海洋に生息する腹足類・二枚貝類から見いだされた新規な 非メチレン中断型脂肪酸の構造と多様性

Structural Varieties of Novel Non-Methylene-Interrupted Fatty Acids in Marine Gastropods and Bivalves

川島 英城

岩手県立大学宮古短期大学部

〒027-0039

岩手県宮古市河南 1-5-1

Hideki KAWASHIMA

Miyako College, Iwate Prefectural University

1-5-1 Kanan, Miyako, Iwate 027-0039, JAPAN

論文要旨：海綿類に存在する長鎖 5,9- ジエン酸は、通常 demospongiac acid と呼ばれ、非メチレン中断型脂肪酸 (non-methylene-interrupted Fatty Acid, NMI FA) のグループに属する不飽和脂肪酸の一つである。興味深いことに、これまでに数種類の長鎖 5,9- ジエン酸は、抗癌剤標的酵素の一つヒト DNA トポイソメラーゼ I および熱帯熱マラリア原虫脂肪酸合成の鍵酵素エノイル -ACP レダクターゼに対して、*in vitro* で、それぞれ優れた阻害剤になることが報告された。しかし、最近の研究では、サンゴやイソギンチャク類などの刺胞動物だけでなく、最大構成グループの腹足類である軟体動物からも、偶数鎖および奇数鎖からなる 5,9- ジエン酸が多数見いだされた。さらに、腹足類 (*Cellana grata*, *Collisella dorsuosa*) や二枚貝類 (*Megangulus zyonoensis*, *Perna canaliculus*) には、新規な構造を含む NMI FA およびその位置異性体が豊富に存在することが明らかになった。本稿では、海洋に生息する腹足類・二枚貝類から見いだされた NMI FA の構造 (5, 9, x- トリエン酸, 5, 9, x, y- テトラエン酸, および 5, 9, x, y, z- ペンタエン酸) とその多様性ならびに生物学的役割などを含めて、研究の現状とその課題について概説する。

Abstract: Long-chain 5,9-dienoic fatty acids, commonly called demospongiac acids, belong to a group of non-methylene-interrupted (NMI) fatty acids that are found in sponges. Interestingly, some of the 5,9-dienoic fatty acids have been reported to be good inhibitors, particularly *in vitro*, of human DNA topoisomerase I, which is a target for drug design against cancer, and the enoyl-ACP reductase of *Plasmodium falciparum*, which causes the most severe form of malaria. On the other hand, it was demonstrated that sponges are not the only source of 5,9-dienoic fatty acids with even- and odd- numbered chain lengths, but also patellogastropod limpets and nudibranchs, which belong to the largest class of mollusks, gastropods, and cnidarians such as sea anemones and gorgonians. In addition, the intertidal gastropods, *Cellana grata* and *Collisella dorsuosa*, and the marine bivalves, *Megangulus zyonoensis* and *Perna canaliculus*, are rich sources of a number of NMI fatty acids, including novel ones, and their structurally related positional isomers, which may have some bioactive effects. This review provides an update on the enormous diversity of structures and biological role of unusual and rare fatty acids with a 5,9-double bond system (5,9,x-trienoic, 5,9,x,y-tetraenoic and 5,9,x,y,z-pentaenoic fatty acids). Future directions in intertidal gastropods and marine bivalves research are also discussed.

Key words: 5,9-dienoic fatty acid, 5,9-double bond system, gastropod, limpet, non-methylene-interrupted fatty acid

1 はじめに

自然界に存在するジエン酸以上の不飽和脂肪酸は、二重結合配置により、二重結合と二重結合との間に1個のメチレン基を挟んだ構造を有する「メチレン中断型脂肪酸 (methylene-interrupted fatty acid, MI FA)」および二重結合間に複数個以上のメチレン基 (通常は2から4個程度) を挟んだ構造を有する「非メチレン中断型脂肪酸 (non-methylene-interrupted fatty acid, NMI FA)」の2種類に大別できる。さらに、NMI FA は便宜上3つのグループに区分できる¹⁾。① MI FA から1個の二重結合を欠いた NMI FA (8位の二重結合を欠いた 20:3Δ5,11,14, 20:4Δ5,11,14,17), ②主に海綿動物に見られる 5,9- ジエン酸 (C₁₆ から C₃₄) およびその鎖長延長化した NMI FA (18:2Δ7,11, 20:2Δ9,13), ③主に軟体動物に見られる微量な NMI FA (20:2Δ5,11, 20:2Δ5,13, 22:2Δ7,13, 22:2Δ7,15, 20:3Δ5,11,14, 22:3Δ7,13,16) である。しかし、一部の NMI FA については、相互にグループ同士が重なる場合もある。なお、非メチレン基とは、メチレン基を除く意味にも解釈されるので、NMI FA でなく「ポリメチレン中断型脂肪酸 (poly-methylene-interrupted fatty acid)」という名称を用いる場合がある (Fig. 1)。

1970年代に、海洋に生息する海綿動物および軟体動物から、ジエン酸やトリエン酸などの多様な構造を有する NMI FA が見いだされた^{2,6)}。海綿類では、長鎖 5,9-ジエン酸 (demospongiic acid) は主要構成脂肪酸の多くを占め、とくに極性脂質あるいはリン脂質などの構成脂肪酸として、さらに 5,9,x- トリエン酸や 5,9,x,y- テトラエン酸 (5,9-double bond system) なども存在することが明らかにされた^{2,4,7)}。これに対して、腹足類や二枚貝

類の主要構成脂肪酸は n-3 系および n-6 系高度不飽和脂肪酸で占められ、多くの NMI FA は、特別な生物種や組織を除けば、むしろ微量成分 (通常は全構成脂肪酸の数%程度) として存在する⁸⁾。しかし、1990 年の中頃、サンゴやイソギンチャク類などの刺胞動物でも新たに同定された 6- ブロム -5,9- ジエン酸とともに、長鎖 5,9- ジエン酸の存在が初めて確認された^{9,10)}。さらに、2005 年から 2008 年にかけて、最大構成グループの腹足類である軟体動物からも長鎖 5,9- ジエン酸が見いだされ^{11,12)}、また新規な NMI FA の存在も明らかにされた¹¹⁾。一方、海綿類を主な起源とする長鎖 5,9- ジエン酸やその誘導体を用いた生理活性について、これまでに標的酵素に対する阻害活性や抗菌活性などの研究が展開されてきた¹⁾。その中で、多様な構造を有する NMI FA の研究は、海洋に生息する軟体動物を含めて、新たな段階に入ったと考えられる。

本稿では、海洋に生息する腹足類および二枚貝類に見いだされた新規な NMI FA の構造 (5,9,x- トリエン酸, 5,9,x,y- テトラエン酸 および 5,9,x,y,z- ペンタエン酸) とその多様性ならびに NMI FA の生物学的役割に加え、腹足類に見いだされた 5,9- ジエン酸および新規な NMI FA の分布特性や二枚貝類を含む NMI FA 生合成経路の推定についても解説する。なお、5,9- ジエン酸の生理活性については、先行する海綿類の研究を参考に述べる。

2 海洋軟体動物に存在する新規な NMI FA

2・1 カサガイ類から見いだされた NMI FA

軟体動物の中で、巻貝を主体とする腹足類は最大のクラス (綱) を形成している。その中で、カサガイ類は始腹足亜綱カサガイ目に属し、最も原始的な巻貝の単独グループに分類されている。カサガイ類は世界中の潮間帯に分布するので、分類および形態、ならびに環境要因の解析を中心とする生態学的研究対象とされてきた。一方、カサガイ類の構成脂肪酸組成から、種間の差異や季節変動を解析した報告はあるが、それ以外に NMI FA の組成との関連性を明確にした研究は極めて少ない。その理由の一つとして、NMI FA が微量成分であることが挙げられる。

筆者らは、化学生態学の観点から、カサガイ類の性差を明らかにするため、これまでに脂質成分の解析を行ってきた^{11,13-15)}。その研究過程で、カサガイ類の生殖腺から、GC-MS を用いて新規な構造を含む 33 種類の NMI FA を同定した^{14,16)}。これらは微量成分であるが、多様な NMI FA の位置異性体として、豊富に存在することを見いだした (Table 1, 2 および 3)。さらに、これまでに生物や生体内での報告が比較的少ない 20:4Δ5,11,14,17 お

Fig. 1 Structures of Representative NMI Fatty Acids in Marine Gastropods and Bivalves.

Table 1 Novel NMI Fatty Acids Found in Marine Gastropods and Bivalves.

Fatty acid	Origin	References
19:2Δ5,11	<i>Cellana grata</i> & <i>Collisella dorsuosa</i>	Kawashima, 2005
21:2Δ7,15	<i>Megangulus zyonoensis</i>	Kawashima & Ohnishi, 2004
21:2Δ7,16	<i>Cellana grata</i> & <i>Collisella dorsuosa</i>	Kawashima, 2005
24:2Δ9,15	<i>Cellana grata</i> & <i>Collisella dorsuosa</i>	Kawashima, 2005
24:2Δ9,17	<i>Cellana grata</i>	Kawashima & Ohnishi, 2006
22:3Δ5,9,15	<i>Cellana grata</i> & <i>Collisella dorsuosa</i>	Kawashima, 2005
22:3Δ8,14,18	<i>Cellana grata</i>	Kawashima <i>et. al.</i> , 2008
23:3Δ7,13,16	<i>Cellana grata</i>	Kawashima <i>et. al.</i> , 2008
24:3Δ5,9,15	<i>Cellana grata</i>	Kawashima & Ohnishi, 2006
18:4Δ5,9,12,15	<i>Perna canaliculus</i>	Treschow <i>et. al.</i> , 2007
19:4Δ5,9,12,16	<i>Perna canaliculus</i>	Treschow <i>et. al.</i> , 2007
20:4Δ7,11,14,17	<i>Perna canaliculus</i>	Treschow <i>et. al.</i> , 2007
24:4Δ5,9,15,18	<i>Cellana grata</i>	Kawashima & Ohnishi, 2006
21:5Δ5,9,12,15,18	<i>Perna canaliculus</i>	Treschow <i>et. al.</i> , 2007
24:5Δ5,9,15,18,21	<i>Cellana grata</i>	Kawashima & Ohnishi, 2006

Table 2 Mass Spectral Data for Picolinyl Esters of Δ5,9-Dienoic Fatty Acids in Female Gonads of the Limpet *Cellana grata*.

Fatty acid	Picolinyl ester	
	<i>m/z</i> (% relative intensity)	
18:2Δ5,9	92 (100), 164 (38), 178 (4), 204 (3), 219 (29), 232 (8), 258 (7), 385 (M ⁺ , 21)	
20:2Δ5,9	92 (100), 164 (41), 178 (4), 204 (4), 219 (36), 232 (11), 258 (7), 399 (M ⁺ , 24)	
21:2Δ5,9	92 (100), 164 (45), 178 (5), 204 (2), 219 (59), 232 (3), 258 (11), 413 (M ⁺ , 24)	
22:2Δ5,9	92 (100), 164 (71), 178 (10), 204 (4), 219 (68), 232 (6), 258 (8), 427 (M ⁺ , 23)	
23:2Δ5,9	92 (100), 164 (69), 178 (4), 204 (6), 219 (57), 232 (6), 258 (10), 441 (M ⁺ , 32)	
24:2Δ5,9	92 (100), 164 (50), 178 (6), 204 (2), 219 (65), 232 (3), 258 (12), 455 (M ⁺ , 36)	

Table 3 Mass Spectral Data for Picolinyl Esters of Fatty Acids with a 5,9-Double Bond System in Female Gonads of the Limpet *Cellana grata*.

Fatty acid	Picolinyl ester	
	<i>m/z</i> (% relative intensity)	
22:3Δ5,9,15	92 (100), 164 (35), 178 (4), 204 (2), 219 (49), 232 (7), 258 (4), 314 (6), 340 (4), 425 (M ⁺ , 24)	
24:3Δ5,9,15	92 (100), 164 (64), 178 (3), 204 (1), 219 (45), 232 (6), 258 (5), 314 (3), 340(3), 453 (M ⁺ , 20)	
24:3Δ5,9,17	92 (100), 164 (44), 178 (4), 204 (2), 219 (41), 232 (4), 258 (6), 342 (5), 368(4), 453 (M ⁺ , 23)	
24:4Δ5,9,15,18	92 (100), 164 (47), 178 (2), 204 (2), 219 (28), 232 (7), 258 (5), 314 (7), 340 (26), 354 (4), 380 (4), 451 (M ⁺ , 15)	
24:5Δ5,9,15,18,21	92 (100), 164 (34), 178 (6), 204 (4), 219 (25), 232 (3), 258 (8), 314 (5), 340 (18), 354 (7), 380 (12), 394 (8), 420 (9), 449 (M ⁺ , 14)	

よび 22:4Δ7,13,16,19 の存在も軟体動物で同時に確認することができた¹¹⁾。今回の分析結果から、生殖腺における主要構成脂肪酸である 20:4n-6 および 20:5n-3 だけでなく¹⁵⁾、微量成分の NMI FA から有意な性差が認められることを初めて明らかにした。なお、今回分析に使用したサンプルからは、22:6n-3 は検出されなかった¹⁴⁾。

一方、カサガイ類の生殖腺における 5,9-ジエン酸の分布を **Table 4** に示した。中性脂質では 5,9-ジエン酸は量的には少ないが、C₁₉ を除いてかなり幅広く存在し、極性脂質ではその割合が高くなっていた。これに対して、トリエン酸には多様な位置異性体が存在し、この傾向は中性脂質でより顕著に見られた (**Table 5**)。また、こ

Table 4 Fatty Acid Composition of $\Delta 5,9$ -Dienoic Fatty Acids in Two Marine Gastropods.

Fatty acid	Female gonads of <i>Cellana grata</i>		<i>Phyllidia coelestis</i>	
	Triacylglycerols	Polar Lipids	Neutral Lipids	Phospholipids
18:2 $\Delta 5,9$	<0.1	<0.1	—	—
20:2 $\Delta 5,9$	<0.1	—	—	—
21:2 $\Delta 5,9$	<0.1	—	—	—
22:2 $\Delta 5,9$	<0.1	2.8	—	—
23:2 $\Delta 5,9$	<0.1	—	??	??
24:2 $\Delta 5,9$	<0.1	0.9	0.5	2.2
25:2 $\Delta 5,9$	—	—	0.7	2.6
iso-25:2 $\Delta 5,9$	—	—	0.7	2.5
26:2 $\Delta 5,9$	—	—	0.4	1.0
iso-26:2 $\Delta 5,9$	—	—	0.1	0.4

Table 5 Distribution of Positional Isomers (%) of NMI Fatty Acids with a 5,9- double Bond System in Female Gonads of the Limpet *Cellana grata*.

Fatty acid	Triacylglycerols	Polar Lipids
22:3 $\Delta 5,9,15$	<0.1	6.0
22:3 $\Delta 7,13,16$	81.1	58.5
22:3 $\Delta 8,14,18$	<0.1	—
22:3n-9	0.9	4.8
22:3n-6	12.5	30.7
22:3n-4	1.1	—
22:3n-3	4.4	—
24:3 $\Delta 5,9,15$	61.7	76.6
24:3 $\Delta 5,9,17$	37.3	23.4
24:3 $\Delta 9,15,18$	1.0	—
24:4 $\Delta 5,9,15,18$	16.3	—
24:4n-6	83.7	—
24:5 $\Delta 5,9,15,18,21$	4.0	—
24:5n-3	96.0	—

The proportion of each isomer was calculated from the total isomers.

れまでに海綿類から報告されている主な構成脂肪酸である 26:3 $\Delta 5,9,19$, 28:3 $\Delta 5,9,21$, 30:3 $\Delta 5,9,23$, 30:4 $\Delta 5,9,19,23$, 32:4 $\Delta 5,9,19,25$ および 34:4 $\Delta 5,9,19,27$ は, カサガイ類の NMI FA と比較し, 鎖長や二重結合位置に大きな相違点が見られた^{3,4,7)}. 海綿類から見いだされた 5,9 位に共通の二重結合を有する (5,9-double bond system) トリエン酸およびテトラエン酸は n-7 系不飽和脂肪酸タイプで占められていたが, カサガイ類の場合は, n-9 系, n-7 系, n-6 系および n-3 系不飽和脂肪酸タイプと広範囲にわたっていた。なお, カサガイ類の藻食性との関係は今のところ明らかにされていない。

2・2 ウミウシ類から見いだされた NMI FA

ウミウシ類とは直腹足類亜綱異鰓上目に属し, 貝殻が退化, もしくは消失した巻貝の総称である。これまでに, 基礎生物学や生物有機化学の観点から, ウミウシ類の形態, 発生, 生体防御, 二次代謝産物などに関する研究は精力的に行われているが, 脂質クラスおよび構成脂肪酸組成について扱われた研究はほとんどない。

2007 年に, 熱帯産シロウミウシおよびキイロイボウミウシの主要リン脂質クラスであるホスファチジルコリン, ホスファチジルエタノールアミンなどの構成脂肪酸として, 通常, 貝類などに存在する典型的な NMI FA のジエン酸 20:2 $\Delta 5,11$, 20:2 $\Delta 5,13$, 21:2 $\Delta 7,13$, 22:2 $\Delta 7,13$, および 22:2 $\Delta 7,15$, に加え, 5,9- ジエン酸 23:2 $\Delta 5,9$, 24:2 $\Delta 5,9$, 25:2 $\Delta 5,9$, 26:2 $\Delta 5,9$, iso-25:2 $\Delta 5,9$ および iso-26:2 $\Delta 5,9$ が同定された¹²⁾。Table 4 の結果から, 海綿類と同様に中性脂質に比べて, 5,9- ジエン酸の割合は極性脂質あるいはリン脂質で高い値を示した。さらに, C₂₄ を軸に 5,9- ジエン酸の鎖長は, カサガイ類の場合とは分布に明瞭な相違が見られた。その要因として, ウミウシ類の広範囲な餌選好性 (海綿類の捕食を含む) あるいは共生細菌の存在 (奇数鎖脂肪酸・分枝鎖脂肪酸の供給源) による可能性が推測された。なお, 軟体動物では, 通常脂質の主要構成脂肪酸である 20:5n-3 および 22:6n-3 の占める割合は比較的高い値を示すが, 今回分析したウミウシ類では, その割合は全構成脂肪酸の 4% 未満であった。

2・3 二枚貝類から見いだされた NMI FA

これまでに, 主にカキ, ホタテ, およびムール貝の生産技術に関する脂質成分の研究は枚挙にいとまがない。しかし, 二枚貝類から見いだされる NMI FA の量は一般的に他の構成脂肪酸に比べて少ないため, 既存の二枚貝類でも NMI FA の構造やその分布特性に関する知見は, 十分ではない。

2007 年、ニュージーランド産モエギイガイと呼ばれるムール貝 (*Perna canaliculus*) から、超臨界二酸化炭素抽出法により、全脂質の約 10% を占める遊離脂肪酸が単離された。最終的に GC-MS を用いて 18:4 Δ 5,9,12,15, 19:4 Δ 5,9,12,16, 20:4 Δ 7,11,14,17, および 21:5 Δ 5,9,12,15,18 が新たに同定された (Table 1)¹⁷⁾。5,9,12 位に共通の二重結合を有する 3 種類の NMI FA が二枚貝から見いだされた。今回の実験は、不飽和脂肪酸の抗炎症活性を指標に実施された。

上品な甘みと癖のない味を持つ有用潜砂性二枚貝のひとつである北海道産シロガイは正式にはアラスジサラガイ (*Megangulus zyonensis*) と呼ばれている。筆者らは、この貝を用いて、外套膜、筋肉および内臓に含まれる全脂質の構成脂肪酸を分取硝酸銀クロマトグラフィーで分画後、不飽和脂肪酸のジメチルオキサゾリン誘導体を GC-MS で分析した。その結果、10 種類の NMI FA 18:2 Δ 5,11, 20:2 Δ 5,11, 20:2 Δ 5,13, 20:2 Δ 7,13, 21:2 Δ 7,13, 21:2 Δ 7,15, 22:2 Δ 7,13, 22:2 Δ 7,15, 20:3 Δ 5,11,14, および 22:3 Δ 7,13,16 を同定した¹⁸⁾。これまで、二枚貝類にしばしば見いだされる 22:2 Δ 7,13 および 22:2 Δ 7,15 に加え、今回同時に見いだされた 21:2 Δ 7,13 および 21:2 Δ 7,15 (Table 1) もバイオマーカーとして、利用されることが期待される。

3 NMI FA 生合成経路の推定

これまでに二枚貝類における NMI FA のジエン酸およびトリエン酸の生合成経路について、基本的な代謝の流れはすでに提唱されている (Fig. 2)^{19,20)}。しかし、現在でも酵素化学的検証はほとんど行われていない。これまでに推定されている 22:2 Δ 7,13 および 22:2 Δ 7,15 の生合成経路に加え、新たに見いだされた 21:2 Δ 7,13 および 21:2 Δ 7,15 の場合について、その関連する経路を Fig. 3 に示した。二枚貝類では、脂肪酸の Δ 5 位に二重結合を導入する不飽和化酵素および脂肪酸鎖延長酵素の連続反応により (Fig. 3), 19:1n-8 および 19:1n-6 はそれぞれ 21:2 Δ 7,13 および 21:2 Δ 7,15 に変換され生成されると推定される。また、該当するトリエン酸の生合成経路も同様に、ジエン酸の生成に関与する 2 つの酵素反応より生成すると考えられる。なお、二枚貝類ではトリエン酸までの生合成が可能であると考えられている。

一方、カサガイ類から新たに見いだされた 24:3 Δ 5,9,15, 24:3 Δ 5,9,17, 24:4 Δ 5,9,15,18 および 24:5 Δ 5,9,15,18,21 の生合成経路も、同様に Δ 5 位の不飽和化酵素および脂肪酸鎖延長酵素の反応により完結すると推定される (Fig. 2)。これまで、もっぱら C₂₂ の NMI FA による生合成経路を中心に考えられてきたが、さらに C₂₄ の NMI FA

Fig. 2 Possible Biosynthetic Pathways for NMI Fatty Acids with 24 Carbon Atoms.

*Not found in organisms.

Fig. 3 Possible Biosynthetic Pathways for NMI Fatty Acids with 19, 21, and 23 Carbon Atoms.

*Not found in organisms.

まで拡大された。しかし、腹足類における NMI FA の生合成経路やその存在は現在明らかにされていないため、食物連鎖による食性以外に共生生物の存在や他の可能性を含めて、検討する必要がある。したがって、Fig. 2 および Fig. 3 の NMI FA 生合成経路は、現段階では、共生生物による可能性も含めて推定した。

4 NMI FA の生物学的役割と生理活性

現在まで、NMI FA の生物学的役割について、①外部の温度変化に対する細胞膜流動性の制御 (NMI FA による融点低下へのシフト)、②長鎖高度不飽和脂肪酸の減少に伴う細胞内膜の機能修復 (NMI FA による抗酸化機能)、③ n-6 系および n-3 系高度不飽和脂肪酸の代替機能 (膜リン脂質への NMI FA 取り込みによる代謝制御) などが主に検討されている^{8,22-24)}。これらは、海洋に生息する軟体動物にとってさまざまな環境変化に適応するメカニズムと関連性がいずれも強い。しかし、NMI FA の詳細なメカニズムについては、未解明な点が多く残っているため、今後さらなる研究の進展を期待したい。

一方、海綿類を起源とする生理活性の探索は、さまざまなバイオアッセイ系を用いて、これまでに精力的な研究が行われてきた。そのなかで、1997 年に、抗癌剤開発の標的酵素の一つであるヒト DNA トポイソメラーゼ I に対する阻害活性を指標に、オーストラリア産海綿

Table 6 DNA Topoisomerase I Inhibitory Activity of Fatty Acids from an Australian Sponge, *Amphimedon* sp.

Fatty acid	Topoisomerase I inhibition (IC ₅₀ μM)
18:00	290
18:1n-9	100
30:3Δ5,9,21	3.1
28:2Δ5,9	1.3
25-methyl-26:2Δ5,9	1.1
27:2Δ5,9	0.86

Amphimedon sp. から 5,9 位の二重結合およびシクロプロピリデン構造を有する新規な不飽和脂肪酸が見いだされた²⁵⁾。しかし、阻害活性の発現に必須な構造は 5,9 位に二重結合を有する不飽和脂肪酸であることから、単離された 5,9- ジエン酸の中で、27:2Δ5,9 が *in vitro* の実験で最も優れた阻害活性を示した (Table 6)。さらに、2007 年に、トルコ産海綿 *Agelas oroides* から得られた複数の 5,9- ジエン酸は *in vitro* の実験で熱帯熱マラリア

原虫の脂肪酸合成酵素エノイル -ACP レダクターゼに対する優れた阻害活性を示した (Table 7)²⁶⁾。活性の強さは構成脂肪酸の鎖長やその組合せにより異なるが、5,9- ジエン酸を基本骨格とする構造が生理活性の発現に必須であることが明らかになった。さらに、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) および大腸菌 (*Escherichia coli*) のエノイル -ACP レダクターゼに対しても、同様に阻害活性を示すことから、その効果が期待されている。

一方、NMI FA は腹足類や二枚貝類の構成脂肪酸の一つとして存在するが、これらの多くは量的供給が難しいため、その生理活性についてはほとんど検討されていない。ここでは前述したムール貝 *Perna canaliculus* 由来の遊離脂肪酸から、リポオキシゲナーゼ阻害活性を指標に、逆相および硝酸銀イオン HPLC を用いて、精製を行った。その結果、一部未同定な成分を含むが、最大の活性を示した画分から、n-3 系高度不飽和脂肪酸に相当する新規な NMI FA 群が見いだされた¹⁷⁾。これまでに n-3 系高度不飽和脂肪酸は抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗免疫抑制作用などを有することが知られている

Table 7 Bioactive Fatty Acid Components from the Marine Sponge *Agelas oroides* and the Marine Bivalve *Perna canaliculus*.

Fatty acid	Composition (%)	Origin	Bioactive effects
23:2Δ5,9	36.0	<i>Agelas oroides</i>	<i>Pf</i> FabI ^{a)} inhibitory activity, IC ₅₀ 0.35 μg/ml
24:2Δ5,9	64.0		<i>Mt</i> FabI ^{b)} inhibitory activity, IC ₅₀ 9.4 μg/ml
			<i>Ec</i> FabI ^{c)} inhibitory activity, IC ₅₀ 0.50 μg/ml
24:2Δ5,9	36.3	<i>Agelas oroides</i>	<i>Pf</i> FabI inhibitory activity, IC ₅₀ 0.35 μg/ml
25:2Δ5,9	33.9		<i>Mt</i> FabI inhibitory activity, IC ₅₀ >50 μg/ml
26:2Δ5,9	19.9		<i>Ec</i> FabI inhibitory activity, IC ₅₀ >50 μg/ml
Other ^{d)}	9.9		
18:4Δ5,9,12,15	7.4	<i>Perna canaliculus</i>	Anti-inflammatory activity
19:4Δ5,9,12,16	2.8		
20:4n-6	8.3		
20:4Δ7,11,14,17	67.9		
20:5n-3	0.1		
21:5Δ 5,9,12,15,18	0.1		
Unidentified	13.4		
18:4Δ5,9,12,15	9.9	<i>Perna canaliculus</i>	Anti-inflammatory activity
19:4Δ5,9,12,16	1.0		
20:4n-6	0.2		
20:4Δ7,11,14,17	73.0		
Unidentified	15.9		

^{a)} *Plasmodium falciparum* enoyl-ACP reductase.

^{b)} *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase.

^{c)} *Escherichia coli* enoyl-ACP reductase.

^{d)} Minor fatty acids (< 3 %): 14:0, 15:0, 16:0, 17:0, *iso*-17:0, 18:0, 16:1, 18:1n-9, 23:1, 24:1, and 22:2Δ5,9.

が、今回得られた活性画分は単一の NMI FA で構成されていないため、活性発現に必要な二重結合位置や構成脂肪酸の最適な相対比率について、さらに詳細な検討が必要である。今回の結果から (Table 7), 20:4 Δ 7,11,14,17 に加え、少なくとも 5,9,12 位に共通の二重結合を有する NMI FA 群も生理活性の発現に何らかの関与をしている可能性が示唆された。

5 NMI FA 研究の課題

今回、カサガイ類に見いだされた 5,9- ジエン酸および 5,9 位に共通の二重結合を有する (5,9-double bond system) NMI FA については、海綿類との比較で、鎖長と位置異性体の構成に大きな相違が認められた。その要因として食性や共生生物による影響が考えられ、カサガイ類における共生生物の存在や生物相互の関係についても、今後の課題として取り組む必要があるかもしれない。一方、これまでに、NMI FA の生理活性に関する研究は、主に海綿類に由来する 5,9- ジエン酸およびその誘導体を中心に行われてきた¹⁾。これに対して、本稿では、ムール貝を例に、新規な NMI FA の生理活性について、探索的なツールを駆使した研究例を紹介した。現状では通常の軟体動物に見いだされる NMI FA は量的な制約があるので、海綿類の NMI FA ほど生理活性の研究は進展していない。しかし、今後 NMI FA の量的供給が確保できれば、生体内における NMI FA の生理機能の解明が可能になり、さらに類縁化合物の新たな探索にもつながることが期待される。今後は分析対象となる海洋生物の生物種をさらに拡大し、NMI FA の分布特性を精査することも必要である。これらの結果を踏まえて、生体内だけでなく共生生物を含めた生物相互の関係をより明確にすることが NMI FA の生物学的役割を理解することにつながると考えている。

謝 辞

本稿で述べた研究成果の一部は、財団法人岩手県学術研究振興財団の基盤研究費の援助を受けて、国立大学法人東京大学大気海洋研究所の共同利用研究プログラムとして実施した。最後に、ご協力いただいた共同研究者の方々に、この紙面を借りてお礼申し上げます。

文 献

- 1) G. Barnathan, *Biochimie*, **91**, 671-8 (2009).
- 2) E. Jefferts, R. W. Morales & C. Litchfield, *Lipids*, **9**, 244-7 (1974).
- 3) R.W. Morales & C. Litchfield, *Biochim. Biophys. Acta*, **431**, 206-16 (1976).
- 4) R.D. Walkup, G.C. Jamieson, M.R. Ratcliff & C. Djerassi, *Lipids*, **16**, 631-46 (1981).
- 5) M. Paradis & R.G. Ackman, *Lipids*, **10**, 12-6 (1975).
- 6) M. Paradis & R.G. Ackman, *Lipids*, **12**, 170-6 (1977).
- 7) Y-G. Joh, I.J. Elenkov, K.L. Stefanov, S.S. Popov, G. Dobson & W.W. Christie, *Lipids*, **32**, 13-7 (1997).
- 8) J.S. Klingensmith, *Lipids*, **17**, 976-81 (1982).
- 9) N.M. Carballeira & J.R. Medina, *J. Nat. Prod.*, **57**, 1688-95 (1994).
- 10) N.M. Carballeira & M. Reyes, *J. Nat. Prod.*, **58**, 1689-94 (1995).
- 11) H. Kawashima, *Lipids*, **40**, 627-30 (2005).
- 12) N.V. Zhukova, *Lipids*, **42**, 1169-75 (2007).
- 13) H. Kawashima, M. Ohnishi & S. Ogawa, *Lipids*, **44**, 665-9 (2009).
- 14) H. Kawashima, M. Ohnishi, S. Ogawa & K. Matsui, *Lipids*, **43**, 559-67 (2008).
- 15) H. Kawashima, M. Ohnishi & H. Uchiyama, *J. Oleo Sci.*, **51**, 503-8 (2002).
- 16) H. Kawashima & M. Ohnishi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 2575-8 (2006).
- 17) A.P. Treschow, L.D. Hodges, P.F.A. Wright, P.M. Wynne, N. Kalafatis & T.A. Macrides, *Comp. Biochem. Physiol.*, **147B**, 645-56 (2007).
- 18) H. Kawashima & M. Ohnishi, *Lipids*, **39**, 265-71 (2004).
- 19) N.V. Zhukova, *Biochim. Biophys. Acta*, **878**, 131-3 (1986).
- 20) N.V. Zhukova, *Comp. Biochem. Physiol.*, **100B**, 801-4 (1991).
- 21) M. Pirini, M.P. Manuzzi, A. Pagliarani, F. Trombetti, A.R. Borgatti & V. Ventrella, *Comp. Biochem. Physiol.*, **147B**, 616-26 (2007).
- 22) E. Kraffe, P. Soudant & Y. Marty, *Lipids*, **39**, 59-66 (2004).
- 23) V. Ventrella, M. Pirini, A. Pagliarani, F. Trombetti, M.M.P. Manuzzi & A.R. Borgatti, *Comp. Biochem. Physiol.*, **149B**, 241-50 (2008).
- 24) T. Tanaka, J. Morishige, T. Takimoto, Y. Takai & K. Satouchi, *Eur. J. Biochem.*, **268**, 4928-39 (2001).
- 25) T. Nemoto, G. Yoshino, M. Ojika & Y. Sakagami, *Tetrahedron*, **53**, 16699-710 (1997).
- 26) D. Tasdemir, B. Topaloglu, R. Perozzo, R. Brun, R. O' Neill, N.M. Carballeira, X. Zhang, P.J. Tonge, A. Linden & P. Ruedi, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6834-45 (2007).