

AL03 海洋生物活性天然物質の探索研究ならびに創薬への展開 Search for New Bioactive Marine Natural Products and Application to Drug Development

小林 淳一 (Jun'ichi KOBAYASHI)

北海道大学大学院薬学研究院 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

近年わが国は人口の老齢化に伴い、癌、心臓・血管系疾患、認知症などの疾病が急増し、新薬の開発が社会的急務として求められている。このような状況下で、天然物は新しい医薬品開発のリード化合物を供給する重要な資源として期待されている。演者は 30 数年にわたり、海洋生物（海綿動物、ホヤ、イモ貝など）や、海洋微生物（真菌、細菌、渦鞭毛藻など）から 1,000 を超える新規生物活性天然物を単離、構造決定している。これらの天然物の中には新しい医薬品のリード化合物、あるいは生体機能解明のためのバイオプローブとして期待されるものが数多く含まれている。本講演では、それらの中から代表的な研究成果をいくつか紹介したい。

海洋生物ヒラムシ *Amphiscolops* sp. の体内に共生する *Amphidinium* 属の渦鞭毛藻から、癌細胞に細胞毒性を示す新規マクロリドを 30 数個単離した。そのうち顕著な活性を示すアンフィジノリド H は、新規アクチン脱重合作用を示すことから新規制癌薬のリードとして期待されている。さらにこれらのマクロリドは、酢酸の取り込み実験から他の生物種のポリケチド生合成経路とは異なる機構により生産されていることを見出した。

海綿動物 *Ircinia* sp. から新規抗マラリア薬のリード化合物として期待される多環性アルカロイドのマンザミン A の生合成中間体と考えられるイルシナール A を単離した。この発見は日本人で 3 年間に最も多く引用された論文のひとつとして *Science* 誌に紹介された。*Amphimedon* 属の海綿動物から単離したアルカロイドのナカドマリン A は、イルシナール A と生合成的に関連した化合物であり、その特異な構造から多くの合成化学者により全合成研究が行われている。また、同属の海綿動物からマンザミン関連アルカロイド、ザマミジン C およびザマミフィジン A を見出ししている。前者には、抗トリパノソーマ活性ならびに抗マラリア活性が認められており、関連化合物の構造活性相関が検討されている。後者には、黄色ブドウ球菌に対する抗細菌活性が認められている。*Hymeniacidon* 属の海綿動物から単離したアルカロイドであるハイメニンは α -ブロッカー様作用を示し、新しい降圧剤のリード化合物として研究が展開されている。また *Spongiidae* 科の海綿動物から単離したメロテルペノイドのナキジキノン D は、癌の分子標的であるチロンシンキナーゼを阻害することから、マックスプランク研究所で構造活性相関が研究されている。

ホヤ *Eudistoma* cf. *rigida* から単離したマクロリドのイエジマリド A は、V-ATP アーゼを強力に阻害することにより抗腫瘍活性を示すとともに、破骨細胞にアポトーシスを誘導することから、骨粗しょう症のリード化合物としても期待されている。また別のホヤ *Eudistoma olivaceum* から単離したアルカロイドのユージストミン C は、新規抗ウイルス薬のリード化合物として研究されている。一方、ホヤ *Eudistoma glaucus* から単離した β -カルボリンアルカロイドをリード化合物として開発した MBED は、現在 Ca チャンネルの研究試薬として利用されている。

以上のほかに海洋細菌から抗菌活性アルカロイドを、イモ貝の毒腺から強力な選択的 Na チャンネル阻害剤 μ -コノトキシシン GIIIA を見出した。このペプチドは現在バイオプローブとして市販されている。

本研究は三菱化成生命科学研究所および北海道大学薬学部・大学院薬学研究院にて行われたものであり、本研究に参加してくれたスタッフ、学生諸氏ならびに他大学や研究所の共同研究者に感謝するとともに、今後の薬学における天然物化学研究の益々の発展に期待したい。