

新規生理活性二次代謝産物発見のためのストラテジー

奥 直也

抗生物質に代表される生理活性二次代謝産物は、医薬資源として薬剤開発を支えるのみならず、生化学ツールとして生物機能の解明に利用されたり、構造決定や全合成などの有機化学のテーマとなるなど、様々な研究分野の発展に貢献してきた。半世紀以上に及ぶ精力的な探索研究と近年の機器分析装置の性能向上の結果、新規生理活性物質の発見は年々難しくなっている。しかし文頭の使命は依然として天然物化学者に課せられている以上、現状では新規生理活性物質を取るための何らかの“工夫”なしには研究に足る仕事が出来なくなりつつある。このような視点から、これまでの仕事の中で行ってきた「アッセイの工夫」「ソースの工夫」について紹介したい。

紹介論文

- (1) Shishijimicins A-C, Novel Eneidyne Antitumor Antibiotics from the Ascidian *Didemnum proliferum*. Oku, N. et al & Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *125*, 2044-2045.
 - (2) Complete Stereochemistry of Neamphamide A and Absolute Configuration of the β -Methoxytyrosine Residue in Papuamide B. N. Oku, N & McMahon, J. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6842-6847.
 - (3) Unnarmicins A and C, New Antibacterial Depsipeptides Produced by Marine Bacterium *Photobacterium* sp. MBIC06485. Oku, N. & Shizuri, Y. *J. Antibiot.* **2008**, *61*, 11-17.
- (+ papers submitted or under preparation)

要旨

細胞機能に作用する物質を探索する系として細胞毒性試験は最も簡便であるが、既知物排除や作用のユニークな物質を検出する目的には不向きである。この点、細胞の形態を指標としたアッセイは操作が簡便な上、熟練した観察者には多くの情報を与えるのでスクリーニングに好都合である。3Y1 ラット繊維芽細胞を用いた形態変化アッセイを用いて 600 検体に及ぶ海洋無脊椎動物をスクリーニングした結果、天草諸島産群体ボヤ *Didemnum proliferum* の抽出エキスに細胞の核構造を崩壊させる活性を見出した。分画を進めた結果、活性の本体は一群の新規エンジイン系抗生物質であることが判明し、shishijimicins と命名した。

アメリカ国立ガン研究所は 15 万検体に及ぶ世界一の収蔵量を誇る天然生物素材バンク“Natural Products Repository”を有し、新規抗ガン物質、抗 HIV 物質の探索に活用している。パプアニューギニア産の二つの海綿サンプルよりそれぞれ新規細胞毒性マクロライドおよび新規抗 HIV デプシペプチドを得、それらの全化学構造を決定した。

本年 3 月に終了した NEDO 主導「ゲノム情報に基づく未知微生物遺伝資源ライブラリーの構築」プロジェクトは、微生物機能の高度利用を目指し 6 ヶ年で合計 10000 株の新規微生物を収集するという野心的な試みであった。そのメンバーの一員として、新規薬理資源としての海洋性非放線菌群の可能性を探った。