総合論文

海洋微小藻の生物現象と生物活性物質

中村英士*

Biological Phenomena Displayed by Marine Micro-algae and Related Bioactive Compounds

Hideshi NAKAMURA*

Marine micro-algae distribute widely in marine environments and display various interesting biological phenomena such as bioluminescence, red-tide forming, sea-food poisoning through food-chain mechanism and/or specific bio-accumulation, and symbiosis with invertebrates. In a course of our studies on biological origin of palytoxins, well known marine toxins from zoanthid, we have isolated new metabolites from a symbiotic dinoflagellate, *Symbiodinium* sp., collected from a flat worm and cultured under two different conditions. Structural similarities between zooxanthellatoxins, major metabolites in ES medium, and palytoxins suggested that there exist common biogenetic processes such as polyketide pathway utilizing a glycine starting unit and tetrahydropyran ring formation. Zooxanthellamine, a major metabolite in f/2 medium, was shown to be structurally related to zoanthid alkaloids, zoanthamines, suggesting algal origin of zoanthamines. Biogenesis of gonyauline, an endogenous period-shortening substance from *Gonyaulax polyedra* revealed a common metabolic pathway of methionine (methionine cascade) in dinoflagellates. Wide distribution of bioluminescent compounds among marine organisms suggested the presence of unknown processes including specific bio-accumulation and common biogenesis.

Key words: Marine micro-alga, *Symbiodinium* sp., Symbiosis, Bioluminescence, Zooxanthella, Zooxanthellatoxin, Zooxanthellamine, Palytoxin, Gonyauline, Methionine cascade

はじめに

地球上の70%を占める海には、90%以上の生物種が生息していると言われ、まだまだ多くの見知らぬ生物が発見される可能性を秘めている。また、海洋は海水を通してすべてが繋がった1つの生態として捉えることもでき、多くの生物種が自らの生きる場を求めて独自の戦略をもって戦っている。たとえば、サンゴはその体内に褐虫藻と呼ばれる藻を共生させ、その光合成による代謝産物を利用し、広大なサンゴ礁を形成している。こうした生物の戦いの繰り広げられている神秘に満ちた海から

は、近年非常に多くの天然物が単離されてきた。その中には、フグ毒など生命科学の分野で利用されている物も多く、その量的供給を目指した有機合成化学の研究も盛んである。たとえば、didemnine, halichondrin, spongestatin, okadaic acidなどは抗ガン剤、抗エイズ剤、免疫抑制剤、あるいは選択的薬理試薬として注目を集めるとともに、その特異な構造は合成化学者の意欲をかきたててきた。そして、合成化学を取り入れた天然物の研究の展開は、活性物質の作用ターゲットを明らかにし、さらにその活性物質の魅力を高めるものとなってきている¹⁾。

一方、こうした有用海産天然物の発見をきっかけとして、海洋における様々な現象に目が向けられるようになってきた。たとえば、化合物含量の季節あるいは地域による大きな変化は、その化合物の真の生産者の存在を暗示し、複雑な物質の移行を伴う海洋生態系の形成機構へと興味を引いてきた。海産天然物が現在のように注目

* 名古屋大学大学院生命農学研究科
()

* Division of Biomodeling, Department of Applied Molecular Biosciences, Graduate School of Bio-agricultural Sciences, Nagoya University ()

Fig.1 Bioactive substances isolated from marine organisms containing symbiotic dinoflagellates, zooxanthellae.

を集めるきっかけとなった化合物として、prostaglandins や Ara-C などが上げられる。中でも prostaglandins の発見は、海洋微細藻の研究への道をも拓いた。海産プロスタノイドは、Weinheimer らが 1969 年に腔腸動物ヤギ類より初めて単離し報告した²⁾。当時は、高等動物での prostaglandins の重要性が認識されはじめた直後でもあり、海洋動物での発見は大きな驚きを与えた。プロスタグランジン研究の第一人者ハーバード大学 Corey らは、いち早くその生合成研究に取り組んだ。彼らは、ヤギに共生する褐虫藻が prostaglandins を生産する可能性について調べたが、その結果は否定的であった³⁾。しかし、同じくヤギから単離された crassin acetate では、その生合成に褐虫藻が関与する可能性が強く示唆されていた⁴⁾。共生する藻を分離してその成分を分析すると、多くの場合宿主から単離された物質が得られるが、そのことによって真の生産者と言うことはできない。さらに、共生藻の培養は未だに確立されておらず、こうした問題は明確な結論が得られない場合が多い。また、仮に培養できたとしても、共生環境と培養環境では自ずとその代謝産物が異なることが推測される。代謝経路により ¹³C/¹²C 比が異なることを利用した解析

Fig.2 Material flow by selective bioaccumulation through symbiotic or parasitic relationship, and food chain mechanisms.

では、ステロイド合成での共生藻の関与は示唆されたものの、テルペノイドでは否定的な結果を与えていた⁵⁾。

我々は 1982 年、当時名城大学におられた平田義正名古屋大学名誉教授が行った科学技術庁振興調整費による新共生微生物の生産する生理活性物質の探索・利用技術の研究プロジェクトで、海洋生物の共生微生物の研究をスタートした。平田らは、palytoxin⁶⁾の構造決定が丁度終了し、単離過程で経験した含量の変動やそこに共存す

る藻類に興味をもっていた。また、palytoxin が海藻やカニなど他の生物にも含まれていることが見いだされ、この特異な化合物の真の生産者が注目されていた⁷⁾。事実、ハワイ大学の Moore らは、共生細菌が palytoxin を産生するとの報告を出した^{7a)}。一方、そのころ海綿類から新規な海産天然物が次々と発見されてくるとともに、その成分が数種の高綿にまたがって分布する例が報告された⁸⁾。さらに赤潮渦鞭毛藻やバクテリアによる魚介類の毒化機構が明らかにされ、こうした物質の移行過程が海洋特有の現象として受け入れられるようになってきた。

我々も海綿動物の活性物質の研究から、共生微生物に着目し、その活性物質のスクリーニングを行った。その結果、琉球大学の弥益らによって貝や扁形動物ヒラムシから分離培養されていた共生褐虫藻が、海産毒特有の血管収縮作用や抗かび作用など興味深い活性を示す化合物を生産していることを見いだした。この血管収縮物質の構造決定にはかなりの時間を費やしたが、特異な大環状ラクトン構造を有する zooxanthellatoxin を見いだすこととなった。そして、微小藻の示す共生、発光、体内時計など様々な現象に興味を持ち研究を進めてきた。魚介類の毒化現象や、有用天然物の生産等についてはすでに多くの紹介があるので⁹⁻¹⁴⁾、ここでは、我々の研究を中心に微小藻の関わる共生や発光現象などについて紹介したい。

Fig. 3 Vasoconstrictive substances, zooxanthellatoxins from a symbiotic dinoflagellate *Symbiodinium* sp. (Y-6).

1. 共生褐虫藻の生産する血管収縮物質 zooxanthellatoxin

褐虫藻は、その名の示すとおり褐色の単細胞藻類で、分類上はうず鞭毛藻に属する。うず鞭毛藻は進化の過程で原生動物と単細胞藻が融合したハイブリット型生物で、動物と植物の両方の性質を備え、その多くは光合成をするが、中には光合成のできない種もある。褐虫藻として *Amphidinium*, *Gymnodinium*, *Symbiodinium* 種などが知られている。*Symbiodinium* はいずれも光合成を行うが、宿主内では鞭毛をもたない状態で存在している。扁形動物ヒラムシなどより分離した *Symbiodinium* sp. (Y-6) をはじめ、数種の株に海産毒に特有な血管収縮作用が認められた¹⁵⁾。これらの作用を詳細に解析したところ、株によってその作用に若干の差が認められたが、主にカルシウムイオンの透過性増大によるもので、カルシウム拮抗剤ベラパミルで抑制されることが分かった。カルシウムの透過性増大に基づく血管平滑筋の収縮作用は、palytoxin や maitotoxin など海産毒に共通して認められるものである。我々がスクリーニングした海洋生物の中では、この作用はイワシナギンチャクやテオネラ属の海綿などごく限られたもののみ認められ、褐虫藻の示した作用は、特に palytoxin のオリジンを示すものとして注目された。

毎月数百リットルの海水を用いて大量培養(培養期間 30-50 日)を行って抽出材料を蓄積し、得られた藻体(〜 0.7 g/L)を血管収縮作用を指標に分画して、最終的に HPLC で純粋な 2 種の化合物を得た。その薬理活性が海産毒に共通して見られる作用であることから、褐虫藻に

Fig. 4 A micrograph of a symbiotic dinoflagellate, *Symbiodinium* sp. (Y-6). The cell size is about 10-20 μ m.

ちなんで、それぞれ zooxanthellatoxin-A (ZT-A) ならびに ZT-B と命名した。陰イオン FAB 質量分析の結果は、分子量が 2800 前後と palytoxin より大きいことを示した。また環構造が少ないことから、NMR のシグナルの重なりが激しく直接スペクトルから構造を読みとることができず、やはり分解反応を行わざるを得ないと判断した。幸いにもその収量が良いため (100 g の藻体から 10–20 mg 前後) 分解反応に必要な量が確保できたが、再現性が低いため結局 100 mg あまりの化合物を使用した。中でも、過ヨウ素酸によるグリコール開裂が有用なフラグメントを与え、以下の部分構造式が得られてきた。これらの中には、硫酸エステル、ビスエポキシド、共役ジエン、エキソメチレンなど特徴的な構造が含まれており、これを手掛かりに構造を解析することが可能となった。

Fig. 5 Degradation products of zooxanthellatoxin-A with a large excess amount of NaIO_4 (after reduction).

分解反応から得られた情報をもとに ZT-A 自体のスペクトルを解析すると、ようやくその全体像を掴むことが可能となった。名古屋大学の 500 MHz の NMR で測定したデータは、多くの情報を与えてくれたが最終的な結果は得られなかった。当時やっとルーチンに動きはじめた徳島文理大の 600 MHz の NMR によって測定していただいた DQFCOSY や HOHAHA のスペクトルは、重なりが多く、まるでバーベキューの串焼のようであった。これらのスペクトルを丹念に解析して得られたプロトンの結合パターンに、HMBC などによって求められた ^{13}C の情報を加味しながら構造を組み立てることによって、一応分子量を満足する 62 員環ラクトン、スピロアセタールさらにアミド構造を含む全構造を出すことができた。しかし、その推定構造式を検証する手だてが他にないため、さらに選択的加水分解や徹底した過ヨウ素

酸分解、また試薬の量を制限した限定分解反応を行った。また、窒素原子と硫酸エステルの存在は、旧来の元素分析とイオンクロマトによって確認することができた。最終的には、推定構造式から予測した分解生成物が得られるようになり、はじめて納得できる構造となった¹⁶⁾。大環状ラクトンとしては、瀬戸、早川らによって 60 員環が最大のものとして報告されていた¹⁷⁾。当初、この 62 員環構造は直接的に証明することができなかったが、後に重水中でのパルスフィールドグラジエント (PFG)-HMBC によって証明することができた。

このような大きな分子の中にある大環状ラクトンは、それほど堅い構造をしているわけではないが、活性発現には必須であった。zooxanthellatoxin と palytoxin とを比べると、完全に一致するような構造を見出すことはできないが、大局的にみると大きな共通点を見出すことができる。その 1 つは、両者とも長鎖のアミノ酸からできていることである。すなわち palytoxin ではアミド結合のカルボニル基からはじまり、115 個の炭素が連なり、末端がフリーのアミノ基として存在する。一方、zooxanthellatoxin では、ラクトンカルボニルにはじまり ZT-A では 106、ZT-B では 104 個の炭素が連なってアミド結合で終結している。これらの化合物はいずれもポリケチド由来と考えられることから、グリシンあるいは β -アラニンを起点とする炭素伸長反応によって合成されるものと想像される。はたして、この 50 回以上にわたる炭素鎖伸長反応はどのように行われ、いったい幾つの酵素が生合成に関わっているのであろうか。マクロリド抗生物質のように各段階に別々の酵素が関わっているとすると、少なくとも 100 以上の酵素が必要となってくる。両化合物のさらなる比較を行うため、絶対構造の解析をはじめた。

ハーバード大学の岸らによる palytoxin の絶対配置の決定と palytoxin の全合成研究により、天然物の可能な異性体のうち、天然物と完全に一致する 1 つの異性体をスペクトルの詳細な比較により決定できることが示された¹⁸⁾。最近、より複雑な maitotoxin の構造決定においてもそのことが実証された^{19,20)}。東京大学の村田、松森、橋らによって開発された NMR による鎖状構造の相対配置を決定する方法は、詳細な NMR の検討と合成化学的展開によって、最小限の労力で大きな分子の立体化学を明らかにする道を拓いた²¹⁾。我々は、ZT-A, B に共通して含まれる C 25 脂肪酸部と環構造を中心に、分解生成物の解析とその合成化学的アプローチによる絶対配置の決定を目指した²³⁾。

ZT-A, B を加水分解して得られる脂肪酸フラグメン

トLは、オゾン分解、塩酸メタノールによるアセタール化、そして無水酢酸ピリジンによるアセチル化によって、2つのフラグメント(fragment MとN)を与える。両フラグメントとも、微量しか得られない上に5員環アセタール構造を含むため、NMRの解析からでは立体化学を明らかにすることは困難であった。

Fig.6 Degradation products of a common terminal acid portion (fragment L) from zooxanthellatoxins.

これらの絶対配置を決定するためには、CD法あるいは改良 Mosher 法等を適用するための誘導反応が必要であり、限られたサンプルで行うためには、化合物を合成することが必要となった。テトラヒドロピラン構造については、図7のようにアルトロースを出発物質として合成し、fragment Nに相当するトリベンゾアート体(tribenzoate N)のCDスペクトルの比較から絶対配置を決定した^{22a)}。また、鎖状部分から誘導される γ -ラクトン体(fragment M)の構造は、当初デオキシ糖から合成したモデル化合物とのNMRの比較から決定しようとしたが、明瞭な結論は得られなかった。最終的には、村田らの開発した ^1H - ^{13}C スピン結合に基づく方法¹⁹⁾で推定したLの構造を持つ化合物を合成することによって決定した^{23a)}。同様に、エキソメチレン含有部分とスピロアセタール部分の絶対配置についても決定した^{23b)}。

以上得られてきた絶対配置をもとに palytoxin と構造を詳細に比較すると、構造上の類似した点が見えてくる。たとえば、数少ないテトラヒドロピラン環構造を見

Reagents and conditions: a) allylsilane, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSOTf, CH_3CN , -10°C – 23°C , 24 h, 71%; b) O_2 , PdCl_2 , CuCl , $\text{DMF-H}_2\text{O}$, rt, 45 h, 92%; c) 1) MeONa , MeOH , 0°C , 2 h, 2) $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuOH}$, 27°C , 19 h, 3) 1:1 dimethoxypropane– MeOH , CSA, 23°C , 8 h, 44% for 3 steps; d) 1) Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C , 20 min, 2) $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CLi}$, THF, -78°C , 1 h, 61%; e) Li , NH_3 , THF, -78°C , 7 h, 90%; f) 1) Swern oxidation, 89%, 2) AD-mix- β , MeSO_2NH_2 , 1:1 H_2O – $t\text{-BuOH}$, 0°C , 25 h, 96%; g) 1) 80% AcOH , 23°C for 24 h, 2) HCl-MeOH , 23°C , 30 min, 3) $\text{Ac}_2\text{O-Py}$, 23°C , 16 h, 37% for 3 steps.

Fig.7 Synthesis of an ozonolysis product (fragment N) of the common terminal acid portion (L).

てみると、その側鎖はシンあるいはアンチの配置をとるものが混在するが、ポリケチドのカルボン酸末端から遠い方(番号の大きい方)は、いつもエクソトリアルの配置をとり、また環内の隣接した水酸基とはトランス配向である。これは、トランスエポキシドのエンド環化によって生成するためと解釈することもできるが、より単純に、還元されずに残っていたカルボニルに、後から生成した水酸基がまきこみ、オキシニウム経由でアキシアル側から還元されて生成しているものと理解することもできる。これらの分子の中には、その前駆体となるトランスエポキシドやヘミアセタール構造が存在している。これはあくまでも想像の域をでないが、反応に関与する酵素の種類を減らすためには、何か立体化学を規定する一般的要因が存在するのではないだろうか。

Fig.8 Plausible pathway of tetrahydropyran ring formation in zooxanthellatoxin and palytoxin.

海産ポリエーテルやポリオールは藻体内でどのように生合成されるのか、またどのような目的で作られているのだろうか、まだまだ興味はつきない。

2. C30 アルカロイド, zooxanthellamine

Zooxanthellatoxin の生合成過程を調べる目的で、培養培地の代謝産物への影響を検討したところ、培地に大きく依存する成分のあることを見いだした。通常うず鞭毛藻の代謝産物を得るための培養には、ES 培地が使われるが、発光性うず鞭毛藻の培養に使っていた f/2 を用いたところ zooxanthellatoxin の産生が減少した。何か zooxanthellatoxin の前駆体になるような物質が蓄積されているのではないかと期待して、ドラージェンドルフ試薬によって含窒素化合物を精査したところ、微量の zooxanthellabetaïne と symbioramide-C 16 に加え、zooxanthellatoxin に匹敵する量の C30 アルカロイド, zooxanthellamine が得られてきた²⁴⁾。

Fig.9 Nitrogenous substances from *Symbiodinium* sp. (Y-6) cultured in a f/2 medium.

Zooxanthellamine は、すでに腔腸動物スナギンチャクから単離されていた zoanthamine 類^{25, 26)}に酷似している。zoanthamine は当初 C30 アルカロイドであることからテルペン由来と考えられていたが、最近、静岡大学の上村ら(現名古屋大学理学部)はポリケチド経路を提唱した^{22a)}。さらに、上村らはこれらの化合物に骨粗しょう症を抑える作用があることを報告し、注目されるようになった^{26b)}。Zooxanthellamine はこれらの化合物の中で最も酸化段階の低い化合物で、その絶対配置は上村らの報告した norzoanthamine と一致した。また、その含量(湿重量あたりの単離収率 0.017%)からも、zoanthamine 類の前駆体である可能性が高い。スナギンチャク類が、内部に共生褐虫藻をもっていることはすでに知られている。事実、上村らが zoanthamine 類を単離した奄美大島のスナギンチャクにも、触手をはじめ体内に多

量の褐虫藻を含んでいた。今のところ、この褐虫藻の分離培養に成功していないので、直接的な証明はできていないが、図9のような図式を想定し、ラベル化合物の取り込み実験などを検討中である。

Fig.10 Structures of zoanthamine (R=CH₃), norzoanthamine (R=H), and zooxanthellamine and a plausible interrelation.

Palytoxin のルーツを求めてはじめた研究は、本来の目的を達成することはできなかったが、大きな寄り道を経て、宿主生物と共生藻との相互依存性を解析するうに格好なモデル系を与えてくれた。また、培養条件を変えることによって、微小藻に有用な生理活性物質を作らせることもできるかもしれない。今後の研究の展開に期待している。

3. 生物発光と食物連鎖

ホタルイカ、ウミホタルなど海は発光生物の宝庫でもある。陸上生物の発光が、青色、黄色、緑色、赤色と多彩であるのに対し、海の生物は青色から緑色に集中している^{27a)}。発光色は、光受容系と相関を持ち、青色光を主体とする海底で青色光を発するのは当然と言えるが、発光物質の構造による制約も見逃すことはできない。たとえば、魚類の多くは、発光バクテリアを発光器に共生させて光っており、また発光物質を餌から得ている例も多い。実際に使われている発光物質の種類はそれほど多く

Fig.11 Krill fluorescent compound F and dinoflagellate luciferin and its bioluminescent reaction with dinoflagellate luciferase.

ないのかもしれない。

うず鞭毛藻の仲間にも、夜光虫をはじめとする発光種が多数知られている。その発光物質(基質ルシフェリン)の構造は、ルシフェリンがクロロフィルを酸化的に開裂して生合成されたことを示している。一方、オキアミの発光種も類似した化合物Fを利用しているが、その構造は化合物Fがやはりクロロフィル由来であることを強く指示している²⁸⁻³⁰⁾。従ってオキアミは、発光物質あるいはその前駆物質を餌である藻類から得ているものと考えられる。両者の構造の差異は僅かであり、発光色はともに青色である。しかし、発光構成成分間の交差反応性は低く、その構造を互いに厳密に識別している。オキアミは、食物連鎖で得た物質を実に巧みに利用している。

Fig. 12 Bio- and chemiluminescent imidazopyrazinones and their luminescent reactions.

一方、ウミホタル、オワンクラゲ、ホタルイカ、深海エビ、ウミシイタケ、ウミサボテンなど多くの発光生物は、共通したイミダゾピラジノン構造を持つ化合物を利用している²⁷⁾。その広い分布から、これらの物質も複雑な食物連鎖を介して発光生物に移行しているものと考え

られている^{27b)}。この化合物では、トリペプチドを中間体とする生合成経路が推定されており、中間体に類似した化合物がホヤや海綿類から単離されているが、直接的な証明はない。我々は、パラジウムによるクロスカップリングを利用して種々の置換基を有するアミノピラジン類を合成する方法を確立した。この方法によって、短工程でオワンクラゲの生物発光などで使われているセレンテラジンの合成中間体セレンテラミンを合成できる^{31,32)}とともに、これまでに得られない新しいイミダゾピラジノンの合成を可能とした³³⁻³⁵⁾。

Reagents: a) 1) PhCH_2Li , 31%, 2) Bu_4NBr_3 , 81%; b) 1) $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{SnBu}_3$ or $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 68%; 2) $\text{Py} \cdot \text{HCl}$

Fig. 13 Short-step synthesis of coelenteramine.

たとえば、置換基の発光色への効果を調べたところ、8位への2重結合を介した共役置換基の導入がもっとも有効に働き、橙色を発する化学発光系が得られた³⁴⁾。もちろん、こうした人工基質は酵素の基質特異性により生物発光系に直ぐに適用するのは困難であるが、今後、自然とは異なる色を発する生物発光系を構築することができるのではないかと期待している。発光基質が天然のアミノ酸から生合成されるのであれば、自然界で8位へ直接共役した置換基が導入されることはなく、その発光色も自ずと規制される。はたして、ルシフェリンはどのような目的でどのようにして生合成されているのであろうか。生物発光の本来の目的を知るうえからも興味深い。

Reagents: a) phenylacetylene (3 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , 73%; b) methylglyoxal, HCl , 61%

Fig. 14 Synthesis of an imidazopyrazinone with orange-colored chemiluminescence.

4. 生物発光時計の周期短縮物質とメチオニンカスケード

うず鞭毛藻の一種ゴニオラックス(*Gonyaulax poly-*

edra)は、その自然発光で概日性リズムを示す。発光基質ルシフェリンならびに発光酵素そしてルシフェリン結合タンパクいずれもの合成が体内時計によって厳密に制御され、夜間にのみ行われている。ゴニオラックスの発光周期を短縮する内在性因子として得られた化合物 gonyauline は、特異なシクロプロパン化合物で、その生合成経路に興味を持たれた²⁸⁾。当初、その構造からエチレンの前駆物質アミノシクロプロパンカルボン酸(ACC)と同様、メチオニンから誘導されるものと推定していた。確かに、gonyauline の化学合成では、イリドと不飽和エステルとの反応で型式的にシクロプロパン化反応が再現でき、この生合成ルートが妥当に思えた。

Reagents: a) acetone; b) 1) NaOH, 2) TsOMe; c) diethylene glycol dimethyl ether, Δ
Fig. 15 Plausible biosynthetic pathway (upper lane) and chemical synthesis (lower lane) of gonyauline.

そこで、メチル基を ^{13}C でラベルしたメチオニンを投与すると予想通り gonyauline に取り込まれたが、C-1 炭素を ^{13}C でラベルしたものでは一切取り込みが認められず、メチオニンはメチル供与体としてのみ働いているかのように見えた。しかし、メチオニンがゴニオラックスに対し毒性を示すなど、メチオニンが何か重要な働きをしていると考えられたため実験を継続した³⁶⁾。この一連の実験の中で、gonyol と名付けた化合物が蓄積することを見だし、 ^{13}C で標識した酢酸が gonyol に取り込まれることから、一度脱炭酸により dimethylsulfonylpropionate(DMSP)を経る経路を想定した。DMSP は、海藻の磯の香り(ジメチルスルフィド)の前駆物質として知られている。こうした空中に放出される硫黄化合物は、酸性雨の原因物質として最近特に注目されている。この DMSP がメチオニン由来であることはすでに知られているが、ゴニオラックスには全く検出されていない。そこで、2, 3 位を ^{13}C で二重標識したメチオニンを合成し、投与したところ明確に取り込まれた。CO₂ による短時間ラベル化実験等を通して、うず巻毛藻全般に、メチオニンを起点とする一連のカスケード反応が存

在することが分かってきた³⁷⁾。Gonyauline は今のところゴニオラックスにしか見いだされておらず、その藻体内での真の役割は明確ではない。しかし、gonyauline のゴニオラックスにおける含量が非常に高いこと(数十 mg/g 湿重量)ならびにゴニオラックスが gonyauline に対する選択的な能動輸送系を持つことなどから、浸透圧調整など重要な役割を担っているものと予測される。

Fig. 16 Biosynthetic pathway of gonyauline (methionine cascade).

海洋微小生物から見いだされる新規天然物は、その特異な構造と生物活性によって、常に我々の想像力をかきたててきた。しかし、その物質の生体内における本来の役割は、多くの場合系が複雑なこともありまだ解明するに至っていない。自然は英知の宝庫である。未解明な生物現象には、現代社会の抱える問題を解く鍵が隠されているに違いない。自然はその謎を解き明かすのを待っている気がする。

謝辞 これらの研究成果は、北海道大学大学院理学研究科において村井章夫教授のもと、多くの大学院生ならびに学部学生そして他大学の共同研究者によってなされたものです。この場を借りて厚く感謝いたします。イワスナギンチャクとスナギンチャクに関し多くのご助言をいただきました名古屋大学名誉教授平田義正先生ならびに名古屋大学理学部上村大輔教授、また、本稿を書く機会をいただいた東京工業大学山田晴夫教授に深謝いたします。これらの研究は、文部省科学研究費、内藤記念科学振興財団研究助成金ならびに NEDO 委託研究費によって行いました。厚くお礼申し上げます。

(平成 10 年 2 月 23 日受理)

文 献

- 1) たとえば, K.C. ニコラウ, R.K. ガイ, J.L. ガンズナー, ファルマシア, **33**, 1339 (1997); D.H. Hung, T.F. Jamison, S.L. Schreiber, *Chemistry and Biology*, **3**, 623 (1996)

- 2) A.J. Weinheimer, S.L. Spraggins, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 5185
- 3) E.J. Corey, W.N. Washburn, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 934 (1974)
- 4) C. Papastephanou, D.G. Anderson, *Comp. Biochem. Physiol. B*, **73B**, 617 (1982)
- 5) W.C.M.C. Kokke, S. Epstein, S.A. Look, G. H. Rau, W. Fenical, C. Djerassi, *J. Biol. Chem.*, **259**, 8168 (1984)
- 6) Y. Hirata, D. Uemura, Y. Ohizumi, "Handbook of natural toxins and venoms", ed. by A. A. Tu, Marcel Dekker, New York, 1988, Vol. 3, p. 241
- 7) (a) R.E. Moore, P. HaHelfrich, G.M.L. Patterson, *Oceanus*, **25**, 54 (1982); (b) 上村大輔, 平田義正, 現代化学, **145**, 14 (1983)
- 8) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 259 (1997) and the references cited therein.
- 9) 佐竹真幸, 安元健, 化学と生物, **33**, 764 (1995)
- 10) (a) 野口玉雄, 化学と生物, **34**, 835 (1996); (b) 安元健, 化学と生物, **34**, 837 (1996)
- 11) 村田道雄, 化学と生物, **34**, 311 (1996)
- 12) Y. Shimizu, *Chem. Rev.*, **93**, 1685 (1993)
- 13) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.*, **93**, 1897 (1993)
- 14) 小林淳一, 石橋正己, 繁森英幸, 有合化, **50**, 772 (1992)
- 15) (a) H. Nakamura, T. Asari, S. Matsuoka, Y. Ohizumi, J. Kobayashi, T. Yamasu, A. Murai, *Toxicon*, **31**, 371 (1993); (b) M.-C. Rho, N. Nakahata, H. Nakamura, A. Murai, Y. Ohizumi, *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 433 (1995); (c) *idem*, *Eur. J. Pharmacol.*, **319**, 375 (1997); (d) *idem*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**, 496 (1997)
- 16) (a) H. Nakamura, T. Asari, A. Murai, Y. Kan, T. Kondo, K. Yoshida, Y. Ohizumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 550 (1995); (b) H. Nakamura, T. Asari, K. Fujimaki, K. Maruyama, A. Murai, Y. Ohizumi, Y. Kan, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7255 (1995); (c) H. Nakamura, T. Asari, A. Murai, T. Kondo, K. Yoshida, Y. Ohizumi, *J. Org. Chem.*, **58**, 313 (1993); (d) T. Asari, H. Nakamura, A. Murai, Y. Kan, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4059 (1993)
- 17) Y. Hayakawa, K. Shin-ya, K. Furihata, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3014 (1993)
- 18) J.K. Cha, W.J. Christ, J.M. Finan, H. Fujioaka, Y. Kishi, L.L. Klein, S.S. Ko, J. Leder, W.W. McWhorter, Jr., K.-P. Pfaff, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7369 (1982), and the preceding papers.
- 19) W. Zheng, J.A. DeMattei, J.-P. Wu, J.J.-W. Dean, L.R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7946 (1996)
- 20) 佐々木誠, 村田道雄, 有合化, **55**, 535 (1997)
- 21) 村田道雄, 松森信明, 橘和夫, 日化誌, **1997**, 749
- 22) (a) H. Nakamura, K. Fujimaki, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3153 (1996); (b) H. Nakamura, K. Sato, A. Murai, *ibid.*, **37**, 7267 (1996).
- 23) (a) 中村英士, 丸山恭子, 村井章夫, 日本化学会第72春季年会, 東京, 3G429 (1997); (b) 中村英士, 高橋美千子, 村井章夫, 日本化学会第74春季年会, 京都, 4G611 (1998)
- 24) H. Nakamura, Y. Kawase, K. Maruyama, A. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 781 (1998)
- 25) (a) C.B. Rao, A.S.R. Anjaneyulu, N.S. Sarma, Y. Venkateswarlu, R.M. Rosser, D.J. Faulkner, M.H.M. Chen, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7983 (1984); (b) C.B. Rao, A. S.R. Anjaneyulu, N.S. Sarma, Y. Venkateswarlu, R.M. Rosser, D.J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **50**, 3757 (1985); (c) C.B. Rao, D.V. Rao, V.S. N. Raju, B.W. Sullivan, D.J. Faulkner, *Heterocycles*, **28**, 103 (1989); (d) K.A. Atta-ur-Rahman, S.A. Alvi, M.I. Abbas, J. C. Choudhary, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6825 (1989)
- 26) (a) S. Fukuzawa, Y. Hayashi, D. Uemura, A. Nagatu, K. Yamada, Y. Ijuin, *Heterocyclic Commun.*, **1**, 207 (1995); (b) M. Kuramoto, K. Hayashi, Y. Fujitani, K. Yamaguchi, T. Tsuji, K. Yamada, Y. Ijuin, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5683 (1997); (c) M. Kuramoto, K. Hayashi, K. Yamaguchi, M. Yada, T. Tsuji, D. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 771 (1998)
- 27) (a) 後藤俊夫, 「生物発光と化学発光」今井一洋編, 廣川書店, 東京, 1989, p.3; (b) O. Shimomura, *Comp. Biochem. Physiol.*, **86B**, 361 (1987)
- 28) 中村英士, 「化学で探る海洋生物の謎」安元健編, 化学同人, 1992, p.97
- 29) オキアミの発光系がうず鞭毛藻と同じくルシフェリン-ルシフェラーゼ反応であることが明らかにされた。O. Shimomura, *J. Biolumin. Chemilumin.*, **10**, 91 (1995)
- 30) うず鞭毛藻ルシフェリンの環外2重結合がE-配位(図11ではZ-配位)であることが提唱された。M. N. Stojanovic, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9343, 9347 (1994)
- 31) H. Nakamura, D. Takeuchi, A. Murai, *Synlett*, **1995**, 1277
- 32) H. Nakamura, M. Aizawa, A. Murai, *Synlett*, **1996**, 1015
- 33) H. Nakamura, C. Wu, A. Murai, S. Inouye,

- O. Shimomura, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6405 (1997)
- 34) H. Nakamura, C. Wu, D. Takeuchi, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 301 (1998)
- 35) O. Shimomura, C. Wu, A. Murai, H. Nakamura, *Anal. Biochem.*, **258**, 230 (1998)
- 36) H. Nakamura, T. Jin, M. Funahashi, A. Murai, in "Harmful and Toxic Algal Blooms", eds. by T. Yasumoto, Y. Oshima, Y. Fukuyo, Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO, Paris, 1996, p.515
- 37) H. Nakamura, T. Jin, M. Funahashi, K. Fujimaki, O. Sampei, A. Murai, T. Roenneberg, J.W. Hastings, *Tetrahedron*, **53**, 9067 (1997)

第 56 巻第 9 号予定

巻 頭 言

21 世紀に向けての化学技術者の課題 高瀬 勉

総説および総合論文

有用な生理活性物質の全合成と開発 竜田 邦明

有機合成における電極反応の応用 牧 昌次郎ら

有機セレンをメディエーターとする α , β -エポキシカルボニル化合物の β -ヒドロキシカルボニル化合物(アルドール類)への官能基選択的還元と天然物合成への応用 鈴木 敏夫ら

分子認識を介した生体内電子移動反応のモデル系構築—ユビキノンとチトクロム c の合成レセプター 林 高史

新しい機能性有機材料を指向するテトラチアフルバレン誘導体の合成 植田 一正ら

写真用高活性シアンカプラーの合成法の開発—アミド基の隣接基関与を利用した銅触媒芳香族求核置換反応 山川 一義ら

ラ ウ ン ジ

工業的利用を目指した光学分割剤の開発 長谷川 元ら

十 字 路

血小板活性化因子(PAF) 牧 昌次郎

GABA 鈴木 敏夫

金属-絶縁体転位 植田 一正

シアンカプラー 山川 一義

新しい合成ほか