

## 天然由来の生体機能解明試薬の開発

メタデータ	言語: ja 出版者: 静岡大学大学院電子科学研究科 公開日: 2008-04-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 倉本, 誠 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10297/1548">http://hdl.handle.net/10297/1548</a>

氏名・(本籍)	倉 本 誠 (茨城県)
学位の種類	博士 (工学)
学位記番号	工博乙第 80 号
学位授与の日付	平成 9 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	天然由来の生体機能解明試薬の開発

論文審査委員	(委員長)				
	教授	岡 田 巖太郎	教授	長 村 利 彦	
	教授	高 部 因 彦	教授	上 村 大 輔	

## 論 文 内 容 の 要 旨

天然より得られる有機化合物の中には生体に対し、微量で強力に作用する物質が数多く知られている。その活性の発現は低分子の生物活性物質と生体高分子との電気的な相互作用として捉えられ、各方面において研究が発展している。今後の生体機能の解明を進めていく上で、新たな生物活性物質の開発と理解は必要不可欠である。

本論文では新たな生体機能解明試薬の開発を目指して展開された研究について述べられており、6章と参考文献よりなっている。

第1章では本研究の目的と背景について述べられている。

第2章においては特異な環境に生息する海洋生物を探索対象とした、生体機能分子の探索について述べられている。第1節ではクロイソカイメンからVCAM(血管内皮細胞接着分子)-1産生阻害物質ハリクロリンを単離し、その構造を明らかにしている。ハリクロリンのVCAM-1産生に対するIC<sub>50</sub>は7μg/mlであるが、VCAM-1と同じ免疫グロブリンスーパーファミリーであるICAMに対しては殆ど作用しない。VCAM-1の生体内における機能は未だ不明な点もあることから、ハリクロリンはVCAM-1の生体機能解明の試薬となり得るものと期待している。第2節ではイワカワハゴロモ貝からcPLA<sub>2</sub>(細胞質ホスホリパーゼA<sub>2</sub>)阻害物質ピンナ酸、タウロピンナ酸を単離し、その構造を示している。各々のcPLA<sub>2</sub>に対するIC<sub>50</sub>はそれぞれ0.2 mM、0.09 mMという濃度であり、抗炎症剤のリード化合物になりうると述べている。さらに、このハリクロリンとピンナ酸類は非常に類似した構造を有している事を明らかとし、海洋生物由来の生体機能分子は、その海洋生物自身が産生しているのではなく、そこに共生している微生物が真の生産者であると考えている。すなわち、この2種類の分子について共通の生産者の存在を指摘している。

第3章においては生体機能分子の真の生産者が実際に得られた後に、培養によって大量供給も可能であるという観点から、微生物を対象として生体機能分子の探索を展開している。まず第2節では海洋バクテリア *Bacillus cereus* からデプシペプチドであるホモセルリドを単離し、その構造を決定している。さらに、ホモセルリドが  $K^+$  イオノフォアであることから、細胞膜におけるイオン輸送系の解明試薬として期待できるとしている。つぎに第3節では神奈川県丹沢山系において採集したカビの一種 *Penicillium citrinum* から、 $O_2$  産生阻害物質タンザワ酸類を単離しその構造を明らかにしている。活性酸素種は生体内において殺菌作用、情報伝達ばかりでなく、老化・発ガンそして炎症に関わるとして注目されている。本研究において単離されたタンザワ酸類は培養、合成により大量に得られることから、新しい医薬資材、生体機能解明試薬として期待できるとしている。第3章で単離した生体機能分子は、構造が類似しているにも関わらず、その活性が大きく異なることから、機能性分子の空間的な「形＝電子分布」が、生体内における生体高分子との相互作用において非常に大きな影響を及ぼすと述べている。

第4章においては機能性分子の空間的な「形＝電子分布」、つまり立体配座の解析について議論している。第1節において生体機能分子の空間的配座の解析を行うにあたり、クロイソカイメンより単離したオカダ酸を対象として研究を行なっている。オカダ酸は non-TPA (12-テトラデカノイル-ホルボール-13-アセテート) の発癌プロモーターであると共に、プロテインホスファターゼ1,2A の強力な阻害剤として広く知られている。オカダ酸の活性発現には、flexible cavity 構造と命名した立体配座が重要な役割を担っていると推定している。溶液中における flexible cavity 構造の存在を確認するために、NMR を用いた分光学的手法により研究を遂行している。その最適化された構造は、flexible cavity 構造を強く支持すると述べている。さらに、第2節においては IL (インターロイキン)-6 産生阻害物質ノルゾアントミンの絶対立体配置を、新モッシャー法を用いて決定した。新モッシャー法を行うために、ノルゾアントミンの還元を行い、その過程において新しい分子内環化反応を発見している。

さらに、ゾアントミン類はその分子式からトリテルペンであると考えられていたが、通常の“head to tail”の生合成経路では説明出来ない。本論文ではゾアントミン類の生合成経路として、ポリケチド様の生合成経路を提唱している。

第5章では本研究をまとめている。

## 論文審査結果の要旨

切れ味の良い低分子有機化合物の存在は生体機能解明において極めて重要であり、大きな役割を演じてきた。強力な生物毒は神経生理学を進展させ、海産ポリエーテルオキサダ酸はタンパク質リン酸化酵素の分野で大いに貢献した。本論文はこのような関連学問分野で要求度の高い、新たな生体機能解明試薬の開発を目指し、展開された研究について述べたものである。

本論文は全5章より構成されている。

第1章では研究の目的、背景、および本論文の構成について述べている。

第2章では海洋生物を探索対象とした、生体機能分子の探索について述べている。まず、クロイソカイメンから血管内皮細胞接着分子であるVCAM-1産生阻害物質ハリクロリンを単離し、その構造を明らかにした。接着分子間での選択性も高く、VCAM-1による生体機能解明のための試薬、またガンの転移抑制、抗炎症剤のリード化合物になりうると述べている。さらに、イワカワハゴロモ貝から細胞質ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害物質ピンナ酸、タウロピンナ酸を単離し、その構造を解明した後、抗炎症剤のリード化合物にもなりうると述べている。上述したハリクロリンとピンナ酸類は非常に類似した構造を有している事を明らかにし、この二種の分子について共通の生産者の存在を指摘している。

第3章では目的分子を培養により大量に生産させ、生体機能解明に資することを考慮し、海洋生物由来物質の真の生産者であると推定される微生物の代謝産物を対象とした研究を展開した。バクテリアの一種からデプシペプチドであるホモセルリドを単離し、カリウムイオノフォアとして細胞膜におけるイオン輸送系の解明に役立つとしている。さらにカビの一種から、スーパーオキシドアニオン産生阻害物質のタンザワ酸類を単離し、その分子構造を解明した。本研究において単離されたタンザワ酸類は微生物の培養により大量に得られることから、新しい医薬資材、生体機能解明試薬として期待できるとしている。さらに第3章で単離した生体機能分子のなかには構造が類似しているにも関わらず、分子としての機能が大きく異なることから、機能性分子の空間的な「形＝電子分布」が非常に大きな影響を及ぼすと述べている。

第4章では第3章での議論を進展させ、機能性分子の立体配座の解析について述べている。さらに、インターロイキン-6産生阻害物質ノルゾアンタミンの絶対立体配置を決定し、その過程において新しい分子内環化反応を発見した。第5章では本研究をまとめている。

以上の成果は緻密に立案された生物活性試験法を駆使し、新しい生体機能解明試薬を発見した点において、大いに評価すべきものである。さらに有用物質の大量供給を目指したことにも特徴がある。よって本論文は、博士(工学)の学位を授与するに十分値すると結論された。