

研究プロジェクトタイトル ” 海洋生物の医薬資源開発—医薬を指向した海洋生物の有用物質の探索”

代表者 釜野徳明

メンバー (学内) 釜野徳明、速水 格、日野晶也、小笠原 強、関 邦博、服部明彦
小竹文乃、張 恵平

(学外) 西川輝昭 (名古屋大学大学院人間情報研究科)、竹内一郎 (東京大学海洋研究所)、橋本 惇 (海洋科学技術センター)、三浦知之 (鹿児島大学水産学部)、木津治久 (北陸大学薬学部)、姚 新生 (瀋陽薬科大学、中国)、小宮山寛機 (北里研究所)、川村将弘 (慈恵医大医学部)

研究の概要

約100万種といわれる海洋生物は、地上における最も未知な世界である。本年度も、この海洋生物から、医薬資源となりうる有用な生理活性物質を発見し、構造を明らかにし、生理活性を検討することを目的として研究を行っている。

本年採集した生物は、39件29種であり、今までに189件を採集した。採集生物のリストを最後に示した。バイオアッセイを目印に、そのうち、海草、クダウミヒドラ、スポンジ、エボヤ、ユーレイボヤ、アカフジツボ、クロフジツボ、群体ボヤ、オオワレカラなどにつき有用成分の探索を行った。特に付着生物コケムシ類*Bugla nertina*および*Amathia convoluta*を検討し、有益な知見を得た(研究の成果の項参照)。

7月21日(金)、22日(土)には、本学平塚キャンパスにおいて、「第1回海洋生物科学の基礎と応用(最近の進歩)シンポジウム」を開催した。海洋生物の基礎と応用研究にたづさわる最前線の各研究者の発表と講演を通し、相互の理解と現状を把握し、協力して大きな夢へ向かっての議論が出来たことは一般への啓蒙に加えて大きな成果であった。このシンポジウムには、基礎部門の代表者として本学の日野晶也助教授の協力を得ている。演者とシンポジウムのタイトルを後述する。このような基礎と応用を一同に会したシンポジウムは最初の試みであり、今後も続ける予定である。ちなみに今回の参加者はのべ150名であった。

研究の成果の概要

海洋生物コケムシBryozoa類を調査し、その中に含まれる有用な生理活性物質を発見することを目的として研究を行い、次のような結果と新しい知見を得た。

(1) 日本沿岸のフサコケムシの調査を行い、岩手県、瀬戸内海、四国および九州の各地から、生物を採集した。特に新たにホソフサコケムシが大量に採集できた。別途、中国海南島を調査しフサコケムシを採集した。

(2) 米国フロリダ産コケムシ*Amathia convoluta*中の有用成分として、新たにインドールアルカロイド4種のconvolutamydines A~D^{1) 2)}と新 β -フェニルエチルアミンアルカロイド2種lutamides A~Bを単離・構造決定³⁾した。特に、convolutamydine Aは、ヒト急性骨髄性白血病細胞HL-60に対して、強力な分化誘導作用を示し、今後の展開が注目され

る。

(3) bryostatin 10を用いて生物活性を検討した。発見した新しい抗HIV活性とホルモン産生促進作用について、特許を申請し学会発表⁴⁾した。

(4) bryostatin 10の誘導体を合成し、細胞毒性を検討し、白血病細胞P388およびウニ受精卵々割阻害作用の強い Δ 19(20)-bryostatin 10を見出した。一方、米国フロリダ産フサコケムシの研究から、この誘導体が成分 (bryostatin 16)として単離できた⁵⁾。

(5) bryostatin 10そのものの600MHz NMRによるCDCl₃中のconformationを検討した⁶⁾。

今後、さらに未調査の日本沿岸のコケムシの調査および中国各地のコケムシ調査を行い、採集したコケムシ成分の検討を続行させる。bryostatin 10とconvolutamydine Aの詳細な生物活性の検討を行い、医薬品への開発を考える。さらに生物活性検討の一つとして、マイトゲンによる免疫活性を加える予定である。一方、上述のコケムシ類以外にも、米国フロリダ産の黄色海綿と日本の大槌湾 (岩手) の群体ボヤから有用な生理活性物質を発見しており、現在最終的な構造決定を行っている。

- 1) Yoshiaki Kamano, Hui-ping Zhang, Yoshitatsu Ichihara, Haruhisa Kizu, Kanki Komiyama and George R. Pettit "Convolutamydine A, a Novel Bioactive Hydroxyoxindole Alkaloid from Marine Bryozane *Amathia convoluta*" *Tetrahedron Lett.* 36, 2783-2784, 1995.
- 2) Hui-ping Zhang, Yoshiaki Kamano, Yoshitatsu Ichihara, Haruhisa Kizu, Knaki Komiyama, Hideji Itokawa and George R. Pettit "Isolation and structure of Convolutamydines B~D from Marine Bryozane *Amathia convoluta*" *Tetrahedron Lett.* 51, 5523-5528, 1995.
- 3) 1995 International Chemical Congress of Pacific Basin societiesにて発表。
- 4) 第37回天然有機化合物討論会、1995年、徳島にて発表 (要旨集 pp. 672-677)。
- 5) *J. Med. Chem.* へ投稿中。
- 6) Yoshiaki Kamano, Hui-ping Zhang, Hiroshi Morita, Hideji Itokawa, Osamu Shiota, George R. Pettit, Delbert L. Herald and Cherry L. Herald "Conformational Analysis of a Marine Antineoplastic Macrolide, Bryostatin 10" *Tetrahedron*, 52, 2369-2376, 1996.

シンポジウムの演者とそのタイトル

第1日目 7月21日 (金)

1. 「海洋底泥の脱窒反応」服部明彦
2. 「魚類と環境とのなれあいー体液浸透圧の維持」小笠原 強
3. 「海底洞窟の生物相ーその進化生物学上の意義」速水 格
4. 「生物学における「種」の重みー同定の難しさにもふれて」西川輝昭 (名古屋大学大学院人間情報学研究科)
5. 「日本沿岸におけるワレカラ類 (甲殻綱、端脚目) の種多様性ー特に大槌湾のガラモ場に棲息するワレカラ類についてー」竹内一郎 (東京大学海洋研究所)
6. 「bush状進化の可能性ーウスコケムシ属の多様性を例にー」馬渡峻輔 (北海道大学理学研究科)
7. 「着生渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* の生態活性物質 Amphidinol 類の構造と作用発現: 海洋生理活性物質の生物機能に関する考察」橘 和夫 (東京大学理学系研究科)

第2日目 7月22日(土)

8. 「フロリダ産コケムシ *Amathia convoluta* から得られる生物活性アルカロイドの構造」張 恵平
9. 「生体機能解明をめざした超活性海洋天然物の探索」小林淳一(北海道大学薬学部)
10. 「海洋天然物化学の新展開」上村大輔(静岡大学教養部)
11. 「ホヤオタマジャクシ幼生の着生・変態に関する物質」伏谷伸宏(東京大学農学部)
12. 「フサコケムシ *Bugula nertina* から得られる抗腫瘍性マクロライド bryostatin 類の構造と地域差について」釜野徳明

採集生物リスト

1995年(平成7年)に採集した生物のリストを示す。

KM-	採集生物名	採集場所	重量(kg)
151	ユウレイボヤ	A	27.62
152	ホソフサコケムシ	A	4.24
153	ホソフサコケムシ	B	4.53
154	ホソフサコケムシ	C	0.56
155	チゴケムシ	A	0.01
156	チゴケムシ	B	0.07
157	スジキレボヤ	A	2.11
158	エボヤ	A	14.43
159	スポンジ	A	1.45
160	ミスジジデムニ	A	1.45
161	イソギンチャク	A	1.11
162	キヒトデ	A	1.07
163	シライトゴカイ	A	1.53
164	<i>Molula tectiformis</i>	A	0.68
165	アミメコケムシ	A	0.22
166	コケムシ(侵入種)	A	0.3
167	シロガウヤ	A	0.65
168	ジデムナム	A	11.81
169	ジデムナム	B	0.06
170	サガミシモフリボヤ	A	0.46

KM-	採集生物名	採集場所	重量(kg)
171	ウミシダ	A	0.02
172	クイタボヤ	A	0.18
173	群体ボヤ sp.	A	0.13
174	イタボヤの1種	A	0.03
175	ネンエキボヤ	A	0.13
176	ウミシダ sp.	A	0.02
177	フサコケムシ	D	1.42
178	マンジュウボヤ	D	7.35
179	ヒメフクロウウニ	E	
180	イシマテガイ	E	0.2
181	フサコケムシ	F	0.079
182	クダウミヒドラの1種	G	0.26
183	ホソフサコケムシ	G	0.034
184	アカフジツボ	H	1.23
185	ウデコブコケムシ	A	17.63
186	クダウミヒドラ	I	0.24
187	フサコケムシ	I	
188	ホソフサコケムシ	I	
189	フサコケムシ	J	1.5

A:岩手県大槌町, B:岩手県山田町, C:岩手県吉浜, D:三重県菅島, E:神奈川県三崎沖,
F:広島県糸崎, G:宮崎県油津港, H:宮崎県日南, I:徳島県牟岐, J:中国、海南島