

研究報告書

1. 研究テーマ：区分 1) 海洋資源

Q. 「海洋生物の医薬資源開—医薬を指向した海洋生物の探索と調査・開発」

2. 代表者： 釜野 徳明（代行）

3. プロジェクトメンバー

学内：日野晶也、角田恒雄、釜野徳明、野川俊彦、小笠原 強、速水 格、
松本政哲、服部明彦

学外：西川輝明	（名古屋大学人間情報研究科）	採集・分類担当
竹内一郎	（東京大学海洋研究所）	採集・分類担当
橋本 惇	（海洋科学技術センター）	深海生物担当
三浦知之	（鹿児島大学水産学部）	深海生物担当
木津治久	（北陸大学薬学部）	構造決定担当
森田博史	（北海道大学薬学部）	構造決定担当
姚 揚貨	（瀋陽薬科大学、中国）	採集・単離担当
易 新生	（上海第二軍医大、中国）	採集・単離担当
小宮山寛機	（北里研究所）	活性検定担当
林 正彦	（北里研究所）	活性検定担当
川村将弘	（慈恵医大）	薬理検討担当
張 恵平	（海洋バイオテクノロジーK.K）	単離・構造決定担当

4. 概要・目的：

約 100 万種といわれる海洋生物は、地上における最も未知の世界である。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いる。

NIH で臨床試験中のドラスタチン 10（ウミウシ成分）とブリオスタチン 1（フサコケムシ成分）は、釜野がその研究に携わったものである。平成元年以来、日野、西川等の協力を得て、平塚付近（相模湾）および岩手県大槌町付近（大槌湾）の海洋生物を検討し、特に青森、浅虫湾のフサコケムシからブリオスタチン 10 という強い抗癌性物質を見だし、抗エイズ活性もあることが分かった。また、これらの物質には、ホルモン産生活性などの作用の存在も明らかになり、医薬品としての開発の可能性が考えられる。さらに、フロリダ産コケムシから 10 数種の新規アルカロイドを単離し

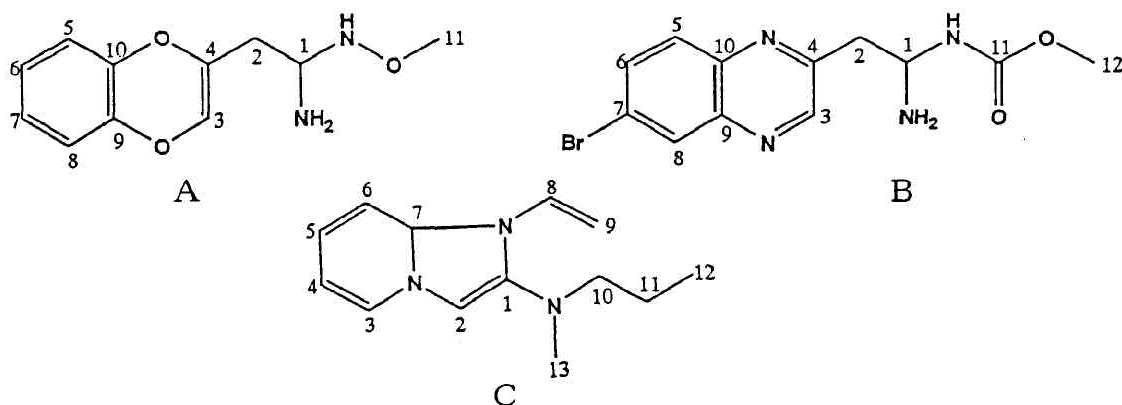
たが、このうち *convolutamydine* が、ヒト急性骨髄性白血病細胞 HL-60 に対し、強力な分化誘導作用を示し、新たな抗癌剤発見の手がかりになる可能性もある。2000 年度には、ほぼこれらのアルカロイドの全合成を完成した。これらの結果をふまえ、日本沿岸およびアジア各地の海洋生物について探索が計画されている。さらに、橋本、三浦等が「しんかい 6500」、「しんかい 2000」により採集した深海生物に対する検討も行い、今までに相模湾産シロウリガイとヘイトウシンカイヒバリガイおよびサツマハオリムシ、さらに巻き貝 2 種 *Alyinconcha cf. hesseleri* および *Ifremeria nautilei* の化学成分の検討を行っている。また、竹内等による南極付近の生物の入手も期待できる現状にある。さらに、新しく速水先生が加わり、洞窟生物の調査・採集が可能となっている。一方、生理活性、薬理作用検討に新たにそれぞれ小宮山博士、林博士、川村教授の協力が得られている。

また、一昨年から中国でのフサコケムシの探索が姚新生教授と新たに参加した易楊貨教授によって開始され、かなり大量の生物が採集された。この生物からの活性物質の単離はこれからの大きな仕事であり、その結果が期待される。

本年度は今までの生物成分のまとめを行った。特に、日本産ナマコ類成分、沖縄と真鶴で採集した日本産フサコケムシ成分、および深海巻き貝 2 種の成分研究を完成した。

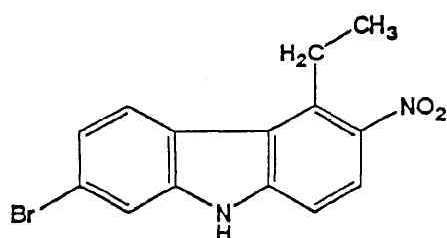
5. 研究成果

- (1) 3 種の日本産ナマコ類 *Holothuria atra*, *H. leucospirota* および *Apostichopus japonicus* から新規アミン化合物として、*N*-(1-amino-2-benzo[1,4]-dioxin-2-yl-ethyl)-*O*-methyl-hydroxyamine(A), methyl-[1-amino-2-(6-benzoquinoxalin-2-yl)-ethyl]-carbamate (B) および methyl-propyl-(1-vinyl-1,8a-dihydro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl)-amine (C) を単離し構造決定した(修士論文)。このような amine 類がナマコから得られたのは珍しいことである。

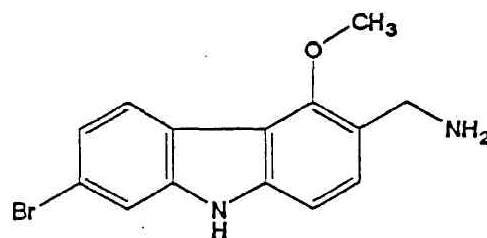


(2) 沖縄産のフサコケムシ *Bugula neritina* のヘキササン部分を探索したところ、既知物質であるが、4種のコレステロール誘導体 cholest-4-ene-3-one, cholest-7-ene-3,6-dione, cholest-4,6-dione-3-one および cholest-5-ene-3 β ,22-diol を単離し構造決定した。フサコケムシからこのようなコレステロール誘導体を単離したのは最初のことである（構造式は、年報 2000 に提示した）。

(3) 真鶴産フサコケムシ *Bugula neritina* のアルカロイドを検索し、細胞毒性を有する新規インドールアルカロイド 2 種 (neritinamine A および B と命名) を単離し構造決定した（修士論文）。



neritinamine A



neritinamine B

(4) 深海巻貝 2 種 *Alviniconcha cf. hesseleri* および *Ifemeria nautilei* の化学成分を探索し、それぞれ数種のアミノ酸と核酸を単離し同定した（修士論文）。

そのうち *A.cf.hesseeri* から新規化合物を一つ単離することができた。さらに、*A.cf.hesseleri* から 6 種のヌクレオシド (Uridine, 2'-Deoxyuridine, Inosine, Thymidine, 2'-Deoxyguanosine, Adenosine) を単離し、アミノ酸 (Ala, Cys, Glu, Gly, Ile, Lys, Pro, Val, Asn, Gln) の存在を明らかにした。一方 *I.nautilei* において、11 種のアミノ酸 (Ala, His, Pro, Trp, Val, Arg, Cys, Leu, Ile, Ser, Thr) とヌクレオシド類の存在を明らかにした。