

生物が生活のために利用する有機化合物

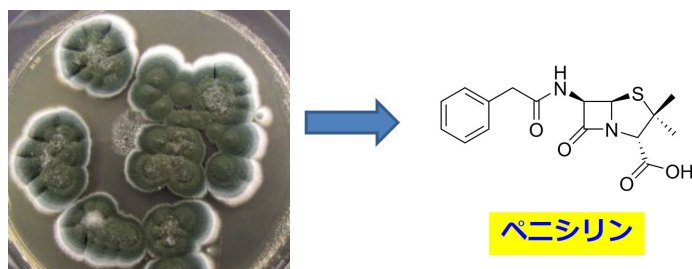
梅澤 大樹

私たち人類は、医薬品やプラスチック、液晶などの材料など有機化合物を製造、利用して便利な生活を営んでいます。有機化合物は私たちの生活にとって、絶対に欠かすことができないものの一つとなっています。人間だけでなく、陸海、動植物問わず、あらゆる生物も長い進化を通じて様々な有機化合物を見出し、作り、利用して生活を営んでいます。生物の体もアミノ酸が多数連なるタンパク質や、糖や脂質などの有機化合物で構成されています。このような有機化合物とは異なる、二次代謝産物と呼ばれる有機化合物群が存在します。この二次代謝産物を使って、生物は他者に対して影響を及ぼすことがよくあります。異性を誘引するフェロモンや外敵から身を守るための毒や防御物質などがよく知られています。このような有機化合物は、「**天然有機化合物（天然物）**」と呼ばれます。この天然物がどのような仕組みで、それぞれの作用を発現させるかを理解することは、人類が持続可能な社会を営んでいくうえでとても参考になります。たとえば、次ページに写真があるペニシリンが挙げられます。ペニシリンがなぜ抗生物質として作用するかを分子構造に基づいて理解することで、耐性菌が出現した際も対処してきました。このような天然物について紹介・解説するとともに、海洋生物の機能を模倣した私たちの研究についても紹介します。

天然物由来の薬

現在、薬を服用されている方もいるかと思います。現在では、抗体医薬品、核酸医薬品など新しい医薬品が日進月歩で開発されていますが、これまでの主流は低分子（分子のサイズが小さな化合物）医薬品と呼ばれるものです。低分子医薬品が主流であった理由として、薬の歴史が関わっていると考えられます。たとえば、アスピリン（バファリンの有効成分）のもととなったサリチル酸は、ヤナギの木から得られてきた天然物です。その解熱鎮痛作用から、紀元前 400 年ころに使用されていた記述が残されています。歴史というのは、薬は比較的分子量の小さい天然物が起源になっているということです。次ページに示した、フレミング博士によってアオカビから得られたペニシリンも抗生物質として有名な低分子医薬品であり、人類を感染症から救った医薬品です。日本人としては、大村先生が開発の糸口として見出したイベルメクチンのことをご存知の方が多いと思います。イベルメクチンによって重篤な感染症に悩まされていたアフリカ諸国に対する多大な貢献とともに、その功績から、大村先生にはノーベル賞が授与されています。

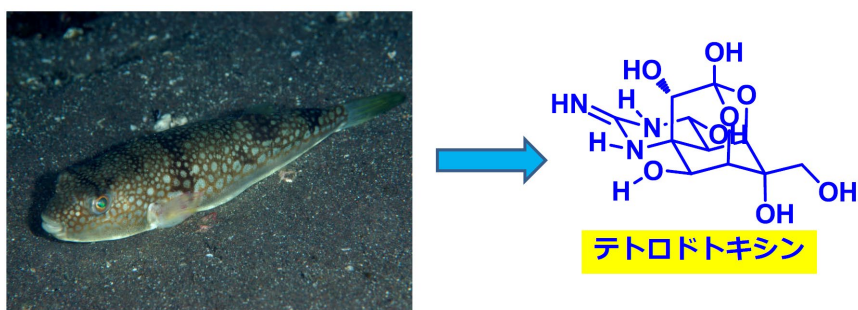
これらの天然物以外にも知られているものがあるので、紹介するとともに、日本人研究者による成果の一部をお話しします。



天然の毒

日本人に馴染み深い天然の毒の一つとして、フグ毒（毒の由来となっている天然物はテトロドトキシンです）が挙げられると思います。フグは美味しい魚として縄文時代から食べられてきた歴史があり、安土桃山時代にフグ中毒が多発したことから、豊臣秀吉によってフグを食べることが禁止されたことは有名です。フグの調理法が確立された現代でも、免許を持たない方が調理したことによって、死者を含めて中毒が発生しています。テトロドトキシンは、フグの筋肉中には含有量がわずかですが、内臓には至る箇所で見出されます。とくに、肝臓や卵巣において高濃度で存在します。加熱すれば大丈夫かと思われる方もいるかもしれませんが、300 度でやっと分解が始まるので、一般的な調理温度においては存在し続けます。このような背景があったこともあり、戦前戦後から日本におけるフグ毒に関する研究は盛んです。例えば、フグ毒の化学構造（下図）の決定に日本人が大きく関わっています。また、毒性を発現する理由は、細胞中に存在するイオンチャンネルと呼ばれるミネラルが出入りする部分を蓋してしまうためです。これ以外のフグ毒に関する研究は現在でも活発であり、それらの一端を紹介します。

フグ毒以外にも様々な天然由来の毒が知られているので、学術的な研究も含めてお話しします。



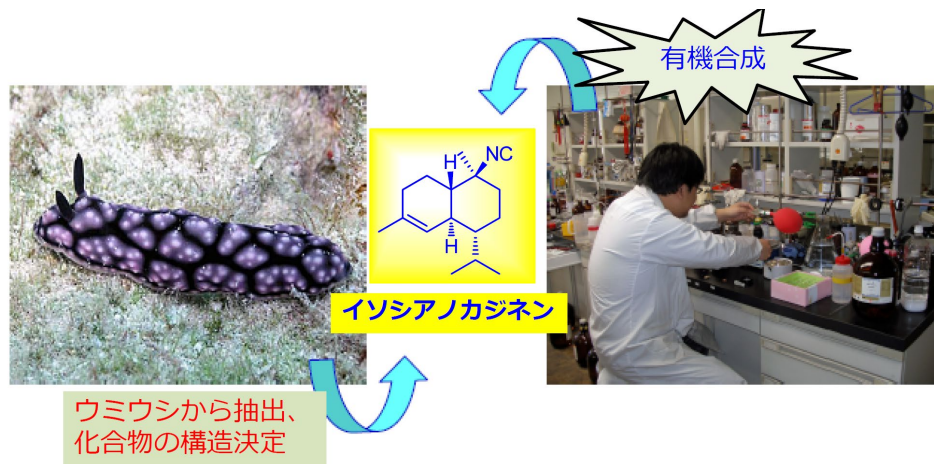
生物の機能を模倣した付着阻害物質の開発

海辺を散歩しているときや、海水浴へ行ったとき、テトラポットなど波打ち際でフジツボを見かけたことがあると思います。彼らは人間のいるところでも種をつないでいくために一生懸命に生きていますが、フジツボをはじめとする付着生物の活動は人間の活動に大きな影響を及ぼしています。例えば、船底に付着すると燃費が大きく悪化したり、発電所の取水管に付着することで詰まらせて除去に迫られたり、養殖の網への付着が飼育している生物の酸欠を引き起こしたり、と様々な影響があります。このような影響により、日本だけで年間 1000 億円の被害が試算されています。これまで、スズ化合物をはじめとした有毒な（生物殺傷型の）付着阻害物質が主に使われてきましたが、現在は使用が禁止されています。今後、洋上風力発電など海洋利用の増加が見込まれています。持続可能な海洋利用に向けて、環境にやさしい新規付着阻害化合物の開発が求められています。

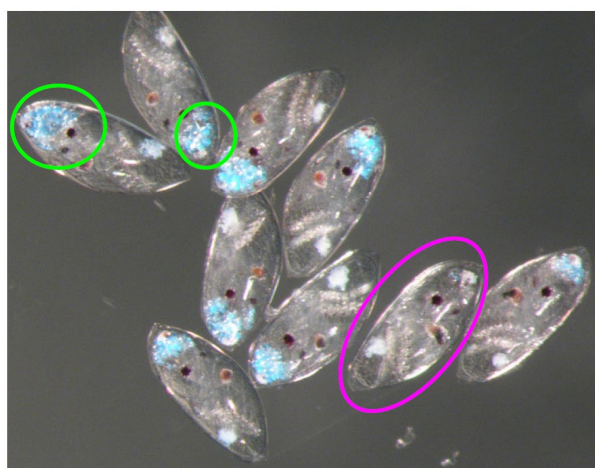


生物が付着した発電所の海水導入管（左）と船底（右）

付着阻害化合物として、私たちは無脊椎動物などの海洋生物から得られた天然物に着目しています（下図のウミウシから得られてきたイソシアノカジネンも一例です）。付着阻害天然物の特徴として、強い付着阻害活性と各種生物に対する低毒性を併せ持ちます。すなわち、付着阻害天然物はフジツボを殺すことなく、フジツボを忌避させ



て付着を妨げます。私たちはこれら天然物と全く同じ化学構造をもつ化合物を合成しています。開拓した合成方法を応用することで、新たな誘導体の創出や付着阻害メカニズム解明を目指して研究を進めています。一例として、下の写真をご覧ください。蛍光誘導体を用いたフジツボ幼生の付着阻害試験の様子です。青く光っている部分（油球と呼ばれる器官です）に化合物が集まっており、他の部分にはいません。ここで影響を受けて付着していないことを示しています。これ以外にも、私たちの研究のこれまでの成果の一端を紹介します。



光る付着阻害化合物を用いたフジツボ幼生の付着阻害試験の様子。緑で印をつけた部分が水色に光っており、この部分に化合物がいる。紫で印をつけた幼生は化合物を取り込んでいない個体を載せている。