多彩な生物活性をもつ海綿動物のペプチド

松永茂樹*

近年、海綿動物から単離されたペプチドが目立って増えてきた。それらの中には、新規アミノ酸を含んだ新しいタイプの構造をもつものも多い。また、顕著な生物活性を示すため、生化学試薬として使われたり、医薬品のリード化合物などとしての応用が期待されているものもある。海綿に含まれているが、化学構造がラン藻から単離されたペプチドと酷似するものもあり、真の生産者が何であるかなど様々な点で注目されている。

ペプチドという言葉の本来の意味は、“断片化された蛋白質”である。したがって、ペプチドの定義は、複数の α -アミノ酸がアミド結合でつながった蛋白質より小さい物質ということになる。高等動物の生体成分についてみるならば、この定義で十分だが、植物や微生物の2次代謝産物のなかには、D型アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸などの異常アミノ酸、あるいはヒドロキシカルボン酸などがアミド結合（あるいはエステル結合）でつながり、環状構造をもつことがしばしばあるなど、蛋白質の加水分解物からはかけ離れた化合物が多く発見されている⁽¹⁾。そこで筆者は、ある化合物が2つ以上のアミノ酸等価体（ β -アミノ酸、 γ -アミノ酸、あるいはカルボン酸がチアゾールなどに変換したものなども含む）がアミド結合で連結されているなら、その化合物はペプチドに分類されるものと考えていることにしている。

微生物から発見されたペプチドには医薬品として重要なものも多い。抗生物質のペニシリンやセファロスポリンはいうに及ばず、MRSA に対して有効なバンコマイシンや免疫抑制剤のサイクロスポリン、さらに抗癌剤のブレオマイシンなどが容易に思い浮かぶ⁽²⁾。最近はやりの、レセプター結合阻害活性などを指標にしたスクリーニングでも活性を示すペプチドが続々と発見されている。

ところで、海綿動物から初めてペプチドが単離されたのは1977年のことであり、1960年代に本格化した海洋天然物研究の中では遅く登場してき

た部類の化合物である。しかし、1980年代後半からの増加は急速で、現在までに50を超えるペプチドが見つかっている⁽³⁾。急増の理由として、海洋天然物化学者が生物活性をもつ物質の探索を行なうようになり、水溶性物質も取り扱うようになったこと、また分析機器の進歩により以前は手がつけられなかった複雑なペプチドの単離・構造決定ができるようになったことなどが挙げられよう。海綿動物由来のペプチドが示す生物活性は、酵素阻害活性と細胞毒性が主なものである。本稿では、筆者らのグループの研究を中心に、異常アミノ酸や珍しい構造をもつ海綿動物由来のペプチドの生物活性と化学構造について紹介したい。

酵素阻害物質

1. ホスファターゼ阻害剤

カリクリン (calyculin) 類 (図1)

カリクリン類は、筆者らが伊豆半島産 *Disco-dermia calyx* から単離したヒトデ受精卵の卵割阻害物質で、顕著な細胞毒性と抗腫瘍性を示す。カリクリンAの相対立体配置を含む化学構造はX線結晶解析により決定された。また、絶対立体配置は加水分解で得られたC33~C37の部分を含むアミノ酸のCDスペクトルにより推定され、そのアミノ酸の合成標品との比較、およびカリクリンAの鏡像体の全合成により確認された。

この化学構造がオカダ酸 (okadaic acid) と類似しているということをヒントにして、平滑筋に対する作用が調べられ、強力なホスファターゼ阻害剤であることがわかった。さらに、オカダ酸と

図 1 ■ ホスファターゼ阻害物質

同様に強力な発癌プロモーション活性を示すことも判明した。 *D. calyx* からは、32 位のメチル基の有無と C2 位および C6 位の二重結合の幾何異性が異なる 8 種類の誘導体が単離されている。いずれの誘導体もホスファターゼ 1 および 2A に対し同等の阻害活性を示す。

一見ただけでは、カリクリン類はペプチドからほど遠いように見えるが、オキサゾール環はアミドが変換されたものと考えられ、分子末端のニトリルはカルボン酸と同じ酸化段階にあるため、2つの γ -アミノ酸と1つの ω -アミノ酸からなるトリペプチドに相当することがわかる。 γ -アミノ酸は、放線菌のプロテアーゼ阻害剤のペプスタチン (pepstatin)、群体ボヤの抗ウイルス性ペプチドのダイデムニン (didemnin) 類、あるいはタツナミガイ *Dolabella auricularia* の微小管重合阻害剤ドラスタチン 10 (dolastatin 10) など興味深い生物活性を示すペプチドの構成アミノ酸となっていて、活性発現に重要な役割を果たしていると考えられる⁽⁴⁾。カリクリン A の中央のアミノ酸は、カルボニル炭素と α -炭素の間に C3 ユニットが挿入されたグリシンと考えられるが、カリク

リン C のその部分は C3 ユニットが挿入されたアラニンということになる。また、分子左上の γ -アミノ酸は C2 ユニットが挿入された N, N, O-トリメチルセリンに相当する。

カリクリン類は、リン酸エステル基をもつにもかかわらず脂溶性の低極性物質である。これは、リン酸エステルの 3 つの酸素原子がジメチルアミノ基の窒素、オキサゾールの窒素および C13 位の水酸基と水素結合を形成した堅固なコンホメーションをとるため、リン酸エステルが分子の中央に埋もれていることに由来する。ちなみに、X線結晶解析で得られた立体配座は溶液中のものと同一であった。強力なホスファターゼ阻害剤として、オカダ酸、ミクロシスティン、トートマイシン、およびカンタリジンなどが知られているが⁽⁵⁾、いずれも酸性物質である。これらの阻害剤と蛋白質の相互作用について現在活発に研究がなされており、酵素活性の阻害メカニズムが明らかになる日も近いであろう。

モツボリン (motuporin) (図 1)

カナダのブリティッシュコロンビア大学 (UBC)

のアンダーセンらが、パプアニューギニア産の *Theonella swinhoei* の抽出液を、ホスファターゼ阻害活性を指標として分画し、単離したのがモツポリンである。モツポリンは、汽水産ラン藻 *Nodularia spumigena* から単離されたノジュラリン (nodularin) のアルギニン残基がバリン残基に変わった構造をもつ。ノジュラリンはアオコ *Microcystis aeruginosa* に含まれるミクロシスティン (microcystin) 類と同様、Adda という異常アミノ酸およびデヒドロアミノ酸を含む環状ペプチドで、動物に投与すると特異的に肝臓に蓄積され肝毒性を発現する⁽⁶⁾。この毒性は強いホスファターゼ阻害活性に由来すると思われ、両者とも肝臓における強力な発癌プロモーターである。ミクロシスティン類は、湖沼に普遍的に生息するアオコが生産するため、天然物化学、生化学のみならず水質汚染の見地からも重要な物質である。

モツポリンとノジュラリンの構造が異常アミノ酸の Adda の立体化学を含めてよく類似しており、ある種の *Theonella* 属の海綿には共生ラン藻が存在するという報告もあるため、モツポリンの真の生産者はラン藻であろうと考えられている。

2. ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) 阻害物質

ディスコデルミン (discodermidin) 類 (図2)

筆者らが初めてディスコデルミン類に出あったのは、式根島で採集した *Discodermia kiiensis* に大量に含まれる抗菌性物質としてであった。その後、熱海で採集した *Discodermia* 属の海綿から、PLA₂ に対する阻害物質としてディスコデルミン類が再び単離された。これらのペプチドは、N末端がギ酸アミドでブロックされ、D型とL型のアミノ酸が混在するという、グラム陽性バクテリア *Bacillus brevis* から単離されたグラミシジンA (gramicidin A) を想い起こさせる構造上の特徴をも

つ。ただし、ディスコデルミン類はグラミシジンAと生物活性の点で大きく異なる。すなわち、前者はPLA₂を阻害することにより抗炎症作用を示すが、後者は細胞膜中で二量化し、β-ヘリックスと呼ばれるコンホメーションをもつイオンチャンネルを形成し毒性を発現する。なお、ディスコデルミン類の抗炎症作用に注目して、発癌プロモーションに対する阻害活性を調べたところ、ディスコデルミンAはオカダ酸によるマウス皮膚での発癌プロモーションを抑制した。

ディスコデルミン類は、棘皮動物受精卵の卵割阻害活性を示すが、この活性はディスコデルミンAが最も強く、ディスコデルミンBおよびCはやや弱く、Dは最も弱くAの約十分の一の活性しかもたない。すなわち、N末端から4番目と5番目のアミノ酸残基の側鎖のかさ高さが卵割阻害活性に関与していることがわかる。これに対して、ディスコデルミンA~DのPLA₂阻害活性は同等である。したがって、これら2つの生物活性の発現メカニズムは異なるようである。

ディスコデルミン類にはシスチン酸残基が存在するが、ペプチド中にこのアミノ酸が存在するのは珍しい。また、D-およびL-*tert*-ロイシン残基が1個ずつ含まれる。*tert*-ロイシンは放線菌から単離されたボトロマイシン (bottromycin) に初めて

図2 ■ ホスホリパーゼ A₂ 阻害物質

見いだされたアミノ酸で、ディスコデルミン類はこのアミノ酸を含む2番目の例であった。後述するポリセオナミド類にもL-ロイシンが含まれる。

最近筆者らが構造決定を行なった新規ディスコデルミン類では、N末端から12番目と13番目のアミノ酸がそれぞれスレオニンとアスパラギンであり、ディスコデルミンA~Dにおける配列と逆転していた。そこで、ディスコデルミンAについてNMRとエドマン分解で配列分析を行なったところ、最初に帰属した構造が間違っており、12番目と13番目のアミノ酸配列が逆転することがわかった。1982~84年にかけて手動エドマン分解や化学分解などを用いて推定した構造が、NMRと気相シーケンサーを用いた実験により一晩で訂正された。ここ10年の分析技術の発展を目の当たりにした思いである。

ディスコデルミン類はメタノール溶液として放置すると、メタノリシスにより開環したメチルエステルを容易に生じる。メチルエステルには酵素阻害活性がないことから、19員環大環状ラクトンが活性に必須であることがわかる。ペプチドがPLA₂を阻害することは珍しい。ディスコデルミン類がどのようなメカニズムで酵素を阻害しているのかは今後の課題である。

米国のハーバーブランチ海洋研究所のグループは、カリブ海産の海綿 *Discodermia* sp. から、ディスコデルミン類と構造のよく似たポリディスカミドA (polydiscamide A) を細胞毒性物質として単離した。13個のアミノ酸からなり、16員環ラクトンをもつこのペプチドにもPLA₂阻害活性があるかどうか興味をもたれる。

3. セリンプロテアーゼ阻害物質

サイクロセオナミドA (cyclotheonamide A) (図3)

セリンプロテアーゼに対する阻害活性のスクリーニングで顕著な活性を示した、八丈島産 *Theonella swinhoei* の抽出物を、活性を指標として分画したところ、サイクロセオナミドAと命名した環状ペプチドが得られた。サイクロセオナミドAはトロンビン、トリプシンおよびプラスミンなど

図3 ■ セリンプロテアーゼ阻害物質

のセリンプロテアーゼを低濃度で阻害した。

サイクロセオナミドAにはチロシンのカルボキシル基と α -炭素の間にCH=CHユニットが挿入されたビニログ型チロシン、およびアルギニンのカルボキシル基と α -炭素の間にケトンが挿入された α -ケトホモアルギニンという2つの新規アミノ酸が含まれていた。サイクロセオナミドAはジメチルスルホキシド中での分解、およびFABマスペクトル測定の際に、溶媒として用いたアルコールを取り込んだ形で分子イオンピークを与えることなどの興味深い性質を示した。加水分解物のアミノ酸分析およびキラルカラムを用いるGC分析などから、構成アミノ酸の絶対立体配置を明らかにし、2次元NMRでアミノ酸配列を決定した。その後、全合成により、ビニログ型チロシン残基の立体化学が訂正され、 α -ケトホモアルギニン残基の絶対立体配置が決定された。

ビニログ型アミノ酸はグラム陰性菌が生産する抗腫瘍性環状ペプチドのグライドバクティン (glidobactin) 類の中に見いだされている。一方、 α -ケトホモアミノ酸は、サイクロセオナミドAに続いて報告された放線菌のプロリルエンドペプチダーゼ阻害物質のポストスタチン (poststatin) お

よびユーリースタチン (eurystatin) の構成アミノ酸となっている⁽⁷⁾。また、後述のオービキュラミドおよびケラマミド類にも α -ケトホモアミノ酸はみられる。

最近、サイクロセオナミドAが結合した状態でトロンビンおよびトリプシンのX線結晶解析が行なわれた。全合成および結晶構造については前号の萩原の報告を参照されたい⁽⁸⁾。

ナズマミドA (nazumamide A) (図3)

上記 *T. swinhoei* からいくつかサイクロセオナミドAの類縁体を単離したが、HPLCでサイクロセオナミドAの直前に溶出するピークにもトロンビン阻害活性が認められた。スペクトルデータからサイクロセオナミドAとは別種のペプチドと推定されたので、これをナズマミドAと命名した。ナズマミドAは、N末端が2,5-ジヒドロキシ安息香酸で保護された珍しい構造をもっていた。残念なことに、合成標品の活性は天然物の約百分の一しかなく、天然物には微量のサイクロセオナミドAが混入していたことがわかった。非常に強い活性物質を扱う場合、HPLCでその物質の近傍に溶出するピークの精製は十分すぎるほど慎重に行なうべきことを痛感した。

4. その他の酵素阻害物質

セオネラペプチド (theonellapeptolide) 類 (図4)

セオネラペプチド類は、大阪大学の北川らによって、沖縄産の *Theonella swinhoei* からウニ卵卵割阻害物質として単離された。同じ属の海綿から三菱化成の中村 (現在北海道大学) らが得たNa, K-ATPアーゼ阻害物質のセオネラミンB (theonellamine B) はセオネラペプチドIdと同一物質であった。セオネラペプチド類は13残基のアミノ酸からなるペプチドラクトンで、3個の β -アラニン残基を含む。また、約半数のアミノ酸がN-メチル化されている。

コンバミド (konbamide) とケラマミドA (keramamide A) (図4)

沖縄産の別種の *Theonella* 属の海綿から、北海

図4 ■ その他の酵素阻害物質

道大学の小林らによりホスホジエステラーゼおよびCa-ATPアーゼの阻害物質として単離されたのが、コンバミドとケラマミドAである。いずれもN末端のリジン残基の側鎖のアミノ基とC末端のカルボキシル基がアミド結合を形成し、リジン残基の α -アミノ基が別のアミノ酸と尿素結合を形成している。

細胞毒性物質

ジャスパミド (jaspamide) とジョーディアモライド (geodiamolide) 類 (図5)

ジャスパミドは、フィジーおよびパラオ産の *Jaspis* 属の海綿から、米国の3つの研究グループによりほぼ同時に単離された。アラニン、2-プロ

図 5 ■ 細胞毒性物質 (1)

モ-N-メチルトリプトファン, β -チロシン, および 4つのプロピオン酸ユニットから生合成されたと考えられるヒドロキシカルボン酸からなるデプシペプチドである。グラム陽性菌およびグラム陰性菌には作用しないが, *Candida albicans* に対して強い抗カビ性を示す。続いて, カリブ海産の *Geodia* 属の海綿から, トリニダード・トバゴのグループにより得られた, ジョーティアモライド A および B も, *Candida albicans* に対して抗カビ性を示すデプシペプチドである。アミノ酸組成は異なるが, ジャスパミドと同一のヒドロキシカルボン酸と 3つのアミノ酸からなる。ジャスパミドとジョーティアモライド類は同じ科に属する海綿から単離されたが, その後, パプアニューギニア産の *Pseudoaxinyssa* sp. から, ジョーティアモライド A および B とともにその誘導体であるジョーティアモライド C~F が UBC のアンダーセンらにより単離され, それらの細胞毒性が報告された。分類学的に離れた海綿から同一化合物が得

られていることから, これらのペプチドは共生微生物起源と考えられる。

ディスコキオライド (disco-kiolide) 類 (図 6)

Discodermia kiiensis から塩野義グループにより単離されたディスコキオライド類は, ディスコキン酸 (discokiic acid) と命名された新規オキサゾールア

ミノ酸を含むデプシペプチドである。これらの化合物中の遊離カルボン酸が精製を困難にしていたため, メチルエステルに変換した後に単離された。ディスコキオライド類の混合物には細胞毒性が認められたが, 単離されたメチルエステルには活性はなかった。

ディスコキン酸は, 生合成的にはカルボニル炭素と α -炭素の間に C3 ユニットが挿入されたセリンのアミノ基が, ω -フェニルカルボン酸とアミドを形成したユニットに由来すると考えられる。C3 ユニットが挿入されたアミノ酸は前述のカリクリン類にもみられる。一方, この ω -フェニルカルボン酸は, *Theonella* 属の海綿から得られた後述のセオネラミド F に含まれる Aboa 残基の末端部と同一の炭素骨格をもつ。なお, *Discodermia* と *Theonella* は同じ科に属する近縁の海綿であり, これらの海綿中には類似したアミノ酸の生合成経路が存在し, 特異な構造をもつアミノ酸を作り出していることが示唆される。

図 6 ■ 細胞毒性物質 (2)

セオネラミド (theonellamide) 類 (図 7)

八丈島産 *Theonella* sp. の抽出液には、水溶性画分にも脂溶性画分にも細胞毒性および抗カビ性が認められた。脂溶性画分の活性物質は 40 員環 2 量体マクロライドのビスセオネラミド (bistheonellide) 類であった。このマクロライドは、沖縄産のセオネラペプチドを含む *T. swinhoei* から単離された細胞毒性マクロライドのスウィンホライド (swinholid) 類から CH=CH ユニットが 2 つ欠けたもので、他の部分の構造は立体化学を含めて同一であった⁽⁴⁾。これら 2 種の海綿のマクロライド成分はよく似ていたが、ペプチド成分は大きく異なっていた。すなわち、筆者らの海綿からは、セオネラミド類と命名した抗カビ性および細胞毒性を示す環状ペプチドが単離された。

最初に構造決定したセオネラミド F は、新規アミノ酸を 4 つ含み、ヒスチジンのイミダゾール環が環状ペプチドに橋を渡した新しいタイプのペプチドであった。このペプチドには Aboa と命名した新規アミノ酸が含まれていた。このアミノ酸は、ラン藻由来のペプチドに特異的に見いだされる ω -フェニル- β -アミノ酸骨格 (たとえば上述のミクロシスティン中の Adda 残基) をもっていた。このようなアミノ酸は、陸上植物やバクテリアあるいはカビ由来のペプチド中には認められていない。

セオネラミド E のペプチド骨格はセオネラミド F と同一であったが、橋渡しをしているイミダゾール環の窒素にガラクトースが結合した珍しいグリコペプチドであった。他の同族体もセオネラミド E あるいは F と同様

の構造をもっていた。

最近、カリフォルニア大学サンジエゴ校のフォークナーらは、パプアニューギニア産の *Theonella negra* からセオネラミド類に酷似したグリコペプチドのセオネグラミド (theonegramide) を単離した。彼らは *T. negra* の走査電顕による観察から、海綿の組織中にフィラメント状の共生微生物が大量に存在することを確認した (図 8)。一見ラン藻に見えるその微生物が、クロロフィルを含まず、チラコイド構造ももたないため、彼らはこの微生物は滑走細菌であろうと提唱してい

図 7 ■ 細胞毒性物質 (3)

図 8 ■ 海綿 *Theonella negra* の走査電顕写真 (Faulkner 教授, Bewley 氏提供)

ボン酸の ω -アミノ基がC末端のアミノ酸とアミド結合を形成することなどである。

オービキュラミド (orbiculamide) A およびケ
ラマミド (keramamide) 類 (図 9)

オービキュラミド A も上述の八丈島産の *T. swinhoei* から単離した細胞毒性物質である。生物活性は弱かったが、化学構造は 3 つの新規アミノ酸を含む興味深いものであった。2-ブロモ-5-ヒドロキシトリプトファンは、ほぼ同時期に沖縄産の *Theonella* sp. から単離されたコンバミドおよびケラマミド B~D にも含まれる。筆者らがセオロイシンと命名したアミノ酸は、ロイシンの α -炭素とカルボキシル基の間にケトンが挿入された β -アミノ酸である。また、セオナラニンはおキサゾール環を含むアミノ酸で、生合成的にはアラニンとビニログ型セリンからなるジペプチドに由来する。同一の海綿から単離されたオービキュラミド A とサイクロセオナミド A の間にはいくつかの共通点が見いだされる。すなわち、 α -ケト- β -アミノ酸およびビニログ型アミノ酸（あるいはその等価体）が存在すること、ならびにジアミノカル

沖縄産の *Theonella* sp. から、北海道大学の小林らにより単離されたケラマミド B~D は、オービキュラミド A と同一の環構造をもつが、N 末端にアミノ酸が 1 つ多く存在する。ケラマミド B~D はヒト好中球からのスーパーオキシドの放出を低濃度で抑制する。同海綿から得られた細胞毒性環状ペプチドのケラマミド F も、本項で述べた他のペプチドと同様の構造的特徴を有する。

ポリセオナミド (polytheonamide) 類 (図 10)

ポリセオナミド類は、上述の八丈島産 *T. swinhoei* から単離した3種の強力な細胞毒性物質 (P388細胞に対する IC_{50} は 70~80 pg/ml) で、いずれも48残基のアミノ酸からなる直鎖状のペプチドである⁽⁹⁾。N末端はカルバモイル基でブロックされ、C末端は遊離のカルボン酸のトリプロピルアミン塩であった。t-ロイシンが8個、 β -ヒドロキシバリンが3個、側鎖のアミドがN-メチル化されたアスパラギンが6個など構成アミノ酸の

図 9 ■ 細胞毒性物質 (4)

図 10 ■ 細胞毒性物質 (5)

約半数が異常アミノ酸であった。分子の大きさからみても、異常アミノ酸の種類からみても、前例のないタイプのペプチドである。N末端がブロックされており、エドマン分解による配列分析が行えなかったため、構造決定は2次元 NMR スペクトルを用いて行なった。アミノ酸残基の立体化学、ペプチドのコンホメーション、および細胞毒性の発現メカニズムは現在検討中である。

*

以上、海綿動物から単離された珍しい構造をもつ生物活性ペプチドについて紹介した。海洋天然物が、その構造の新規性や特異で強力な生物活性のゆえに注目されているわりに医薬品、あるいは農薬などとして実用に供されていないのは、化合物の安定した大量供給が困難であることが一因であろう。ある種のペプチドの場合、共生微生物起源と推定しうる状況証拠が蓄積されてきたが、このことはペプチド以外の生物活性物質についてもいえる。たとえば、ポリエーテルのオカダ酸は鞭毛藻が生産することが知られている。ラン藻と同一あるいは類縁のペプチドを含む海綿は、2次代謝産物の生合成における共生微生物の役割を調べるための好適な研究材料になると思われる。化合物の安定した供給を考えると、海洋天然物の真の生産者の追求は避けては通れない課題といえる。構造決定や化合物の単離に従来注いできた労力を生物学的な研究にあて、生き物ともっと親しくなることがこの分野の発展の鍵となるような気がする。

既存の化合物の応用とともに忘れてはならないのは、新しい生物活性物質の探索である。分析技術の進展に伴い、天然有機化合物の化学構造は“決まって当たり前”という時代になった。この恩恵を受けて、以前では考えられなかったほどの微量成分も構造が決定できるため、天然物化学者が取り扱える化合物の範囲は飛躍的に広がった。これから先、構造上も生物活性的にもさらにおもしろい化合物が発見されることが期待される。

謝辞：本稿執筆の機会を与えて下さいました東京大学農学部水産学科の伏谷教授に深謝いたします。

文献

- 1) J. S. Davies (ed.): "Amino Acids and Peptides", Chapman and Hall, 1985.
- 2) 田中信男, 中村昭四郎: "抗生物質大要", 東京大学出版会, 1992.
- 3) N. Fusetani & S. Matsunaga: *Chem. Rev.*, **93**, 1793 (1993).
- 4) 安元 健(編): "化学で探る海洋生物の謎", 化学同人, 1992.
- 5) 堀 正敏, 唐木英明: 化学と生物, **30**, 158 (1992); Y. Li & J. E. Casida: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 11867 (1992).
- 6) 原田健一, 渡辺真利代: 現代化学, 53 (1993).
- 7) 別府輝彦, 大村 智, 瀬戸治男, 山崎真狩(編): "細胞機能研究のための低分子プローブ", 蛋白質 核酸 酵素増刊, 共立出版, 1993.
- 8) 萩原昌彦: 化学と生物, **32**, 470 (1994).
- 9) T. Hamada, T. Sugawara, S. Matsunaga & N. Fusetani: *Tetrahedron Lett.*, **35**, 609 (1994); *ibid.*, **35**, 719 (1994).

夢と真実 生物学者は語る

丸山工作 編 四六判・300頁・1854円(税込)

特色ある研究をされ、日本が世界に誇ることできる生物学者六人に、仕事のいきさつや進め方、研究論、科学論を聞き、彼らの肉声の中に、研究とはどのようなものであるか、そのフロンティア精神を探る。

私の動物学	岡田 要博士に聞く
がん研究に生きる	中原和郎博士に聞く
細胞呼吸の研究の頃	田宮 博博士に聞く
ウニとの対話	団 勝磨博士に聞く
抗生物質ひとすじ	梅沢浜夫博士に聞く
私の筋肉研究	江橋節郎博士に聞く
	聞き手：丸山工作

学会出版センター