

科学研究費補助金（学術創成研究費）公表用資料
〔事後評価用〕

平成16年度採択分

平成21年3月31日現在

研究課題名（和文）

生態系ダイナミズムに着目した物質探索法

研究課題名（英文）

Pursuit of Substances in Dynamic Ecological Systems

研究代表者

上村 大輔 (Uemura Daisuke)

慶應義塾大学理工学部・教授



研究の概要：新物質の発見は新しい物質科学発展の基盤となる。昨今の網羅的手法では得難い斬新な構造を持つ重要分子を提示し、新生物分子科学領域の創成を目指す。生物現象に着目した挑戦的な課題を設定した物質探索を行い、発見した新物質の生物活性評価を十分に行った上で利用の促進を図り、周辺科学分野の発展を促す。

研究分野：天然物有機化学

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：生態系ダイナミズム、物質探索、生物活性評価

1. 研究開始当初の背景

基本的新物質の発見は、あらゆる物質科学発展の鍵を握る。昨今の網羅的な物質探索研究手法では得難い「意外性」の重要性が見直されていた。天然由来化合物の構造や機能には、時として想像をはるかに超える斬新さがある。申請者らは、これまでの経験と実績を活かし、フィールドにおけるダイナミックな生物現象に直接学ぶ過程で「化合物探索」に新機軸を打ち出そうとするものである。

2. 研究の目的

生態系に真摯に学んだ物質探索により、関連生命科学分野にインパクトを与える斬新な化合物の発見を目指す。特に、海洋での共生・寄生現象を中心とした生態、陸上動物の麻痺性神経毒、植物色素の動的挙動に注目して挑戦的な課題を設定する。一方、発見した新規物質は総合的な生物活性評価を実施して、その多彩な機能を明らかにした上で公表する。「付加価値」を持った分子を世に提示して関連分野への波及速度向上を狙う。

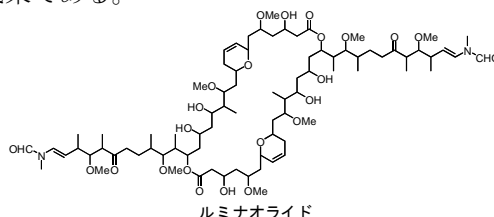
3. 研究の方法

研究代表者・研究分担者計5名がそれぞれの役割分担に従って研究を進めた。具体的には、共生・寄生現象に関与する生態系ダイナミズム及び食物連鎖に着目した生物活性化合物の探索と理解（上村大輔）、生物活性有機分子の構造決定及び化学合成（有本博一）、生物活性物質の生体内挙動（吉田久美）、哺乳動物由来の麻痺性分子と機能解明（北将樹）、生物活性有機分子の作用機構解析及び総合的な生物活性評価（大野修）である。互いの緊密な連携を心掛け研究を遂行した。

4. 研究の主な成果

1) 共生・寄生現象に関与する物質：サンゴ等

に被覆して生育する生物に着目した探索からパピロシン、パピロトラエン、マエディン、サンゴを食害する巻貝の誘引物質としてモンチポリ酸類を発見した。これらは生物間ケミカルコミュニケーション分子として働く。また、無節サンゴモからタヤマヤスリサンゴ幼生の変態誘引物質として11-デオキシフィツラリン-3を単離した。低濃度で活性を示すが、カロテノイドの極微量添加が活性を見事に増強した。ゴム産造礁サンゴ幼生の着底・変態誘引物質として特異な構造の新マクロライド化合物ルミナオライドを単離した。サンゴ礁の環境保全に直接貢献し得る成果である。

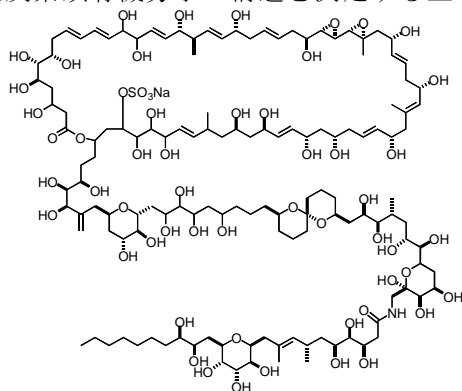


ルミナオライド

2. 食物連鎖ダイナミズムに着目した生物活性化合物の探索と理解：独自に構築した渦鞭毛藻ライブラリーから有用物質を探索し、抗HIV活性とマウス急性毒性を有する分子量2,859のシンビオジノライドを単離した。これは宿主動物ヒラムシに対し体内の共生藻を排出させた。破骨細胞の分化抑制活性を示すシンビオイミンは抗骨粗鬆症薬のリード化合物として、またホスファチジルセリンが誘導するPKCの活性化を阻害するシンビオスピロールAは抗炎症物質として期待できる。さらに、デュリンスキオールA（ゼブラフィッシュ幼生の形態異常）、カラツンギオール類（抗菌性）、シンビオポリオール

(VCAM-1 産生阻害)を単離・構造決定した。分子量 5,148 の世界最大の海洋天然物の単離にも成功している。

シンビオジノライドの分解・合成研究の過程で新分解反応を見出した。本分解反応は巨大炭素鎖有機分子の構造を決定する上でな



シンビオジノライド

くてはならない手法として活用される。さらに、Spring 8 における放射光 X 線小角散乱を用いた巨大炭素鎖化合物分子の溶液内形状を解析する新手法を展開した。本手法により、パリトキシンの活性発現にその環状二量体形成が重要であることを明らかにした。本成果は小角散乱を天然物化学の分野に初めて取り入れたマイルストーン的研究となった。

3) 生物活性物質の生体内挙動: 花色の発色機構の解明を目指し、花弁より単離した有色細胞を化学的に分析する「*in vivo* 花色発現」解析に取り組み(一細胞科学)、アジサイ、西洋アサガオ、チューリップの花色発現機構及び開花機構を明らかにした。

4) 陸上動物由来の麻痺性分子と機能解明: ブラリナトガリネズミの顎下腺より組織性カリクレインと高い相同性を有する分子量 35 kDa の致死性タンパク毒ブラリナトキシンを単離し、アミノ酸一次配列を決定した。従来のカリクレインにはない特徴的な神経毒症状を示した。特異な疎水性アミノ酸残基の挿入が毒性発現に重要という知見を得た。カモノハシについては、豪州の大学と動物園の協力下、新鮮な毒液を採取して進め、ヒト神経芽細胞に対する Ca^{2+} 流入作用、カリクレイン様プロテアーゼ活性を認めた。精製物の MS/MS 解析により、C 型ナトリウム利尿ペプチドの N 末端部分及びプレ配列に対応する 6 種の新規ペプチドを発見した。哺乳類由来の Ca^{2+} チャンネル作動薬は前例がなく、画期的な新規麻酔剤や鎮痛剤の開発への展開が期待される。一方、



狩りバチ由来の麻痺性分子としてアシダカグモに特異的な麻痺性成分を単離し、酵素消化、LC-MS 解析、リコンビ

ナント実験からアルギニンキナーゼ様タンパク質を明らかにした。

5) 総合的な生物活性評価: 獲得した化合物について国内外の共同研究者や薬理活性試験受託会社と連携して種々の生物活性を評価し、例えばウミケムシ由来コンブラニンの PKC 活性化作用、クロイソカイメン由来ハリコニン C の抗腫瘍活性等に新たな価値を見出すに至った。

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

サンゴ幼生誘引物質や哺乳類が有する麻痺性有毒物質の構造と機能を世界に先がけて解明することができた。また、抗骨粗鬆症物質シンビオイミンや、抗腫瘍剤ナキテルピオシン、ハリクロリンには今後の展開利用に期待が集まる。薬理学、ケミカルバイオロジー、遺伝子工学、海洋生物学への貢献・発展が期待されるとともに、本プロジェクトで得られた成果に関連して研究代表者、分担者らは本研究期間内にいくつかの賞を受賞し、関連分野内外を問わず高く評価された。また本研究を通じて、生態系ダイナミズムに着目した物質探索が新しい生物分子科学領域を開くことを確認し、世界にこれを発信することができた。2006 年における IUPAC 天然物化学国際会議の開催、2008 年カナダでの同国際会議での基調講演及び 2009 年アメリカ生薬学会での基調講演がこれを実証することとなった。

本研究で得られた研究成果は十分な学術的価値を生み出し、関連分野への波及性を十分に発揮した内容であったと評価したい。

6. 主な発表論文

(1) D. Uemura, M. Kita, H. Arimoto, M. Kitamura, Recent aspects of chemical ecology: Natural toxins, coral communications, and symbiotic relationships, *Pure Appl. Chem.*, 81, 1093-1111 (2009)

(2) S. Xu, H. Arimoto, D. Uemura, Asymmetric Total Synthesis of Pinnaic Acid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 5746-5749 (2007)

(3) M. Kita, N. Ohishi, K. Konishi, M. Kondo, T. Koyama, M. Kitamura, K. Yamada, D. Uemura, Symbiodinolide, a novel polyol macrolide that activates N-type Ca^{2+} channel from the symbiotic dinoflagellate *Symbiodinium* sp., *Tetrahedron*, 63, 6241-6251 (2007)

(4) M. Kita, Y. Nakamura, Y. Okumura, S. D. Ohdachi, Y. Oba, M. Yoshikuni, H. Kido, D. Uemura, Blarina Toxin, A Novel Mammalian Lethal Venom from the Short-tailed Shrew *Blarina brevicauda*: Isolation and Characterization, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 101, 7542-7547 (2004)

(5) M. Kita, M. Kondo, T. Koyama, K. Yamada, T. Matsumoto, K. H. Lee, J. T. Woo, D. Uemura, Symbioimine Exhibiting Inhibitory Effect of Osteoclast Differentiation, from the Symbiotic Marine Dinoflagellate *Symbiodinium* sp., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 4794-4795 (2004)

ホームページ等

<http://www.bio.keio.ac.jp/labs/uemura/gakujutsu/results.html>