

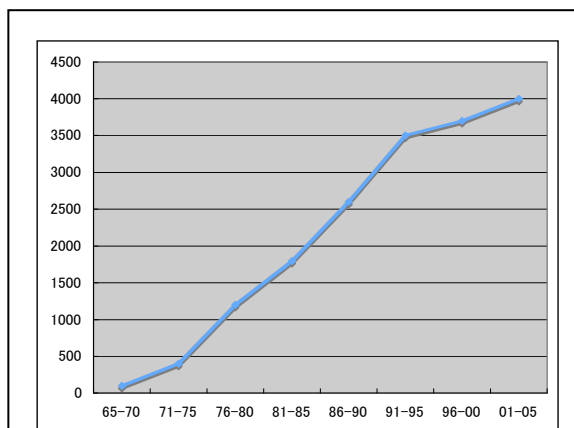
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-1. 天然有機化合物の単離と構造決定
小項目	2-1-6. 海洋天然物化学

概要

新規化学構造を持つ海洋天然物の探索研究はピークを過ぎた感がある。しかし、新規海洋天然物の発見数は漸増傾向にあり、これは、分析機器の高感度化によるところが大きい。平面構造は少量の試料で決定できるようになったが、立体化学の決定が残された課題である。

新しい探索源と生物活性を指標とすれば、新規有用物質が発見され続けることが期待される。共生微生物が産生する海洋天然物の、遺伝情報を用いた生合成工学的研究の進展が望まれる。



新規海洋天然物の発見数 (5年ごと)
(Blunt *et al.* 2007 を改変)

現状と最前線

著名な海洋生物毒の構造研究には、その時代に適用できる最先端の手法が用いられてきた。テトロドトキシン (1964)、サキシトキシン (1975)、ブレベトキシン (1981)、パリトキシン (1981、1982)、シガトキシン (1989) およびマイトトキシン (1993、1995) などは、その複雑な化学構造のゆえに、天然有機化合物の構造決定法の発展に大きく貢献した。有毒物質以外の生物活性物質にも複雑な構造の化合物が多く、様々な工夫を凝らして構造決定が行われたが、こちらで注目したいのはそれらの化合物が示す多岐にわたる生物活性である。海洋天然物化学の草創期の1960年代に盛んに用いられた抗菌・抗カビ性試験、60種類のヒトがん細胞に対する細胞毒性試験、また、プロテアーゼからプロテアソームやヒストンデアセチラーゼなどに対する酵素阻害試験など、多彩である。構造決定と生物試験における高感度化と高速化は著しく、微量の活性成分であっても、その化学構造を迅速かつ正確に決定できるようになった。このため、新しい海洋天然物の発見数は近年でも漸増の傾向にある (文献)。しかし、残念なことに、新規化合物の多くは既知化合物の類縁物質で、新規構造デザインに基づく化合物が発見されることは稀になった。

機器分析全般の高感度化が達成されたため、微量成分でも、ひと通りの NMR および MS データが取得可能で、かなり複雑な化合物であっても平面構造を導くことができる。しかし、立体化学を決定するために必要なスペクトルデータを得るためには、平面構造の決定と比べ何倍もの測定時間がかかる。スペクトルデータで解決できない場合は分解反応が必要になり、さらに時間がかかり、必要な化合物量も増える。すなわち、立体化学の決定が天然物の構造決定に残された最大の問題点で、この解決のためにデータベースの活用などの新しい試みが行われている。

天然物化学者の醍醐味は、人が見たこともないような化学構造や生物活性を示す化合物と最初に出会えることである。このことの実現のためには、未開拓の生物種を素材としたり、新規な生物活性試験を導入したりして、化合物を探索することが必要になる。未開拓の探索素材としては、海洋環境から分離した微生物の培養物からの有用物質の探索が近年盛んに行われている。一方、有用物質探索に適用可能な新しい生物活性試験も続々と報告されている。さらに、多くの海洋天然物が共生微生物由来であるとの状況証拠が蓄積しているため、微生物の遺伝情報を活用した化合物の探索ならびに物質生産を実現するための研究も盛んになりつつある。

文献

Blunt J. W. et al. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 31-86.

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 化合物の立体化学決定のための新しい方法論の提唱
2. 逆相 HPLC 以外のクロマトグラフィーによる分離法の開発
3. 海洋天然物を生産する共生微生物の分離

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 化合物の立体化学決定のための新しい方法論の実用化
2. 逆相 HPLC 以外のクロマトグラフィーによる分離法の汎用化
3. 海洋天然物の生合成遺伝子の同定ならびにそれを生産する共生微生物の培養

キーワード

海洋天然物、構造決定、生物活性、立体化学、生合成遺伝子

(執筆者： 松永 茂樹)