集生物のリストを最後に示した。バイオアッセイを目じるしに、今まで、海草、クダウミヒドラ、スポンジ、エボヤ、ユーレイボヤ、イソギンチャク、群体ボヤ、オオワレカラ、等につき有用成分の探索を行った。特に、付着生物コケムシ(Bryzoa)類の各種の成分に注目し、各地で採取したフサコケムシ *Bugula neritina*、ホソフサコケムシ *Tricellaria occidentalis* およびアメリカのフロリダ産コケムシ *Amathia convoluta* の活性成分を検討し、有益な知見を得た。さらに、本年度から淡水産のコケムシの一種であるオオマリコケムシをつくば市の沼で採取し、活性成分の探索を開始した。淡水産コケムシについての成分研究はまだ未知であり本研究室が最初である。(以上研究の成果の項を参照のこと)。

12月14日(土)には、本学平塚キャンパスにおいて、昨年を引き続いて「第2回海洋生物科学の基礎と応用(最近の進歩)シンポジウム」を開催した。海洋生物の基礎と応用研究にたづさわる最前線の各研究者の発表と講演を通し、相互の理解と現状を把握し、協力して大きな夢へ向かっての議論が出来たことは一般への啓蒙に加えて大きな成果であった。シンポジウムには基礎部門の代表者として日野昌也および小笠原 強両教授の協力を得ている。演者とシンポジウムのタイトルを後述する。このような基礎と応用を一同に会したシンポジウムは意義があり今後もさらに続ける予定である。ちなみに今回の参加者は 100 名であり、特に若手の研究者の参加が目立ち、討論も活発であった。

研究成果の概要

A. 海洋生物フサコケムシ Bryozoa 類を調査し、その中に含まれる有用な生理活性物質を発見することを目的に、研究を継続し、以下の成果と新しい知見を得た。

- (1) 日本沿岸のフサコケムシの調査を行い、特に沖縄県大宜村(塩屋湾)で大量(10kg)のフサコケムシを採集し、成分検索を開始した。
- (2) 中国の海南島でも同じく 10kg のフサコケムシを採集し、本研究室と中国と同時に成分検索を開始した。
- (3) 岩手県大槌湾および山田湾で数種のコケムシを発見、その中には、今まで採集しなかったナギサコケムシ、ヒロフサコケムシ、和名のない *Hippodiplosia insculpta* (Hinclca)等が含まれている。中でもホソフサコケムシおよびウデコブコケムシを大量に採集した。
- (4) 沖縄産、普島産および中国産のフサコケムシについては、それぞれ成分の分離を行い、すでに一部抗腫瘍性成分の Bryostatin 類の存在を確認した。
- (5) 米国フロリダ産フサコケムシの詳細な成分研究から、新たに Bryostatin 10 の 23 位異性体である Bryostatin 18 と $\Delta^{19(20)}$ -Bryostatin 10(Bryostatin 16)およびこの化合物の 23 位異性体である Bryostatin 17 の三種を単離し、構造を決定した。いずれも、白血病細胞 P388 に対して強い活性(IC_{50} 値は $10^{-2} \sim 10^{-3} \mu\text{g/ml}$ のレベル)を示し、将来の開発に期待がもてる。¹⁾(Fig.1)

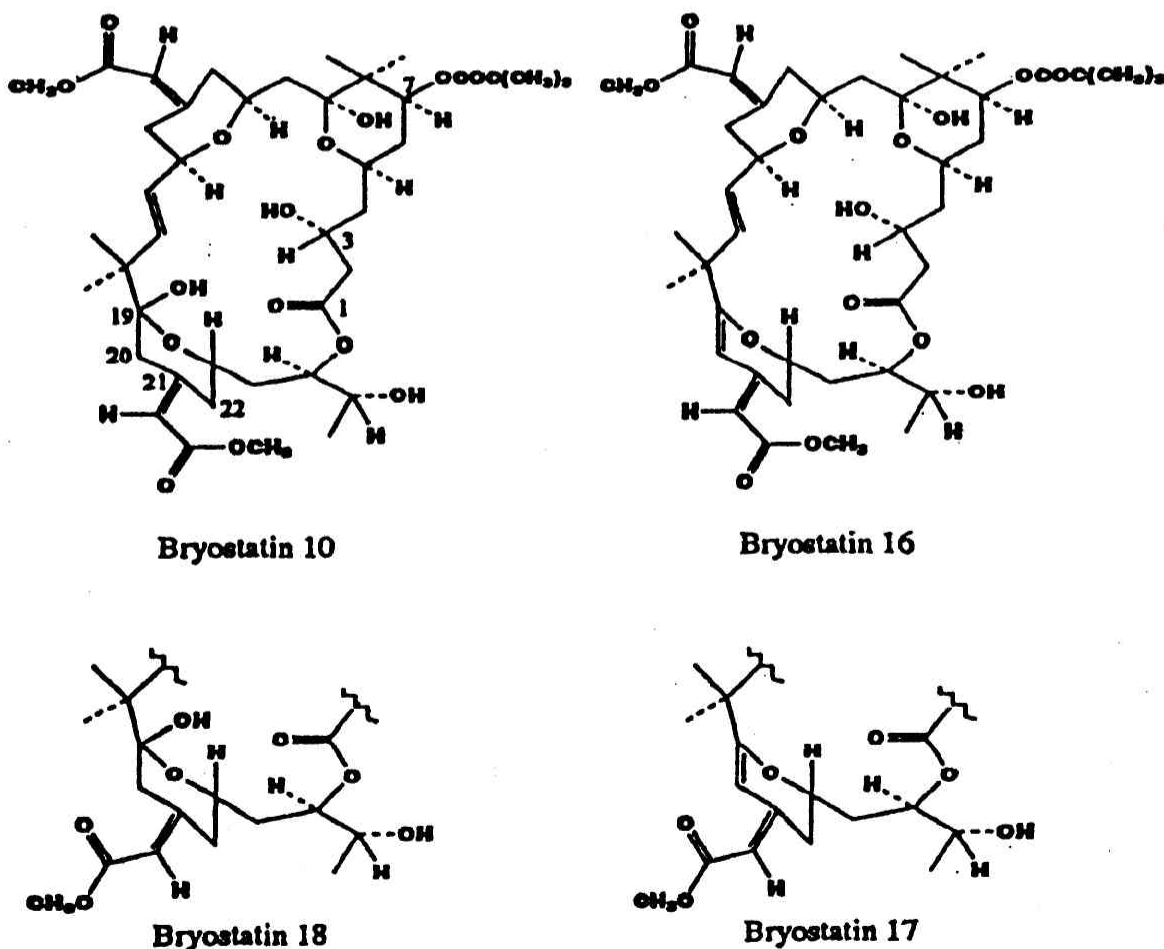


Fig. 1

の種分化を考察たものであった。すなわち、①陸奥湾内のマボヤ3型間においてはA型がB型とつながり、それにC型がつながっており、②マボヤ各集団間の系統樹を確立し、③今まで同種とされていたイガボヤ類のリッテルボヤ型とイガボヤ型の間に明らかな違いを見出すなどの新しい知見を報告した。

三番目は、東大海洋研・大槌海洋センターの竹内一郎博士による「第35次南極地域観測隊で実施された底棲動物に関する研究」(特にエンダービーランド沖の深海性甲殻動物について)と題した南極深海の生物調査報告であった。氏は、1993年から1994年にかけての第35次南極観測隊の一員として多大な貢献をされた。実際の観測の活躍と観測した生物の生態を一つ一つビデオを使って説明され、専門外の研究者にとってもすこぶる楽しいひとときとなった。特に①エンダービーランド沖の腐肉食性底棲動物群集の生態と、②深海性ヨコエビ *Eurythenes gryllus* の呼吸量とそのえらの微細構造、に関するビデオはすばらしいものであった。

四番目の演者は、アメリカの若手研究者:James C.Hunt 博士であり、丁度横須賀の海洋技術センター深海研究部へ博士研究員として来日され、良い機会となった。演題は、「The midwater fauna of Monterey Bay, California, and preliminary observations in Sagami Bay, Japan」であり、ビデオを使ってモンテリー湾の生物の生態を観察、珍しい生物の奇妙な動きを見せられ、息をのむ思いであった。普通には見られないビデオであり、前の南極のビデオとあわせ、すばらしい講演であった。

五番目は、本学、小笠原 強教授の「魚類の環境適応と塩類細胞の消長」と題した講演であり、前年に続いて氏の魚類の体液の浸透圧調節機構に関する研究の最新の成果を報告された。特に鰓の塩分代謝に着目し、塩類細胞の観察をウナギに加え、まだ未知であった淡水魚のメダカについて行っている。外界の変動に応じて塩類細胞が出現し、この細胞出現は、脳下垂体を除去したメダカにも見られた。さらに興味あることに、恐山湖の強酸適応性ウグイを淡水(中性)で飼育しても特異形状の塩類細胞が一般的な塩類細胞と代わり、これと反対にメダカを恐山水に適應させると特異形状の塩類細胞が見られると言う。このような細胞における環境適応性が、他の魚やあるいは生物にどれだけ見られるのか興味がそそられる問題であり、小笠原氏の努力により、このような神秘が明らかにされることを願っている。

つづく3つの講演は、より応用面の強い海洋天然物化学の講演であった。六番目の東北大学農学部 佐竹真幸博士の講演は「ナトリウムチャンネルに作用する海洋ポリエーテル化合物の精密構造解析」と題した、①食中毒シガテラの毒であるシガトキシンの絶対構造の決定(Fig.3)、②下痢性貝毒性分であるイエソトキシンの絶対構造の決定、および③神経性貝毒原因物質のプレベトキシン類縁体の構造決定、が報告された。これらの物質はポリエーテル化合物であり、構造決定には高度な核磁気共鳴スペクトルの解析が必要である。いずれも NOE 実験による情報により絶対構造を決定している。さらに、④プレベトキシン類縁体の Na チャンネルの活性化作用についても議論された。

七番目は、理研・抗生物質研の掛谷秀昭博士が「海底土壌由来のカビが生産する神経細胞分化誘導剤と細胞周期阻害剤」(崔 承彬,長田裕之氏と共著)と題した海洋微生物の産生

(6) 一方、米国フロリダ産の一種 *Amathia convoluta* から、新規アルカロイドとして、Lutamide C と Convolutamine F を単離し構造を決定した。この成果は、「日本化学会第 72 春季年会」(3 月 30 日)にて学会発表した²⁾。特に Lutamide C は、各種抗腫瘍細胞に対して有意な活性を示し、今後の成果が期待できる(Fig.2)。

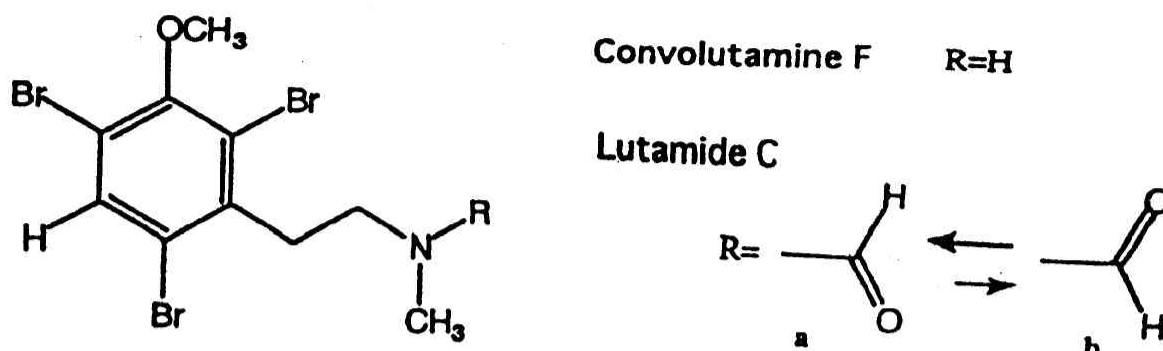


Fig. 2

(7) 浅虫産フサコケムシから得られた bryostatin 10 に関する論文を完成させた³⁾。

B. 相模湾のクダウミヒドラ *Tubularia sp.* から免疫抑制活性を有する 2 種のステロール A(cholesta-5,23E-diene-3(3,25-diol);*trans*-liagosterol) および B(cholesta-5,25(26)-diene-3 β , ξ 24-diol) を単離しその構造を明らかにした。さらに、関連した 5 種のステロールを含めたマイトゲンによるリンパ球幼若化抑制活性(IC₅₀)を検討し、ステロール A に hydrocortisone より強い活性を見出した⁴⁾。

論文他

- 1) George R. Pettit, Feng Gao, Peter M. Blumberg, Cherry L. Herald, John C. Coll, Yoshiaki Kamano, Nancy E. Lewin, Jean M. Schmitz, and Jean-Charles Chapuis, Antineoplastic Agents. 340. Isolation and Structural Elucidation of Bryostatin 16-18,; *J. Nat. Prod.*, 1996, 59, 286-289
- 2) 釜野徳明・平出初江・早川一郎・小竹文乃・張 恵平・木津治久, フロリダ産海洋コケムシ *Amathia convoluta* の新規アルカロイド Lutamide C と Convolutamine F の構造,; 日本化学会第 72 春季年会(1997), 講演 4PB016 要旨集 p.1421
- 3) Yoshiaki Kamano, Hui-Ping Zhang, Akiya Hino, Motoyuki Yoshida, George R. Pettit, Cherry L. Herald and Hideji Itokawa, An Improve Source of Bryostatin 10, *Bugula neritina* from the Gulf of Aomori, Japan,; *J. Nat. Prod.*, 1995, 58, 1868-1875.
- 4) 釜野徳明・五味和枝・張 恵平・日野昌也・西川輝昭・園部 徹・大村武雄, 相模湾のクダウミヒドラ *Tubularia sp.* から単離した免疫抑制活性ステロールの構造と活性,; 神奈川大学総合理学研究所年報'95(平成 8 年 3 月)pp.11-20

採集生物リスト

1996年(平成8年)に採集した生物のリストを示す。

識別KM-番号	種和名	学名ないし英名	採集地(月)	湿重量(kg)
190	ジデムナム	<i>Didemnum sp.</i>	A(8)	14.07
191	エボヤ	<i>Styia clava</i>	A(8)	24.96
192	ユーレイボヤ	<i>Ciona savignyi</i>	A(8)	11.69
193	スジキレボヤ	<i>Ascidia sydneiemis</i>	A(8)	12.39
194	マンジュウボヤ	<i>Aplidium pliciferum</i>	A(8)	2.11
195	ネンエキボヤ	<i>Diplosoma mitsukurii</i>	A(8)	1.12
196	スポンジ(海綿類)	a sponze	A(8)	2.41
197	イソギンチャク	an anthozoan	A(8)	0.85
198	イタボヤ	<i>Botrylloides violaceus</i>	A(8)	1.34
199	シロガヤ	<i>Aglaophenia whiteleggei</i>	A(8)	0.61
200	ウスイタボヤ	<i>Bothyllus schlasseri</i>	A(8)	0.07
201	ミスジジデムナム	<i>Trididemnum savignyi</i>	A(8)	0.28
202	ナギサフクロボヤ	<i>Molula tectiformis</i>	A(8)	0.34
203	アカクラゲ	<i>Chrysaora melanaster</i>	A(8)	2.97
204	ゴカイの仲間	a polychaete	A(8)	0.17
205	ウミシダ類	a comatulid	A(8)	0.025
206	シライトゴカイ?	<i>Filograna impleza</i>	A(8)	0.79
207	ヤギ類	a gorgonacean	A(8)	0.010
208	チゴケムシ	<i>Watersipora subovoidea</i>	A(8)	0.080
209	ホソフサコケムシ	<i>Tricellaria occidentalis</i>	A(8)	1.28
210	ウデコブコケムシ	<i>Celleoporina insculpta</i>	A(8)	0.005
211	ベニアミコケムシ	<i>Iodictyum axillae</i>	A(8)	0.505
212	ヒラハコケムシ	<i>Membranidora serrilamellc</i>	A(8)	0.018
213	ホソフサコケムシ	<i>Tricellaria occidentalis</i>	A(8)	0.200
214	ヒラハコケムシ	<i>Membranidora serrilamellc</i>	A(8)	0.010
215	コケムシ類	a bryozoan	A(8)	0.001
216	チゴケムシ	<i>Watersipora subovoidea</i>	A(8)	0.013
217	コケムシ(不明)	a bryozoan	A(8)	0.035
218	フサコケムシ	<i>Bugula neritina</i>	A(8)	1.09
219	ホソフサコケムシ	<i>Tricellaria occidentalis</i>	A(8)	0.050
220	ホソフサコケムシ	<i>Tricellaria occidentalis</i>	A(8)	2.145
221	ホソフサコケムシ(fresh)	<i>Tricellaria occidentalis</i>	A(8)	0.180
222	ナギサコケムシ	<i>Bugula californica</i>	A(8)	少量
223	ヒロフサコケムシ	<i>Bugula flabellata</i>	A(8)	少量
224	(和名なし)	<i>Hippodiplosia' insculpta</i>	A(8)	少量
225	オオマリコケムシ	<i>Pectinatella magnifica</i>	C(6)	13.2
226	フサコケムシ	<i>Bugula neritina</i>	D(9)	10.0
227	フサコケムシ	<i>Bugula neritina</i>	E('97,2)	10

A:岩手県大槌町,
C:つくば市(沼),

B:岩手県山田町,
D:沖縄県塩谷町,

E:中国海南島

シンポジウムの演者・演題および概要

第2回 海洋生物科学の基礎と応用 (最近の進歩) シンポジウム

日時：平成8年(1996)12月14日(土)

場所：神奈川大学 理学部 (平塚キャンパス) 61号館 251室

主催：神奈川大学 理学部 総合理学研究所

AM 10:00~12:00

あいさつ 寺本俊彦(神奈川大学理学部長) (20分)

1. 「海洋生物学研究の動向」 服部明彦 (神奈川大学理学部) (20分)

2. 「マボヤ属における種分化」 角田恒雄・日野昌也 (神奈川大学理学部) (30分)

3. 「第35次南極地域観測隊で行われた底棲生物に関する研究
—特に、エンダービーランド沖から採集された深海性甲殻類について—」
竹内一郎 (東京大学海洋研究所大槌臨海海洋センター) (50分)

PM 1:00~2:50

4. 「The midwater fauna of Monterey Bay, California, and preliminary observations in Sagami Bay, Japan」 James C. Hunt (海洋技術センター深海研究部) (60分)

5. 「魚類の環境適応と塩類細胞の消長」 小笠原 強 (神奈川大学理学部) (60分)

PM 3:10~4:45

6. 「ナトリウムチャンネルに作用する海洋ポリエーテル化合物の精密構造解析」
佐竹真幸 (東北大学農学部生理活性化学講座) (30分)

7. 「海底土壌由来のカビが生産する神経細胞分化誘導剤と細胞周期阻害剤」
掛谷秀昭・Cheng-Bin Cui・長田裕之 (理化学研究所抗生物質研究室) (30分)

8. 「海洋産抗癌性物質の最近の展開」 釜野徳明 (神奈川大学理学部) (35分)

PM5:00~約1時間半 懇親会

概要

各演題の順序を、最初に全体的な問題から基礎的な項目へ、最後に応用面の課題に導くよう配慮した。はじめに、寺本俊彦理学部長にあいさつを戴いた。その中でグローバルな海洋気候問題を話され、海洋生物研究の大切さを述べられたことで意味のあるスタートとなった。

最初の服部明彦教授は、「海洋生物学研究の動向」の中で、最も造詣の深い分野である”海洋の基礎生産と地球的炭素循環の研究”について、現状に立っての歴史的展望を述べられた。海洋植物プランクトンの光合成が、地球上の炭素循環に大きな役割を演じていることは疑いのないことであり、海洋の基礎生産推定は、光合成による酸素発生量の測定に基づいていることを説明された。特に近年になって、人工衛星によって短時間で広範囲な海域のデータが収集されるようになり、その精度も向上されつつあることが指摘された。

二番目の演者は、角田恒雄君(大学院博士課程)の「マボヤ属における種分化」(日野昌也教授指導)と題した発表であった。これは原索動物門マボヤ属を対象に、分子系統学的手法と、形態および生態学的手法を用いて自然史的な見地から系統関係を実験的に推定し、そ

の種分化を考察たものであった。すなわち、①陸奥湾内のマボヤ3型間においてはA型がB型とつながり、それにC型がつながっており、②マボヤ各集団間の系統樹を確立し、③今まで同種とされていたイガボヤ類のリッテルボヤ型とイガボヤ型の間に明らかな違いを見出すなどの新しい知見を報告した。

三番目は、東大海洋研・大槌海洋センターの竹内一郎博士による「第35次南極地域観測隊で実施された底棲動物に関する研究」(特にエンダービーランド沖の深海性甲殻動物について)と題した南極深海の生物調査報告であった。氏は、1993年から1994年にかけての第35次南極観測隊の一員として多大な貢献をされた。実際の観測の活躍と観測した生物の生態を一つ一つビデオを使って説明され、専門外の研究者にとってもすこぶる楽しいひとときとなった。特に①エンダービーランド沖の腐肉食性底棲動物群集の生態と②深海性ヨコエビ *Eurythenes gryllus* の呼吸量とそのえらの微個構造, に関するビデオはすばらしいものであった。

四番目の演者は、アメリカの若手研究者:James C.Hunt 博士であり、丁度横須賀の海洋技術センター深海研究部へ博士研究員として来日され、良い機会となった。演題は、「The midwater fauna of Monterey Bay, California, and preliminary observations in Sagami Bay, Japan」であり、ビデオを使ってモンテリー湾の生物の生態を観察、珍しい生物の奇妙な動きを見せられ、息をのむ思いであった。普通には見られないビデオであり、前の南極のビデオとあわせ、すばらしい講演であった。

五番目は、本学、小笠原 強教授の「魚類の環境適応と塩類細胞の消長」と題した講演であり、前年に続いて氏の魚類の体液の浸透圧調節機構に関する研究の最新の成果を報告された。特に鰓の塩分代謝に着目し、塩類細胞の観察をウナギに加え、まだ未知であった淡水魚のメダカについて行っている。外界の変動に応じて塩類細胞が出現し、この細胞出現は、脳下垂体を除去したメダカにも見られた。さらに興味あることに、恐山湖の強酸適応性ウグイを淡水(中性)で飼育しても特異形状の塩類細胞が一般的な塩類細胞と代わり、これと反対にメダカを恐山水に適應させると特異形状の塩類細胞が見られると言う。このような細胞における環境適応性が、他の魚やあるいは生物にどれだけ見られるのか興味がそそられる問題であり、小笠原氏の努力により、このような神秘が明らかにされることを願っている。

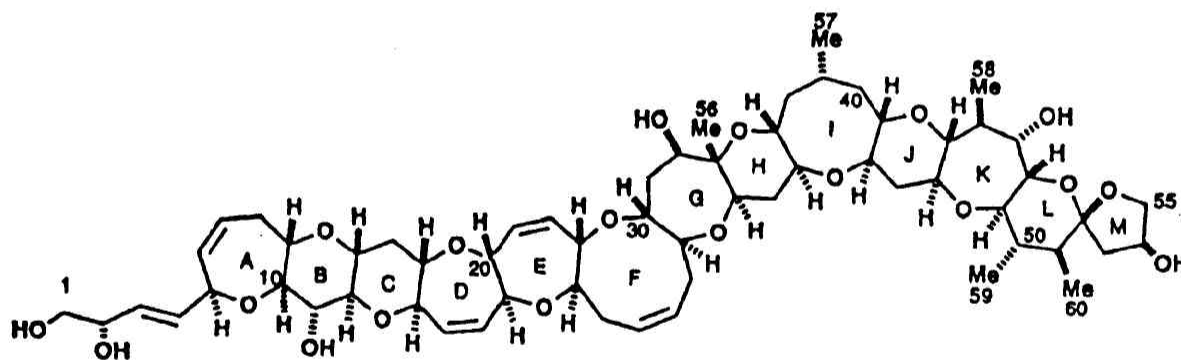
つづく3つの講演は、より応用面の強い海洋天然物化学の講演であった。六番目の東北大学農学部 佐竹真幸博士の講演は「ナトリウムチャンネルに作用する海洋ポリエーテル化合物の精密構造解析」と題した、①食中毒シガテラの毒であるシガトキシンの絶対構造の決定(Fig.3)、②下痢性貝毒性分であるイエソトキシンの絶対構造の決定、および③神経性貝毒原因物質のプレベトキシン類縁体の構造決定、が報告された。これらの物質はポリエーテル化合物であり、構造決定には高度な核磁気共鳴スペクトルの解析が必要である。いずれも NOE 実験による情報により絶対構造を決定している。さらに、④プレベトキシン類縁体の Na チャンネルの活性化作用についても議論された。

七番目は、理研・抗生物質研の掛谷秀昭博士が「海底土壌由来のカビが生産する神経細胞分化誘導剤と細胞周期阻害剤」(崔 承彬,長田裕之氏と共著)と題した海洋微生物の産生

する生物活性物質の単離・構造決定の報告であった。新しいユニークな医薬開発の資源として最近、海洋微生物の成分が報告されている。この報告では、スクリーニングに神経分化誘導作用を使い海洋土壌由来のカビ *Penicillium sp.*1689-P から、エポラクタエンを単離・構造決定したこと (Fig.3)、およびマウス乳癌細胞 tsFT20 を用いてカビ *Penicillium sp.*BM923 から新規規制細胞周期阻害活性を有するアセトフタリジンを、さらにカビ *Penicillium sp.*BM939 から同じ活性を有するトリプロスタチン A,B,スピロトリプロスタチン A,B などを見出し、それらの構造決定が報告された。これらは、新しい薬物であり、新薬のリード化合物となっている。

最後の講演は、釜野の「海洋産抗癌性物質の最近の展開」と題したものであり、その内容は、海洋産抗癌剤の現状(臨床)をふまえた上での演者らの研究室で行っている最近の研究の紹介であった。まず、臨床に入っている didemnin B, bryostatin 1, dolastatin 10 および dolastatin 10 analog の TZT-1027 が紹介され、前臨床にある halichondrin B と aplyronin A についても議論された。ニュースとして、東大・伏谷らによって群体ボヤから単離されたステロイドアルカロイドダイマー ritterazine A~Z (演者の単離した cephalostatin 類の同族体)の話があり、さらに演者らの最近の研究として、フロリダ産コケムシ *Bugula neritina* から新たに単離した3種の新規マクロライドである bryostatin 16, 17 および 18 の構造決定が議論された。これらはいずれも抗癌活性を有し、特に、bryostatin 10 の $\Delta^{19(20)}$ -体に相当する bryostatin 16 の活性は、母体の bryostatin 10 よりも強く新薬の開発に期待がもてるものであった。

(文責:釜野)



シガトキシシ

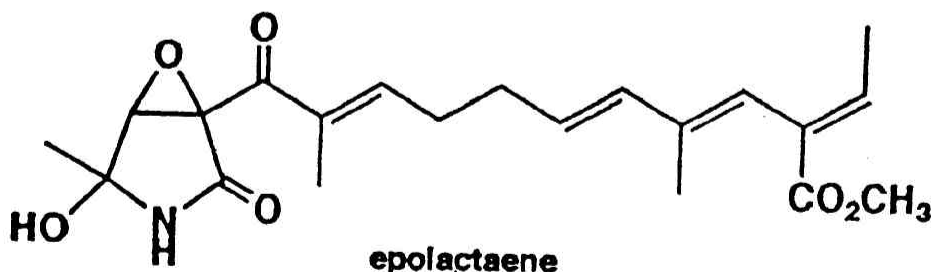


Fig. 3