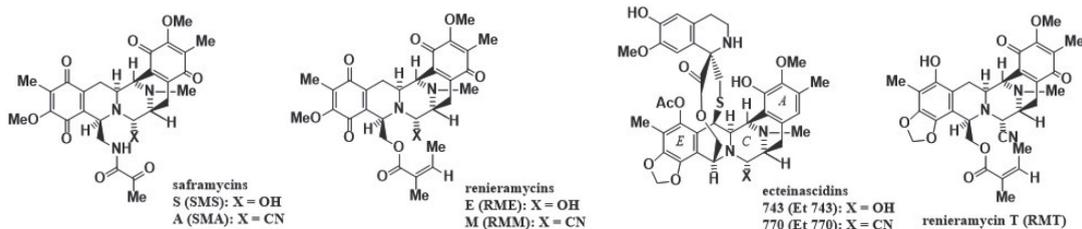


齋藤 直樹 (Naoki SAITO)
明治薬科大学 (Meiji Pharmaceutical University)

私たちは新たな医薬品素材として海洋天然物に着目し、東南アジアに生息する海洋生物が創出する抗腫瘍活性イソキノリン天然物に関する化学的研究を精力的に展開した。

1982年、メキシコの太平洋沿岸で採集された青色海綿 *Reniera* sp. の微量二次代謝物としてレニエラマイシン (RM) 系海洋天然物が報告された。さらに、1989年、フロリダ南端のマングローブに生息する群体ホヤ (*Ecteinascidia turbinata*) の極微量二次代謝産物であり、優れた制癌活性を示すエクチナサイジン (Et) 類の構造が提出された。驚いたことに RM の基本骨格は私達が関わってきた放線菌 (*Streptomyces lavendulae* No. 314) 由来サフラマイシン (SM) 抗生物質のそれと同一であり、また、Et の骨格構造は RM や SM のさらなる進化系であった。このような背景のもと、私たちは純合成による SM や RM の大量供給手段の構築を目的とする多様性に富んだ全合成経路を開発した。

さて、1998年、文部科学省科学研究費補助金事業 (国際学術研究) の支援を受け、私はタイのチュラロンコン大学薬学部を訪問した。その際、同国の海洋生物の専門家であるカニ博士から RM を生産する青色海綿 (*Xestospongia* sp.) と Et 類を創り出す類似の群体ホヤ (*E. thurstoni*) が、いずれもタイに生息するという貴重な情報を入手した。これを契機として RM 類や Et 類の単離・構造解析、天然物の化学的相互変換などの研究を実践した。中でも、SM 系天然物の化学的研究の際に見出した独自の手法を適用し、起源海洋生物のメタノール性リン酸緩衝液の KCN 前処理により群体ホヤの主成分としてエクチナサイジン 770 (Et 770) を、青色海綿の主成分としてレニエラマイシン M (RMM) を、いずれもグラムスケールで得ることに成功した。また、「真の天然物」の構造と RM の自発的な化学変換による分解生成物の解析を展開し、これまで提出されていた仮説を実践した。さらに、天然物の化学変換と構造活性相関研究 (SARs) を行い、活性発現に必要な構造単位を追跡した。一方、天然物の部分構造を純合成し、制がん剤の創薬リードの選定に成功した。私たちは最近、レニエラマイシン T (RMT) の単離に成功し、これが RMM の太陽光照射により生じることを実証した。本変換反応は Et の特徴ある E 環部置換様式の形成に深くかかわっている可能性が高く、今後、Et 743 の新たな全合成経路の開拓に貢献できるものと期待している。さらに、RM やその分解生成物を生産する青色海綿の生息地がアジア圏に集中していることから、「オールアジア創薬研究チーム」による新規制がん剤の誕生に繋がりたいと考えている。



本研究にご協力いただいた教員、大学院生、並びに国内外の共同研究者の皆様に深謝します。