海洋微生物の生理活性物質

小林 淳一*・石橋 正己*・繁森 英幸*

Bioactive Substances from Marine Microorganisms

Jun'ichi KOBAYASHI*, Masami ISHIBASHI* and Hideyuki SHIGEMORI*

Marine microorganisms are of considerable current interest as a new promising source of bioactive substances. Recently marine microorganisms have proven to produce a variety of chemically interesting and biologically significant secondary metabolites and some of them are expected as lead compounds for drug development or pharmacological tools for basic studies on life sciences. Here we describe the review of the recent studies on bioactive substances isolated from marine microorganisms such as bacteria, fungi, blue-green algae, dinoflagellates, and others.

Key words : Marine microorganisms ; Bioactive substances ; Bacteria ; Fungi ; Blue-green algae ; Dinoflagellates ; Marine natural products.

はじめに

近年、海洋微生物が新たな生理活性物質の有望な資源として注目されている。約20年前より、海洋生物の二次代謝産物に関する化学的研究が盛んとなり、特異な化学構造や興味深い生物活性を示す化合物が、多数報告されている¹⁻³⁾。研究対象とされてきた主な海洋生物は、採取が容易な海藻類や、海綿動物、腔腸動物、原索動物などの比較的大型の海洋無脊椎動物である。しかし、これらの海洋無脊椎動物の採取には自ずと限界があり、有用な生理活性物質が発見されても十分な量の供給は難しく、化学合成が可能な場合を除き、その物質が有効利用されるには至らない場合が多い。一方、最近では海綿や原索動物由来の化合物が、バクテリアや藍藻などに共生あるいは寄生する微生物により産生されているという可能性が示唆されている。

このような状況から、特異な生理活性物質を産生し、培養による物質の供給が可能と期待される海洋微生物が次第に注目されるようになり、それらの微生物の分離、培養ならびに化学的研究が活発に進められている⁴⁾。本稿では、海洋由来の細菌類、真菌類、および微細藻類(藍

藻、渦鞭毛藻などの単細胞藻類)からこれまでに分離された生理活性物質の化学構造と活性について概説し、海洋微生物研究の現状を紹介したい。なお海洋微生物由来の生理活性物質の中で、早くから研究されてきたフグ毒 tetrodotoxin や麻痺性貝毒 saxitoxin 類については、多くの総説⁵⁾があるのでそれらを参照していただきたい。

1. 細菌類

1.1. 海洋無脊椎動物より分離された細菌類 海洋天然物化学の研究材料として最も代表的なものとしては、海綿動物が挙げられる。以前に海綿動物の抽出物より単離された化合物が、同種の高綿から分離された細菌の培養菌体またはろ液より単離されたという例が最近いくつか報告された。

まず、バミューダ産の高綿 *Tedania ignis* より分離された *Micrococcus* 属の細菌の培養菌体から、3種のジケトピペラジン化合物(1, 2, 3)が分離された⁶⁾。この1~3は以前高綿 *T. ignis* の抽出物から単離されていたものである⁷⁾。また、東サモア産の高綿 *Dysidea* sp. より分離された *Vibrio* sp. の培養ろ液の GCMS 分析により、既に高綿 *Dysidea fragilis* から分離されているプロモジフェニルエーテル(4)が検出された⁸⁾。このような研究例から、他の海綿動物由来の生理活性物質の中にも、細菌により産生されているものがあると予想される。また一方、上述の *Micrococcus* sp. の菌株からは4種のベン

* 北海道大学薬学部 ()

* Faculty of pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

ゾチアゾール誘導体(5~8)も分離された⁹⁾。興味深いことに、5および6はクランベリーあるいは茶葉の芳香成分として知られていたものであり、また6は陸棲の酵母などからも得られている。この結果から示唆される一つの問題は、細菌あるいは真菌類を培養して活性物質を得ようとする場合、その菌が真に海洋種かどうかという点

である。しかしながら、この重要な問題について明確に議論している報告例はまだ少ないのが実状である。

海綿以外の海洋無脊椎動物より分離された細菌に由来する生理活性物質として、次のような化合物が報告されている。

駿河湾産の食用巻貝バイ *Babylonia japonica* の摂取により、1960年代に食中毒が発生している。この原因物質として、neosurugatoxin(9)およびprosugatoxin(10)が分離され、化学構造が解明されたが、この9および10は狩野川河口で夏期に繁殖する海洋細菌 *Aalkil* sp. に由来することが明らかにされた¹⁰⁾。これらのバイ毒素は、自律神経節シナプス部におけるニコチン性受容体を選択的に結合することが判明し、神経節伝達を遮断することが示唆された¹¹⁾。

また、カリフォルニア湾で採取された八放サンゴ *Pacificorgorgia* sp. の体表から分離された放線菌 *Streptomyces* sp. からは、8員環ラクトンを含む化合物として octalactin A(11)およびB(12)が分離された¹²⁾。11は、顕著な殺細胞活性を示したが、12にはそのような活性は認められていない。

一方、甲殻類のユビナガスジエビ *Palaemon macrodactylus* の胚は、多くの甲殻類が感染し易い病原性の真菌

Lagenidium callinectes に対して顕著な抵抗性を示す。これは、このエビの胚の表面に共生する細菌 *Alteromonas* sp. が、病原性真菌の成長を抑制する物質として 2,3-indolinedione(イサチン, 13)を産生するためである。この細菌を取り除いたエビの胚を病原性真菌と共存させたところこの胚はすぐ死滅したが、再びこの細菌を共生させた胚や13を与えた胚は健康であった。従って、胚に共生する細菌が抗真菌物質を放出することにより、病原性真菌の感染から宿主の胚を守っているものと考えられる¹³⁾。

1.2. 海水・海底堆積物由来の細菌類 上述のように他の海洋生物から分離された細菌類とは別に、海水や海底堆積物から分離された細菌由来の生理活性物質についても以下のような報告例がある。

まず日本海溝水深4310mの深海土壌より分離された *Bacillus* sp. より、抗菌活性物質として 3-amino-3-deoxy-D-glucose(14)が分離された¹⁴⁾。このアミノ糖は陸棲の

Bacillus aminoglucoacidicus および *Streptomyces lamsus* より既に分離されていたものである^{15,16)}。北太平洋の水深 980 m の海底堆積物より分離された未同定の細菌の一種からは、マクロライドおよびその関連化合物として macrolactin A~F (15~20), macrolactinic acid (21), および isomacrolactinic acid (22) が分離された。これらの化合物には、抗菌活性、殺細胞活性、および抗ウイルス活性が認められている¹⁷⁾。最近、これら macrolactin 類の絶対立体配置が分解反応と合成的手法により決定された¹⁸⁾。カナダ沖太平洋の表層水より分離された細菌 (未同定) の培養液からは、6 員環ラクトン化合物として oncorhycolide (23) および既知のクロロピロール化合物である aminopyrrolonitrin (24) が単離された。23 の酸素化およびメチル化の機構は独特であり、その生合成経路が研究されている¹⁹⁾。カリフォルニアの深海堆積物より分離された放線菌の一種からは、弱い抗菌物質として 24 員環マクロライド maduralide (25) が単離された²⁰⁾。また、バハマ諸島の海底堆積物より分離された放線菌の一種からは、ブタノライド化合物 26 が単離された。26 の構造は合成により絶対立体配置を含めて解明されている²¹⁾。カリフォルニア州ボデガ湾の浅海堆積物より分離された放線菌 (未知の *Streptomyces* sp.) からは、4 種のフェナジン型化合物 27~30 が単離された²²⁾。これらは、天然には稀な L-quinovose とフェナジンカルボン酸とがエステル結合を形成したもので、幅広い抗菌スペクトルを示す

点が特徴である。

その他の海洋細菌、放線菌由来の抗生物質として²³⁾, *Streptomyces griseus* から分離されたホウ素原子を含む二量体マクロライド aplasmomycin 類 (31~33)^{24,25)}, *Streptomyces tenjimariensis* から分離されたアミノ糖 istamycin A と B (34, 35)²⁶⁾, *S. griseus* と *S. tenjimariensis* の融合株より分離された飽和型インドリジン化合物 indolizomycin (36)²⁷⁾, *Flavobacterium uliginosum* より分離されたポリサッカライド marinactan²⁸⁾, *Alteromonas haeplanktis* より分離された二量体ラクタム bisucaberin (37)²⁹⁾, *Streptomyces oyaensis* より得られたスルホンアミド altemicidin (38)³⁰⁾ などがあげられる。

2. 真菌類

2.1. 海洋生物から分離された真菌類 海洋由来の真菌類についての生理活性物質の研究は、まだそれほど例は多くはないが、最近、他の海洋生物から分離された真菌類由来の生理活性物質の研究がいくつか報告されるようになってきた。

福井県産のズワイガニ *Chionoecetes opilio* の甲殻に寄生する不完全菌 *Phoma* sp. の培養液からユニークなジテルペン phomactin A (39) が単離され、X 線結晶解析によりその構造が決定された³¹⁾。39 は PAF (血小板活性化因子) 拮抗作用を示した。

また、相模湾で採取された魚 *Apogon endekataenia* コ

スジイシモチの消化管より分離された真菌 *Penicillium fellutanum* からは、N 末端に脂肪酸が結合したトリペプチドとして fellutamide A (40) および B (41) が分離された³²⁾。40 および 41 には、マウス白血病細胞 P 388, L 1210 およびヒト上皮がん細胞 KB に対して殺細胞活性が認められている。魚より分離されたものとしては他に、ササノハベラ *Pseudolabrus japonicus* の胃内容物から分離された真菌 *Aspergillus fumigatus* の培養菌体より、P 388 細胞に対して殺細胞活性を示す新規キナゾリン誘導体 fumiquinazoline A (42), B (43), および C (44) が分離されたという報告がある³³⁾。44 の構造は X 線結晶解析により決定されている。一方、ハワイのマングローブ由来の海洋子囊菌 *Helicascus kanaloanus* からは、既知のイソクロマン化合物 (+)-ochracin (45) と共に、 δ -ラクトン化合物として helicascotide A (46) および B (47) が得られた³⁴⁾。また、ジョージア州のサベロ島の沼沢性の草 *Spartina alterniflora* より分離された子囊菌 *Leptosphaeria obiones* からは、オルトキノン化合物として obionin A (48) が単離された³⁵⁾。*L. obiones* の粗抽出物はブラインシュリンプに対する毒性を示したが、48 には毒性が認められなかったため、分離操作中に毒性のないオルトキノン体へ変化したものと考えられている。

2.2. その他の真菌類 その他の海洋真菌由来の天然物として報告されているものに次のようなものがある。子囊菌の一種 *Leptosphaeria oraemaris* から、 γ -ブテノラクトン化合物として leptosphaerin (49) が分離され、X 線結晶解析と全合成により絶対立体配置を含めて構造が決定された^{36, 37)}。また、不完全菌の一種 *Dendryphiella salina* からは、エレモフィラン型セスキテルペン誘導体として dendryphiellin A~G (50~56), および C₉-カルボン酸として dendryphielllic acid A (57) および B (58) が単離された^{38, 39)}。また、よく流木や死んだ海藻などに付着して生活する不完全菌 *Asteromyces cruciatus* からは、以前に陸棲の真菌 (*Helminthosporium* および *Penicillium* 属) より得られていたジケトピペラジン化合物 (-)-gliovictin (59) が単離されている⁴⁰⁾。

3. 藍藻類

培養した海産藍藻由来の生理活性物質の研究はまだ例が少なく、次の二例がある程度である。一つはカリブ海産の藍藻 *Hormothamnion enteromorphoides* より分離されたペプチドで、hormothamnins 類が知られている⁴¹⁾。このペプチドは魚毒性、抗菌活性、殺細胞活性を示すが、最近、主成分の hormothamnin A (60) の全構造がアミノ酸分析や種々のスペクトルデータおよび部分加水分解反

応などの結果に基づき決定された⁴²⁾。このペプチドは D-アミノ酸など異常アミノ酸を多く含む環状構造を有している。またこのペプチドは、海洋から分離、培養した藻体および海洋から採取した藍藻それ自体の両方から得られている。もう一つの例として、三重県五ヶ所湾で採取された藍藻 *Oscillatoria* sp. の培養藻体の抽出物より、ヒトデ受精卵に対する卵割阻害物質⁴³⁾として oscillariolide (61) が分離された⁴⁴⁾。61 は、0.5 μ g/ml の濃度でヒトデ受精卵の分割を阻害したが、高濃度では細胞の不均等な分割を起こすという。

海洋で採取した藍藻を培養せずにそのまま材料として用いる研究は、以前から行われており⁴⁵⁾、その代表的なものとして、藍藻 *Lyngbya majuscula* から分離された lyngbyatoxin A (62)⁴⁶⁾, aplysiatoxin (63) およびその関連物質^{47, 48)}, 脂肪酸関連化合物 malyngolide (64)⁴⁹⁾, malynamide C (65)^{50, 51)}, 脂溶性ペプチド majusculamide C (66)^{52, 53)}などがあげられる。同様に、藍藻 *Hyella caespitosa* から、カルバゾールアルカロイドとして hyellazoles 類 (67, 68)⁵⁴⁾が、藍藻 *Rivularia firma* から臭素化された数種のインドール 2 量体 (69 など)^{55, 56)}が、藍藻 *Tolythrix conglutinata* var. *colorata* から 22 員環マクロライド化合物として tolytoxin A (70)⁵⁷⁾がそれぞれ分離されている。これらの中で lyngbyatoxin A (62) および aplysiatoxin (63) は、TPA 型発癌プロモーターとして知られている。また、tolyltoxin A (70) は、顕著な殺細胞活性お

よび抗真菌活性を示すという。

4. 渦鞭毛藻類

4.1. 食中毒原因物質を産生する渦鞭毛藻類

4.1.1. *Gymnodinium breve* 米国メキシコ湾沿岸ではしばしば赤潮が発生し、魚類の大量への死が引き起こされていたが、この赤潮は渦鞭毛藻 *Gymnodinium breve* によるものであることが知られている。この渦鞭毛藻を捕食した二枚貝などが毒化し、神経毒性貝中毒と呼ばれる食中毒を引き起こす。この赤潮の有毒成分について、渦鞭毛藻の培養に基づく研究が盛んに行われ、これまでに数種のポリエーテル化合物の分離、構造決定および生合成研究等が報告されている。

最初に化学構造が解明された毒成分は、はしご型ポリエーテル化合物である brevetoxin B(71)で、X線結晶解析とCDスペクトルにより絶対立体配置を含めた構造が提出された⁵⁸⁾。その後、類縁化合物である brevetoxin C(72)⁵⁹⁾、GB-3(73)⁶⁰⁾、GB-5(74)、GB-6(75)⁶¹⁾の構造が、X線解析やNMR等のスペクトルデータに基づき次々に解明された。Brevetoxin B(71)の絶対立体配置は、光学活性なアセタール誘導体のX線解析によっても確認されている⁶²⁾。

最も強力な毒性を示す brevetoxin A(76)は、ポリエーテルの基本骨格が上記の化合物群と異なっていたため構

造解析は難航したが⁶³⁾、76のジメチルアセタール誘導体のX線結晶解析によりその構造が明らかとなった⁶⁴⁾。一方、NMRやMS等のスペクトルデータおよび化学的手法に基づいて報告された brevetoxin Aの構造は、X線解析により導かれた構造と6位のメチル基の立体配置を除き一致していた⁶⁵⁾。また、brevetoxin A(76)の類縁化合物である GB-7(77)の構造も明らかにされた。これらブレベトキシン類は、強い魚毒性(LD₁₀₀, 3~60 ng/ml)を示すとともに、Na⁺チャンネルのNa⁺透過性を増大させることが知られている。また、最近、ブレベトキシン分子の約半分の大きさの hemibrevetoxin 類が渦鞭毛藻 *G. breve* より分離され、そのうち hemibrevetoxin A(78)の構造が決定されている⁶⁶⁾。

ブレベトキシンの生合成の研究から、これら渦鞭毛藻由来のポリエーテル化合物は、陸棲の放線菌由来のポリエーテル抗生物質とは異なる独特の生合成経路により生成されることが明らかとなった。¹³Cで標識した炭素源を用いて渦鞭毛藻を培養することにより、¹³Cで標識されたブレベトキシン類が調製され、この標識体の2次元NMR(INADEQUATE法⁶⁷⁾、HOHAHA法^{68,69)}などを解析することにより、¹³C NMRのシグナルが完全に帰属された。その結果、ブレベトキシンの生合成過程は、酢酸を単位とする通常の生合成経路のみでは説明が困難であり、コハク酸、 α -ケトグルタル酸および3-ヒドロキ

シ-3-メチルグルタル酸などが生合成前駆体として推定されている⁷⁰⁾。また、 ^{14}C で標識されたコハク酸、プロピオン酸およびメバロラクトンの取り込み実験の結果から、brevetoxin A(76)およびB(71)の1位のラクトンカルボニル炭素は炭酸ガスに由来し、末端の不飽和アルデヒドを含む炭素4個の側鎖はメバロン酸に由来する、という生合成経路が提唱されている⁷¹⁾。今後さらに詳細な生合成経路の解明が望まれる。

渦鞭毛藻 *G. breve* 由来の魚毒性を示す化合物として、ブレベトキシンの他に、*O, O*-dipropyl (E)-2-(1-methyl-2-oxopropylidene)-phosphorohydrazidithioate (E)-oxime(79)⁷²⁾と類似化合物 PB-1(80)⁷³⁾が分離され、X線結晶解析により79の構造が解明された。79および80は、約1 ppmの濃度でグッピー *Lebistes reticulatus* に対して魚毒性を示すという。

4.1.2. 下痢性貝毒を産生する渦鞭毛藻類 ホタテ、ムラサキガイなど本来は無毒な二枚貝が、有毒渦鞭毛藻を捕食することにより、下痢や吐気を伴う食中毒を引き起こすことがある。東北地方を中心に発生するこの下痢性貝中毒⁷⁴⁾の原因物質として、dinophisistoxin(DTX)類、pectenotoxin(PTX)類および yessotoxin(YTX)の3種のポリエーテル化合物群が分離された。これらの有毒成分は、ムラサキガイ *Mytilus edulis* やホタテガイ *Patinopecten yessoensis* の中腸腺より分離されたものである

が、真の毒化原因生物は渦鞭毛藻 *Dinophysis fortii* などであることが明らかにされている。

DTX 群には、DTX₁(81)⁷⁵⁾、DTX₃(82)⁷⁶⁾、7-O-palmitoyl DTX₁(83)などの化合物が含まれる。これらの化合物は、クロイソカイメン *Halichondria okadai* より殺細胞活性成分として分離された okadaic acid(84)⁷⁷⁾の類縁体であり、84は渦鞭毛藻 *Prorocentrum lima* から分離されている^{78,79)}。PTX 群については、PTX₁(85)のX線結晶解析により構造が決定され、前例のない34員環ラクトン構造をもつことが明らかとなった⁷⁶⁾。85の同族体である PTX₂(86)、PTX₃(87)、PTX₆(88)も分離されている。渦鞭毛藻 *D. fortii* が PTX₂(86)を産生し、これがホタテガイに蓄積され、貝の酸化酵素により、PTX₁(85)、PTX₃(87)、PTX₆(88)へと変換されるものと考えられている。また、yessotoxin(89)は、ホタテガイ中腸腺より分離された有毒成分で、マウスに対する致死毒性は100 $\mu\text{g/kg}$ (腹腔内投与)であり、DTX 類、PTX 類より毒性が強い。89の構造は2次元 NMR を中心とするスペクトルデータに基づいて、立体配置を含めて明らかとなった⁸⁰⁾。89の基本骨格は brevetoxin 類に類似しているが、末端に2個の硫酸エステルを有する点が異なる。前述のように okadaic acid(84)は、渦鞭毛藻 *Prorocentrum lima* から分離されているが、この渦鞭毛藻 *P. lima* の抽出物からは、84の類縁体として他に、DTX₁(81)、7-deox-

- 81 $R^1=H, R^2=OH, R^3=CH_3, R^4=CH_3$
 82 $R^1=H, R^2=O\text{-acyl (C}_{16:0}, C_{18:4}, C_{20:5}, C_{22:6}), R^3=CH_3, R^4=CH_3$
 83 $R^1=H, R^2=O\text{-palmitoyl}, R^3=CH_3, R^4=CH_3$
 84 $R^1=H, R^2=OH, R^3=H, R^4=CH_3$
 90 $R^1=H, R^2=H, R^3=H, R^4=CH_3$
 91 $R^1=C_2H_5, R^2=OH, R^3=H, R^4=CH_3$
 92 $R^1=CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(=CH_2)CH_2OH, R^2=OH, R^3=H, R^4=CH_3$
 93 $R^1=CH_2C(=CH_2)CH_2CH=CHCH_2OH, R^2=OH, R^3=H, R^4=CH_3$
 94 $R^1=H, R^2=OH, R^3=CH_3, R^4=H$

- 85 $R=CH_2OH$
 86 $R=CH_3$
 87 $R=CHO$
 88 $R=COOH$

89

95

yokadaic acid(90), ethyl okadaate (91), ジオールエステル(92, 93)などが報告されている。Okadaic acid 同族体は強い殺細胞活性, 抗カビ性, 下痢原性, マウス致死毒性を示すが, そのエステル群はマウス致死毒性のみを示すという。また, 最近新たな okadaic acid 関連化合物として, DTX₂(94)がアイルランド産のムラサキガイより単離された⁸¹⁾。これらの化合物は, プロテインフォスファターゼ阻害活性を示すことが明らかとなっている。P. lima からは, okadaic acid とは異なる有毒成分として prorocentrolide(95)が分離された⁸²⁾。95は, 員数26の炭素環, 員数28のラクトン環およびヘキサヒドロイソキノリン環を含む特異な化学構造を有している。95のマウスに対する最小致死量は, 0.4 mg/kg(腹腔内投与)とされている。

4.1.3. *Gambierdiscus toxicus* サンゴ礁の発達した南方海域では, 魚類の摂取により下痢や知覚異常を主徴とする食中毒が頻繁に発生している。これはシガテラと呼ばれる中毒で, その原因生物は大型藻類に付着して生活する渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* である。その主要毒である ciguatoxin と maitotoxin について化学的研究が進められている。

Ciguatoxin(CTX)の構造研究は, 毒の入手が極めて困

難であったため長い間化学構造の決定には至らなかった^{83,84)}。最近, ドクウツボ *Gymnothorax javanicus* の肝臓から分離された CTX(96)と, 渦鞭毛藻 *G. toxicus* から分離された CTX の同族体である GT4B(97)を用いて, 各種2次元 NMR による構造解析が行われ, 各々の構造が解明された^{85~87)}。CTX(96)は, 渦鞭毛藻 *G. toxicus* の培養ではほとんど生産されないため, ドクウツボなどの有毒魚から分離せざるを得ず, しかも個体により毒の含量が大きく異なり, 化学的研究を行うのに十分な量の CTX を集めるのは容易ではなかった。CTX(96)のマウスに対する LD₅₀ は, 0.35 μg/kg(腹腔内投与)で, フグ毒 tetrodotoxin より20倍, 同族体 GT4B(97)より10倍毒性が強いと報告されている。最近, GT4B(97)のAB環部の光学活性体の合成が行われ, そのCDスペクトルの結果より, GT4BおよびCTXの5位の絶対立体配置はR配置と推定された⁸⁸⁾。また, 1.1mgのCTXを用いた HMQC や HSQC スペクトルの解析により, CTXの¹³C NMR シグナルの帰属が行われた⁸⁹⁾。

一方, シガテラ中毒の中で, 藻食性のサザナミハギ(タヒチでマイトと呼ばれる魚)に起因する中毒の症状は, CTXによるものとは少し異なることが知られている。サザナミハギの内臓には, CTXの他に水溶性毒 maitoto-

xin (MTX) が含まれており、MTX のマウスに対する LD_{50} は $0.13 \mu\text{g}/\text{kg}$ (腹腔内投与) であり、海産毒中最強である。MTX は、Ca チャンネルを特異的に活性化し、Ca の流入を伴う細胞制御機構の研究に重要な試薬となっている。MTX は、CTX とは異なり培養した渦鞭毛藻 *G. toxicus* によって生産されるが、4000 L の培養液から得られる MTX の量は約 20 mg 程度であり、化学的研究を行うのは必ずしも容易ではない。各種スペクトルデータの結果から MTX の構造は、巨大な鎖状ポリケチドと推定され、2 個の硫酸エステルを含むその分子量は 3424 (Na 塩) と推定されている。最近、2 次元 NMR などのデータに基づき、MTX のいくつかの部分構造が提出されている⁹⁰⁾。また一方、この渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* の培養液は、強力な抗カビ活性を示すことが見出された。上述の MTX や CTX 同族体は細胞内に保持されるため、*G. toxicus* の藻体の抽出物より分離されたものであるが、これとは別に、*G. toxicus* の培養液について、抗カビ活性を指標とした分離・精製が行われ、4 種のポリエーテル化合物 gambieric acid A~D が単離された。このうち、gambieric acid A (98) と C (99) について、詳細な NMR スペクトルの解析に基づき構造が提出された。Gambieric acid 類の抗カビ活性はきわめて強力であり、*Aspergillus niger* に対しては amphotericin B の約 2000 倍の強さである⁹¹⁾。

4.2. 海洋生物より分離された渦鞭毛藻 沖縄産の *Amphiscolops* 属の数種のヒラムシから、その体内に共生

する *Amphidinium* 属の渦鞭毛藻が分離され、各々の培養藻体の抽出物から、殺細胞活性を示すマクロライド化合物である amphidinolide A~H (100~107) が異なった比率で分離され、2 次元 NMR 等のスペクトルデータに基づき構造が解明された⁹²⁻⁹⁹⁾。即ち、4 種のヒラムシをヒラムシ-1~4 と仮称すると、ヒラムシ-1 (*Amphiscolops* sp.) の共生藻 *A. sp.* からは amphidinolide A~D (100~103) が⁹³⁻⁹⁶⁾、ヒラムシ-2 (*Amphiscolops* sp.) の共生藻 *A. sp.* からは amphidinolide A (100), E (104) が⁹⁷⁾、ヒラムシ-3 (*Amphiscolops magniviridis*) の共生藻 *A. sp.* からは amphidinolide B (101), C (102), F (105) が⁹⁸⁾、ヒラムシ-4 (*Amphiscolops breviviridis*) の共生藻 *A. sp.* からは amphidinolide G (106), H (107) が⁹⁹⁾、それぞれ分離されている。これらのマクロライド化合物の環の大きさは互いに異なり、amphidinolide E (104) が 19 員環、amphidinolide A (100) が 20 員環、amphidinolide C (102) と F (105) が 25 員環、amphidinolide B (101), D (103), H (107) が 26 員環、amphidinolide G (106) が 27 員環で、天然には稀な奇数のラクトン環を多く含む点が注目される。これらのマクロライド化合物の中で、とくに amphidinolide B (101), C (102), G (106), H (107) は、マウス白血球細胞 L1210 およびヒト上皮がん細胞 KB に対して顕著な殺細胞活性 (IC_{50} , $5 \sim 0.1 \text{ ng/ml}$) を示しており、新たな抗腫瘍性物質として発展することが期待されている。Amphidinolide 類の立体化学は未確定であり、今後の課題となっている^{100,101)}。

二枚貝ヒシガイの一種 *Fragum* sp. のえら細胞内に共生する渦鞭毛藻 *Symbiodinium* sp. の培養藻体からは、筋小胞体の Ca^{2+} -ATPase を活性化するというユニークな作用を示すセラミド化合物として symbioramide (108) が分離された¹⁰²⁾。この化合物に含まれる α -ヒドロキシ酸の絶対立体配置は、合成により R と決定されている¹⁰³⁾。

4.3. その他の渦鞭毛藻類 食中毒との関連や、他の海洋生物との共生関係が指摘されていない他の渦鞭毛藻由来の天然生理活性物質についても、次のように数種報告されている。

太平洋北東部で採取された渦鞭毛藻 *Prorocentrum minimum* の培養藻体からは、抗菌活性を示す化合物として 1-(2,6,6-trimethyl-4-hydroxycyclohexenyl)-1,3-butanedione (109) が分離された¹⁰⁴⁾。この藻の培養には 200 l のポリエチレンタンクが用いられ、培養藻体を遠心分離により除去したのち、培養液を酸性 (pH 2) として XAD-2 樹脂に吸着させた部分から、109 が分離されている。

神奈川県城ヶ島の潮だまりで採取された渦鞭毛藻 *Goniodoma pseudogoniaulax* (*Alexandrium hiranoi*) から、抗真菌活性を示すポリエーテルラクトン goniodomin A (110) が分離され、NMR データに基づきその構造が決定された¹⁰⁵⁾。以前ブエルトリコ産の *Goniodoma* sp. からも抗真菌成分として goniodomin が分離されていたが¹⁰⁶⁾、その構造は 110 と関連しているものと推定される。

渦鞭毛藻 *Amphidinium carteri* からは、5 種の溶血性成

分が分離された。そのうち比較的量の多い hemolysin I (111) および II (112) については、モノおよびジガラクトシルグリセロリピドであると報告されている⁷⁹⁾。また、大阪湾で採取された渦鞭毛藻 *Heterosigma* sp. からは、オクタデカテトラエン酸またはエイコサペンタエン酸を含む糖脂質として heterosigma-glycolipid I (113) および II (114) が分離された¹⁰⁷⁾。

沖縄石垣島で採取された渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* の培養藻体からは、抗真菌活性成分としてポリエンポリオール化合物 amphidinol (115) が分離された¹⁰⁸⁾。構造決定には、 ^{13}C -NMR の測定感度を向上させるために、 $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$ 存在下に渦鞭毛藻を培養して得られる 115 の ^{13}C 標識体が用いられている。水酸基や二重結合の位置については、正および負の FABMS/MS により確認されている。115 は、*Aspergillus niger* に対して amphotericin B より 3 倍強い抗真菌活性を示し、また溶血作用も示す物質である。

一方、渦鞭毛藻の仲間には、夜光虫のように発光する種がいる。発光に関与する物質ルシフェリンが、渦鞭毛藻 *Pyrocystis lunula* の培養藻体から分離され、その構造が 116 と決定された。この 116 が酵素ルシフェラーゼの働きにより、酸化体 (117) へ変換される際に発光するという機構が推定されている¹⁰⁹⁾。渦鞭毛藻 *Gonyaulax polyedra* は夜間にのみ発光し、また、約 24 時間の周期性 (既日性リズム) をもっている。この周期を短縮する内在性物質として、*G. polyedra* の培養藻体より gonyaulin (118) が分離され¹¹⁰⁾、その構造が合成によって確認され

た¹¹¹⁾。

5. その他の微細藻類

その他の微細藻類として、ハプト藻、クリプト藻およびケイ藻を対象とした次のような研究例もある。沖縄産の石サンゴ（未同定）に共生していたハプト藻 *Hymenomonas* sp. の培養藻体からは、ステロール硫酸エステルとして hymenosulfate (119) および 3 種の糖脂質 (111, 113, 120) が分離された¹¹²⁾。119 には筋小胞体の Ca^{2+} 遊離促進作用が、3 種の糖脂質 (111, 113, 120) には Na^+ , K^+ -ATPase の阻害活性がそれぞれ認められた。また、プエルトリコの北岸で採取されたクリプト藻 *Chrysosphaera taylori* からは、ステリルクロモン型化合物として hormothamnione (121)¹¹³⁾ および 6-desmethoxyhormothamnione (122)¹¹⁴⁾ が分離され、121 の構造は X 線結晶解析に基づいて解明された。当初このクリプト藻は、藍藻 *Hormothamnion enteromorphoides* と誤って同定されたため、このように命名されている。これらの化合物は、腫瘍細胞に対して顕著な殺細胞活性を示した。また、カナダ沖大西洋で採取されたケイ藻 *Nitzschia pungens* からは、シクロペンタン環と γ -ラクトンを有するアラキドン酸誘導体として bacillariolide I (123) および II (124) が分離されている¹¹⁵⁾。

おわりに

以上、海洋微生物由来の生理活性物質の研究について、最近の研究を中心に、その概略を紹介してきた。これらの中には、ユニークな化学構造をもつものが多く、生物活性の面からも重要なものが含まれるので、合成化学的にも魅力ある研究対象であると考えられる。新しい医薬品のリード化合物として、あるいは生命科学の基礎研究のための試薬として、海洋微生物由来の生理活性物質はますます注目を集め、今後この分野の研究が一層進展するものと期待される。

(平成 4 年 2 月 27 日受理)

文 献

- 1) 化学増刊 111, “海洋天然物化学”, 北川勲編, 化学同人, (1987)
- 2) “マリンバイオ”, 松永是監修, シーエムシー, (1989)
- 3) 続医薬品の開発, 第 10 巻, “海洋資源と医薬品 I”, 塩入孝之・大泉康編, 廣川書店, (1991)
- 4) 小林淳一, 現代化学, 213, 24 (1988)
- 5) J. Kobayashi, M. Ishibashi, *The Alkaloids*, A. Brossi, G.A. Cordell, Eds., Academic Press: San Diego, 1992; Vol. 41, pp. 41-124
- 6) A.A. Stierle, J.H. Cardellina II, F.L. Singleton, *Experientia*, **44**, 1021 (1988)
- 7) F.J. Schmitz, D.J. Vanderah, K.H. Hollenbeck, C.E.L. Enwall, Y. Gopichand, P.K. Sengupta, M.B. Hossain, C. van der Helm, *J. Org. Chem.*, **48**, 3941 (1983)
- 8) G.B. Elyakov, T. Kuznetsova, V.V. Mikhailov, I.I. Maltsev, V.G. Voinov, S.A. Fedoreyev, *Experientia*, **47**, 632 (1991)
- 9) A.A. Stierle, J.H. Cardellina II, F.L. Singleton, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4847 (1991)
- 10) T. Kosuge, K. Tsuji, K. Hirai, T. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3059 (1985)
- 11) T. Kosuge, H. Zenda, K. Tsuji, *Yakugaku Zasshi*, **107**, 665 (1987)
- 12) D.M. Tapiolas, M. Roman, W. Fenical, T.J. Stout, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4682 (1991)
- 13) M.S. Gil-Turnes, M.E. Hay, W. Fenical, *Science*, **246**, 116 (1989)
- 14) N. Fusetani, D. Ejima, S. Matsunaga, K. Hashimoto, K. Itagaki, Y. Akagi, N. Taga, K. Suzuki, *Experientia*, **43**, 464 (1987)
- 15) S. Umezawa, K. Umino, S. Shibahara, M. Hamada, S. Omoto, *J. Antibiot.*, **A20**, 335 (1967)
- 16) L.A. Dolak, T.M. Catle, A. Dietz, A.L. Laborde, *ibid.*, **33**, 900 (1980)
- 17) K. Gustafson, M. Roman, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7519 (1989)
- 18) S.D. Rychnovsky, D.J. Skalitzy, C. Pathirana, P.R. Jensen, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 671 (1992)
- 19) J. Needham, R.J. Andersen, M.T. Kelly, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 315 (1991)
- 20) C. Pathirana, D. Tapiolas, P.R. Jensen, R. Dwight, W. Fenical, *ibid.*, **32**, 2323 (1991)
- 21) C. Pathirana, R. Dwight, P.R. Jensen, W. Fenical, A. Delgado, L.S. Brinen, J. Clardy, *ibid.*, **32**, 7001 (1991)
- 22) C. Pathirana, P.R. Jensen, R. Dwight, W. Fenical, *J. Org. Chem.*, **57**, 740 (1992)
- 23) Y. Okami, *Horizons on Antibiotics Research*; Japan Antibiotic Research Association: Tokyo, 1988; pp. 213-227
- 24) Y. Okami, T. Okazaki, T. Kitahara, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **29**, 1019 (1976)
- 25) H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Kitahara, T. Okazaki, Y. Okami, *ibid.*, **30**, 714 (1977)
- 26) Y. Okami, K. Hotta, M. Yoshida, D. Ikeda, S. Kondo, H. Umezawa, *ibid.*, **32**, 964 (1979)
- 27) S. Gomi, D. Ikeda, H. Nakamura, H. Naganawa, F. Yamashita, K. Hotta, S. Kondo, Y. Okami, H. Umezawa, *ibid.*, **37**, 1491 (1984)

- 28) H. Umezawa, Y. Okami, S. Kurasawa, T. Ohnuki, M. Ishizuka, T. Takeuchi, T. Shiio, Y. Yugari, *ibid.*, **36**, 471 (1983)
- 29) A. Takahashi, H. Nakamura, T. Kameyama, S. Kurasawa, H. Naganawa, Y. Okami, T. Takeuchi, H. Umezawa, *ibid.*, **40**, 1671 (1987)
- 30) A. Takahashi, S. Kurasawa, D. Ikeda, Y. Okami, T. Takeuchi, *ibid.*, **42**, 1556 (1989)
- 31) M. Sugano, A. Sato, Y. Iijima, T. Oshima, K. Furuya, H. Kuwano, T. Hata, H. Hanzawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5463 (1991)
- 32) H. Shigemori, S. Wakuri, K. Yazawa, T. Nakamura, T. Sasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron*, **47**, 8529 (1991)
- 33) A. Numata, C. Takahashi, T. Matsushita, T. Miyamoto, K. Kawai, Y. Usami, E. Matsumura, M. Inoue, H. Ohishi, T. Shingu, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1621 (1992)
- 34) G.K. Poch, J.B. Gloer, *J. Nat. Prod.*, **52**, 257 (1989)
- 35) G.K. Poch, J.B. Gloer, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3483 (1989)
- 36) G.S. Schiehser, J.D. White, G. Matsumoto, J.O. Pezzanite, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5587 (1986)
- 37) A.J. Pallenberg, J.D. White, *ibid.*, **27**, 5591 (1986)
- 38) A. Guerriero, M. D'Ambrosio, V. Cuomo, F. Vanzanella, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 57 (1988)
- 39) A. Guerriero, M. D'Ambrosio, V. Cuomo, F. Vanzanella, F. Pietra, *ibid.*, **72**, 438 (1989)
- 40) J. Shin, W. Fenical, *Phytochemistry*, **26**, 3347 (1987)
- 41) W.H. Gerwick, C. Mrozek, M.F. Moghaddam, S.K. Agarwal, *Experientia*, **45**, 115 (1989)
- 42) W.H. Gerwick, Z.D. Jiang, S.K. Agarwal, B.T. Farmer, *Tetrahedron*, **48**, 2313 (1992)
- 43) M. Murakami, K. Makabe, S. Okada, K. Yamaguchi, S. Konosu, *Nippon Suisan Gakkaishi*, **54**, 1035 (1988)
- 44) M. Murakami, H. Matsuda, K. Makabe, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2391 (1991)
- 45) R.E. Moore, *Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives*; P.J. Scheuer, Ed.; Academic Press: New York, 1981; Vol. IV, pp.1-52
- 46) S. Sakai, Y. Hitotsuyanagi, N. Aimi, H. Fujiki, M. Suganuma, T. Sugimura, Y. Endo, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5219 (1986)
- 47) R.E. Moore, A.J. Blackman, C.E. Cheuk, J.S. Mynderse, G.K. Matsumoto, J. Clardy, R.W. Woodard, J.C. Craig, *J. Org. Chem.*, **49**, 2484 (1984)
- 48) M. Entzeroth, A.J. Blackman, J.S. Mynderse, R.E. Moore, *ibid.*, **50**, 1255 (1985)
- 49) J.H. Cardellina II, R.E. Moore, E.V. Arnold, J. Clardy, *ibid.*, **44**, 4039 (1979)
- 50) R.D. Ainslie, J.J. Barchi, Jr., M. Kuniyoshi, R.E. Moore, J.S. Mynderse, *ibid.*, **50**, 2859 (1985)
- 51) W.H. Gerwick, S. Reyes, B. Alvarado, *Phytochemistry*, **26**, 1701 (1987)
- 52) D.C. Carter, R.E. Moore, J.S. Mynderse, W. Niemczura, J.S. Todd, *J. Org. Chem.*, **49**, 236 (1984)
- 53) J.S. Mynderse, A.H. Hunt, R.E. Moore, *J. Nat. Prod.*, **51**, 1299 (1988)
- 54) J.H. Cardellina II, M.P. Kirkup, R.E. Moore, J.S. Mynderse, K. Seff, C.J. Simmons, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4915 (1979)
- 55) R.S. Norton, R.J. Wells, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3628 (1982)
- 56) A.R. Hodder, R.J. Capon, *J. Nat. Prod.*, **54**, 1661 (1991)
- 57) S. Carmeli, R.E. Moore, G.M.L. Patterson, *ibid.*, **53**, 1533 (1990)
- 58) Y. Lin, M. Risk, S.M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J.C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6773 (1981)
- 59) J. Golik, J.C. James, K. Nakanishi, Y.Y. Lin, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2535 (1982)
- 60) H.N. Chou, Y. Shimizu, *ibid.*, **23**, 5521 (1981)
- 61) H.N. Chou, Y. Shimizu, G.D. Van Duyne, J. Clardy, *ibid.*, **26**, 2865 (1985)
- 62) Y. Shimizu, H. Bando, H.-N. Chou, G.D. Van Duyne, J.C. Clardy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1656
- 63) K. Nakanishi, *Toxicon*, **23**, 473 (1985)
- 64) Y. Shimizu, H.N. Chou, H. Bando, G.D. Van Duyne, J.C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 514 (1986)
- 65) J. Pawlak, M.S. Tempesta, J. Golik, M.G. Zagorski, M.S. Lee, K. Nakanishi, T. Iwashita, M.L. Gross, K.B. Tomer, *ibid.*, **109**, 1144 (1987)
- 66) A.V.K. Prasad, Y. Shimizu, *ibid.*, **111**, 6476 (1989)
- 67) M.S. Lee, D.J. Repeta, K. Nakanishi, M.G. Zagorski, *ibid.*, **108**, 7855 (1986)
- 68) M.G. Zagorski, K. Nakanishi, G.-W. Qin, M.S. Lee, *J. Org. Chem.*, **53**, 4156 (1988)
- 69) M.S. Lee, K. Nakanishi, M.G. Zagorski, *New. J. Chem.*, **11**, 753 (1987)
- 70) H.-N. Chou, Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2184 (1987)
- 71) M.S. Lee, G.-W. Qin, K. Nakanishi, M.G.

- Zagorski, *ibid.*, 111, 6234 (1989)
- 72) M. Alam, R. Sanduja, M.B. Hossain, D. Van der Helm, *ibid.*, 104, 5232 (1982)
- 73) M. Dinovi, D.A. Trainor, K. Nakanishi, R. Sanduja, M. Alam, *Tetrahedron Lett.*, 24, 855 (1983)
- 74) M. Murata, *Nippon Nougai Kagaku Kaishi*, 65, 728, 1743 (1991)
- 75) M. Murata, H. Shimatani, Y. Sugitani, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Nippon Suisan Gakkaishi*, 48, 549 (1982)
- 76) T. Yasumoto, M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G.K. Matsumoto, J. Clardy, *Tetrahedron*, 41, 1019 (1985)
- 77) K. Tachibana, P.J. Scheuer, Y. Tsukiani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F.J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2469 (1981)
- 78) Y. Murakami, Y. Oshima, T. Yasumoto, *Nippon Suisan Gakkaishi*, 48, 69 (1982)
- 79) T. Yasumoto, N. Seino, Y. Murakami, M. Murata, *Biol. Bull.*, 172, 128 (1987)
- 80) M. Murata, M. Kumagai, J.S. Lee, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, 28, 5869 (1987)
- 81) T. Hu, J. Doyle, D. Jackson, J. Marr, E. Nixon, S. Pleasance, M.A. Quilliam, J.A. Walter, J.L.C. Wright, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 39
- 82) K. Torigoe, M. Murata, T. Yasumoto, T. Iwashita, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7869 (1988)
- 83) K. Tachibana, M. Nukina, Y.-G. Joh, P.J. Scheuer, *Biol. Bull.*, 172, 122 (1987)
- 84) M. Nukina, L.M. Koyanagi, P.J. Scheuer, *Toxicol.*, 22, 169 (1984)
- 85) M. Murata, A.M. Legrand, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, 30, 3793 (1989)
- 86) M. Murata, A.M. Legrand, Y. Ishibashi, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8929 (1989)
- 87) M. Murata, A.M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *ibid.*, 112, 4380 (1990)
- 88) T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, Y. Yamamoto, M. Murata, T. Yasumoto, N. Harada, *Tetrahedron Lett.*, 32, 4505 (1991)
- 89) M. Murata, A.-M. Legrand, P.J. Scheuer, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, 33, 525 (1992)
- 90) A. Yokoyama, M. Murata, Y. Oshima, T. Iwashita, T. Yasumoto, *J. Biochem.*, 104, 184 (1988)
- 91) H. Nagai, K. Torigoe, M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, H. Hirota, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 1102 (1992)
- 92) J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.*, 52, 225 (1989)
- 93) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, 27, 5755 (1986)
- 94) M. Ishibashi, Y. Ohizumi, M. Hamashima, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1127
- 95) J. Kobayashi, M. Ishibashi, M.R. Wälichli, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, Y. Ohizumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 490 (1988)
- 96) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, Y. Hirata, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe, *J. Nat. Prod.*, 52, 1036 (1989)
- 97) J. Kobayashi, M. Ishibashi, T. Murayama, M. Takamatsu, M. Iwamura, Y. Ohizumi, T. Sasaki, *J. Org. Chem.*, 55, 3421 (1990)
- 98) J. Kobayashi, M. Tsuda, M. Ishibashi, H. Shigemori, T. Yamasu, H. Hirota, T. Sasaki, *J. Antibiot.*, 44, 1259 (1991)
- 99) J. Kobayashi, H. Shigemori, M. Ishibashi, T. Yamasu, H. Hirota, T. Sasaki, *J. Org. Chem.*, 56, 5221 (1991)
- 100) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Hirota, *J. Nat. Prod.*, 54, 1435 (1991)
- 101) S.J. O'Connor, P.G. Williard, *Tetrahedron Lett.*, 30, 4637 (1989)
- 102) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Ohizumi, *Experientia*, 44, 800 (1988)
- 103) M. Nakagawa, J. Yoshida, T. Hino, *Chem. Lett.*, 1990, 1407
- 104) R.J. Andersen, M.J. Lebrane, F.W. Sumi, *J. Org. Chem.*, 45, 1169 (1980)
- 105) M. Murakami, K. Makabe, K. Yamaguchi, S. Konosu, M.R. Wälichli, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1149 (1988)
- 106) G.M. Sharma, L. Michaels, P.R. Burkholder, *J. Antibiot.*, 21, 659 (1968)
- 107) I. Kitagawa, K. Hayashi, M. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 849 (1989)
- 108) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, T. Fujita, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 9859 (1991)
- 109) H. Nakamura, Y. Kishi, O. Shimomura, D. Morse, J.W. Hastings, *ibid.*, 111, 7607 (1989)
- 110) T. Roenneberg, H. Nakamura, L.D. Cranmer III, K. Ryan, Y. Kishi, J.W. Hastings, *Experientia*, 47, 103 (1991)
- 111) H. Nakamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 3219
- 112) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, Y. Hirata, *ibid.*, 1989, 101
- 113) W.H. Gerwick, A. Lopetz, G.D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz, A. Baez, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1979 (1986)
- 114) W.H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, 52, 252 (1989)
- 115) R. Wang, Y. Shimizu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 413