

巨大炭素鎖を持つ特異な天然有機分子の化学

Chemistry of Novel Naturally Occurring
Super-carbon-chain Molecules

上村 大輔 (UEMURA DAISUKE)

神奈川大学・理学部・教授



研究の概要

海洋生物が生産する巨大炭素鎖有機分子について、構造、形状、機能、生合成系等を総合的に研究することによりその性質を体系的に理解し、巨大炭素鎖を持つ特異な天然有機分子の化学として新しい研究分野を展開することを目指した。目標とした研究課題を順調に進捗させ、巨大炭素鎖分子研究の世界的な中核が構築できるとともに、研究者に対しては勿論のこと、広く社会に対しても成果を発信することが出来ている。

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：天然物有機化学、巨大炭素鎖有機分子、渦鞭毛藻、生物活性天然物

1. 研究開始当初の背景

巨大炭素鎖有機分子とは、海洋生物独特の代謝産物で多くの酸素官能基を含む長い炭素鎖から成り立つ分子である。抗腫瘍性物質で誘導体が抗がん剤として期待されているハリコンドリン B や、顕著な抗 HIV 活性を示すシンピオジノライドが例示されるが、存在意義や生物活性については不明な点が多い分子群である。本研究では、巨大炭素鎖有機分子の創製を達成し、化学の新分野として立ちあげ体系化する。

2. 研究の目的

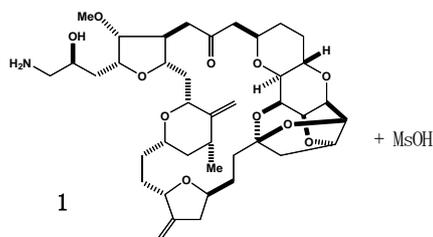
海洋生物は、特異な生活環境で 30 億年以上の長い進化の過程を経て、興味ある防御機構など理解されず未使用の分子機能機構が詰まった宝庫と言える。海洋生物が生産する巨大炭素鎖有機分子について、構造、形状、機能、生合成系等を総合的に研究することによりその性質を体系的に理解し、巨大炭素鎖を持つ特異な天然有機分子の化学として新しい分野の研究を展開し、目的とする化学分野を構築する。

3. 研究の方法

微細藻類等の海洋生物が生産する巨大炭素鎖有機分子について 5 つのサブテーマに従って、新規な物質群の創製、藻類ライブラリーの構築、機能および生物活性評価、化学合成、生合成系遺伝子の解析を行い、詳細かつ網羅的な研究に取り組む。また、生物学的に興味を持たれる宿主藻類とバクテリアの共生関係解明の糸口を見つける方法を探る。

4. これまでの成果

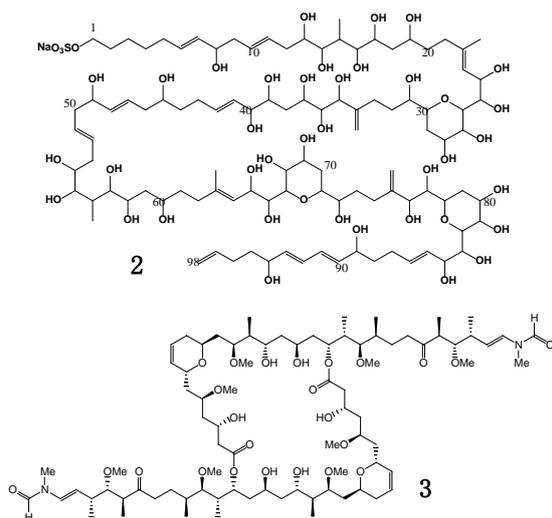
大きな成果の一つとして、巨大炭素鎖有機分子の代表的な存在であるハリコンドリン B の合成誘導体、エリプリン(1)が乳がんの末期患者のための治療薬として、全世界的に認可、使用されるに至った。テレビ番組として放映され、社会的に大きなインパクトを与え関心も深かった。



巨大炭素鎖有機分子の創製に力を注ぎ、共生渦鞭毛藻の培養から、今回新たに分子量 2,169 のアンジゲノール A (2) をはじめ、典型的な巨大炭素有機分子を得た。この構造決定には、独自に開発した Grubbs 触媒を利用した allyl vic-diol の選択的酸化分解法を駆使して達成することが出来た。A 以外に B、C が存在する。生物活性としては現代社会の大きな問題、肥満に関する脂肪蓄積阻害活性を確認した。さらに分子量 5,088 の分子については、分離法の改良に成功して、イオン交換樹脂による分離をうまく適用でき、すでに推定している部分構造と、オレフィンメタセシス条件での独自の allyl vic-diol 分解法を駆使して、現在構造解析中である。同様に、分子量 8,245 の分子についてもその分離に成功しているため、今後構造

解析に入る。一方、合成研究の進捗に目を向けてみると、シンビオジノライドの分解物合成による立体化学解析が進捗しており、分解物がすべて合成できれば、各フラグメントをオレフィンメタセシスで連結させれば、合成が達成できると考えている。渦鞭毛藻のライブラリーとして410種類にまで拡大することが出来ている。その中で、内包金属の分析定量を一部について検討した。濃縮効率、金属の選択性についての情報を得ることが出来た。また、脂質の蓄積を常法のナイルレッドで染めて観察することにより、高濃度に蓄積が期待できる株の選択に成功している。

サンゴの幼生の変態、着生を誘導する新規のマクロライド、ルミナオライド(3)の立体化学を推定することが出来た。こういった分子の立体構造を考える上で ROESY 法を使った NOE 解析と、JBCA 法の利用による立体配座解析が、極めて有効であることが分かった。以上のように、巨大炭素鎖有機分子に関する研究は順調に進捗し、目的とする新しい化学物質の世界、「巨大炭素鎖分子の化学」が拓きつつあると認識できるようになった。実際にこれらの内容は、IUPAC の天然物化学国際会議で基調講演として紹介することが出来た。



生体膜と相互作用する巨大ポリオール(5,000 以上の分子量)の研究を進めたが、分子量の大きなもの程、藻外へ放出され易いことを見つけ出し、これらの分子の存在意義を、酸素の受容体と位置づけ酸化に対する防御機構の一環ではないかとの仮説をたてるに至った。十分に酸化されたポリオールは細胞表層に局在化し、遂には藻外に排泄されるのである。そこでモノクローナル抗体を作製し、存在を確認することをはじめたが、現時点では確認できていない。

クロイツカイメン由来の難培養性細菌のフォスミドライブラリを構築した。興味あることに根粒菌が高濃度で存在することが判明し報告した。15万クローンあるので物質生産を検討したところ幸いに新規物質のビスインドール体が発見できた。これを継続進展させれば、さらに大きな生成物が期待できる。

5. 今後の計画

- 1) 渦鞭毛藻の培養をより強化することにより、微細藻類の多様な機能(巨大炭素鎖分子資源として)を解明する。
- 2) 巨大炭素鎖分子の存在意義を、細胞内局在性から探る。
- 3) 各種取得産物、分子量 5,000、8,000 相当の分子の構造解析を継続する。
- 4) 生合成遺伝子の情報を次世代シクエンサーによって新共同研究者とともに解き明かし、特異な分子の生合成の謎を解く。
- 5) 生物試験法をさらに活発化させ、新巨大炭素鎖分子を取得する。
- 6) 分子の形状を ESI-MS におけるイオンモビリティ法、NMR 法で解決したい。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む) 代表的な研究成果(計67編)

- (1) Recent Aspects of Natural Venoms, D. Uemura, C-G. Han, N. Hanif, T. Inuzuka, N. Maru, H. Arimoto, *Pure Appl. Chem.*, **83**, in press (2011).
- (2) Amdigenol A, a Long Carbon-backbone Polyol Compound Produced by the Marine Dinoflagellate *Amphidinium* sp. T. Inuzuka, H. Yamamoto, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 239-302 (2011).
- (3) Halichonines A, B, and C, Novel Sesquiterpene Alkaloids from the Marine Sponge *Halichondria okadai* Kadota, O. Ohno, T. Chiba, S. Todoroki, H. Yoshimura, N. Maru, K. Maekawa, H. Imagawa, K. Yamada, A. Wakamiya, K. Suenaga, D. Uemura, *Chem. Commun.*, **47**, 12453-12455 (2011).
- (4) Grubbs carbene complex-catalyzed cleavage of allyl vic-diols to aldehydes with a co-oxidant: application to the selective cleavage of huge marine molecules, C-G. Han, Y. Yamamoto, F. Kakiuchi, K. Nakamura, D. Uemura, *Tetrahedron*, **67**, 9622-9626 (2011).

総説・著書等 (19編)

- (1) Exploratory Research on Bioactive Natural Products with a Focus on Biological Phenomena, D. Uemura, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **6**, 176-189 (2010).

受賞等

2009年11月 紫綬褒章

2010年1月 イスラエル化学会名誉会員

2012年3月 ナカニシプライズ

ホームページ等

<http://www.chem.kanagawa-u.ac.jp/~uemura/>