

共生褐虫藻の生理活性物質

中村 英士

名古屋大学大学院
生命農学研究科

Physiologically active substances from symbiotic dinoflagellates, zooxanthella

H. Nakamura

地球の 70%は海におおわれ、90%以上の生物種が海に生息している。この未開拓の海洋資源を有効に利用しようとする試みが進められているが、最近、海のさまざまな話題が社会を騒がすことが多くなった。内分泌攪乱物質による貝の異常、磯焼け、サンゴの白化など人間活動の影響が随所で顕在化するなか、海への理解を深めることが要求されている。

海は海水を通して総てが繋がった一つの生態系として捉えることができ、多くの生物種が自らの生きる場を求めて独自の戦略をもって戦っている。例えば、サンゴはその体内に褐虫藻とよばれる藻を共生させ、その光合成産物を利用し、広大なサンゴ礁を形成している。この褐虫藻が水温の上昇に堪えきれず逃げだしたのがサンゴの白化現象であると説明されている。有機化学者が褐虫藻をはじめとする共生微生物に興味を持ちはじめたのはここ 30 年あまりのことである。

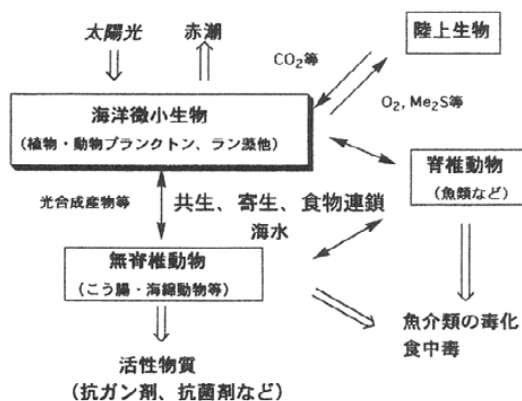


図 1. 海洋における共生、寄生、食物連鎖を介した物質の流れ

海洋生物にあらたな薬剤を求めることは金鉱探しのようのものであるが、映画ロストワールドのイモ貝の毒のように人類を救う物質が海の中に隠れているものと多くの人々が期待している。そうした試みの中で、活性物質の含量の季節や地域による変動と複数の生物にまたがる現象を見出し、活性物質の真の生産者がどこかほかに存在すると多くの研究者が考

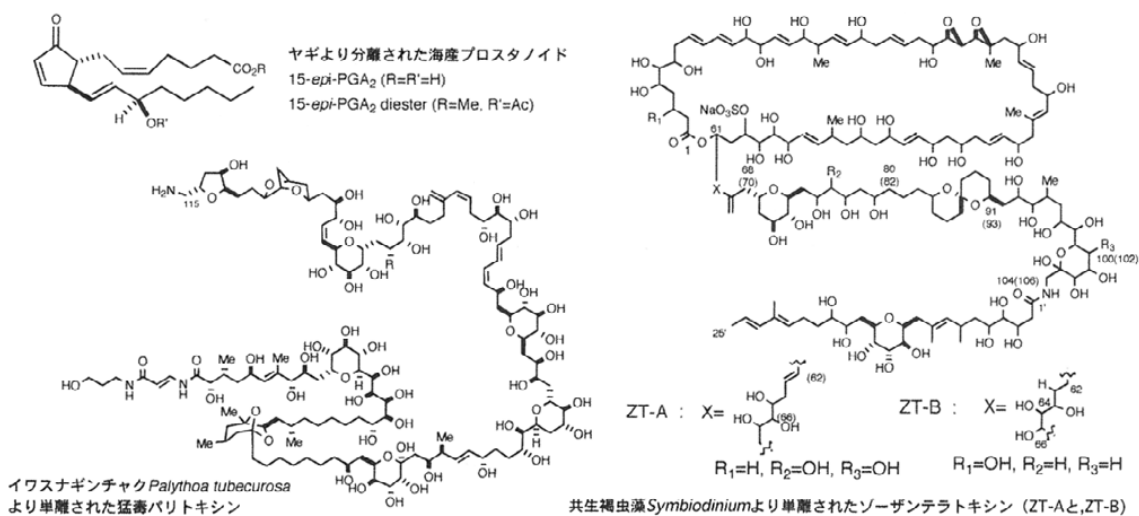


図 2. 共生藻を持つ腔腸動物から単離されたプロスタノイド、パリティキシンならびに共生褐虫藻 *Symbiodinium* より単離したゾーザンテラトキシシン

えはじめた。特に 1969 年ワインハイマーらが腔腸動物ヤギ類より海産プロスタノイドを初めて単離したことは、当時、高等動物でのプロスタノイドが注目されていたことから、大きな驚きを与えた。プロスタグランジン研究の第一人者ハーバード大学コーリー教授らは、直ぐにヤギ類の共生褐虫藻生産説を証明するべく取り組んだ。その後抗がん活性物質、抗菌性テルペノイド、ペプチド毒などの多くの研究が行われたが、何れも褐虫藻が活性物質をつくることに対して否定的であった。

一方、新しい活性物質を得る対象として生育環境が特異な共生生物が注目を集めはじめ、1982 年、平田義正名古屋大学名誉教授が科学技術庁振興調整費により新共生微生物の生産する生理活性物質の探索・利用技術の研究プロジェクトをスタートし、我々も海洋生物の共生微生物の研究に参加した。腔腸動物イワスナギンチャクから単離された猛毒パリトキシンは、その特異な構造とともに、海藻やカニなど他の生物にも含まれていることから真の生産者が何か注目されていた。我々はパリトキシンに着目しスクリーニングを行ったところ、琉球大学の弥益教授が扁形動物ヒラムシから分離培養した共生褐虫藻が、海産毒特有の血管収縮作用を示す化合物を生産していることを見出した。この血管収縮物質はパリトキ

シンそのものではなかったが、特異な大環状ラクトン構造を有する新規物質ゾーザンテラトキシン (ZT-A ならびに ZT-B) を見出すこととなった。(最近、東北大安元らによりパリトキシン類縁体がうず鞭毛藻より単離された。)

共生褐虫藻は、その名の示すとおり褐色の単細胞藻類で、分類上はうず鞭毛藻に属する。うず鞭毛藻は進化の過程で原生動物と単細胞藻が融合したハイブリット型生物で、動物と植物の両方の性質を備え、その多くは光合成をする。褐虫藻には *Amphidinium*, *Gymnodinium*, *Symbiodinium* 種などがあり、*Symbiodinium* は何れも光合成を行うが、宿主内では鞭毛をもたない状態で存在している。他のうず鞭毛藻に比べ増殖は遅いが、得られる培養藻体 (~0.7g/L) は多く、毎月数百リットルの海水を用いて大量培養 (培養期間 30~50 日) を行った。ゾーザンテラトキシンは藻に強く結合しているため抽出されにくい、その含量は ~20mg/100g と良好である。ゾーザンテラトキシンとパリトキシンの構造を大局的に比べると、いわゆるポリケチド経路の大きなアミノ酸という大きな共通点を見出すことが出来る。これらの藻体内での生合成に興味を持って研究を続ける中で、面白い結果が得られてきた。

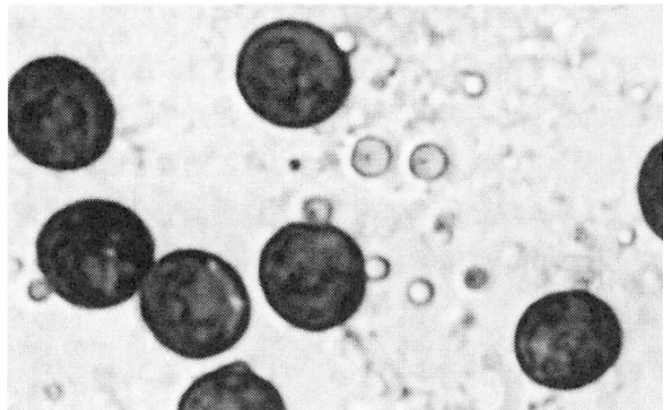
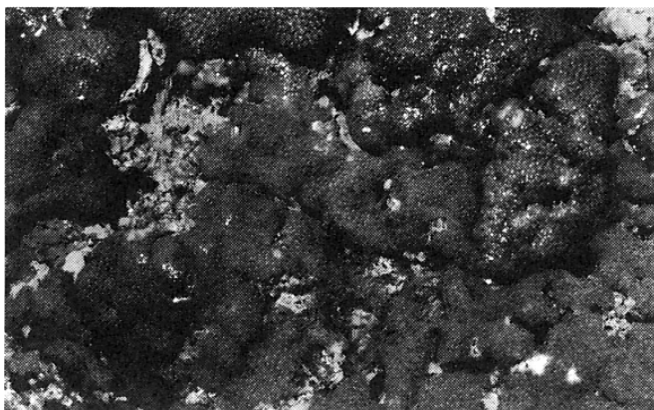


図 3. ゾーザンタミンが単離されたスナギンチャク *Zoanthus* sp. (左) と共生褐虫藻 *Symbiodinium* sp. (右)

安定同位体でラベルした化合物の投与実験の準備段階として培養の代謝産物への影響を調べたところ、培地に大きく依存する成分のあることを見出した。ゾーザンテラトキシンを得る際にはES培地を使っていたが、培地に f/2 を用いたところゾーザンテラトキシンの生産が減少し、新たに炭素数が30のアルカロイド、ゾーザンテラミンが得られてきた。この化合物は、既に腔腸動物スナギンチャクから単離されていたゾアンタミン類に酷似している。最近、静岡大学の上村（現名古屋大学理学部）らはこの化合物の生合成としてポリケチド経路を提唱し、また骨粗しょう症を抑える作用があることを報告した。スナギンチャク類が、内部に共生褐虫藻をもっていることは既に知られており、事実、上村らがゾアンタミン類を単離した奄美大島のスナギンチャクにも、触手をはじめ体内に多量の褐虫藻を含んでいた（図3）。今のところ、この褐虫藻の分離培養に成功していないので、直接的な証明は出来ていないが、図4のような図式を想定し、ラベル化合物の取り込み実験等を検討中である。

パリトキシンのルーツを求めてはじめた研究は、本来の目的を達成することは出来なかったが、大きな寄り道を経て、宿主生物と共生藻との相互依存性を解析する上に格好なモデル系を与えてくれた。これを糸口として、サンゴの白化現象など海の生態系への理解を少しでも深められればと望んでいる。また、培養条件を変えることによって、微小藻にさまざまな有用生理活性物質を作らせることが出来る可能性も出てきた。はたして、共生条件下では共生藻はどのような物を作っているのだろうか。今後の研究の展開に期待している。

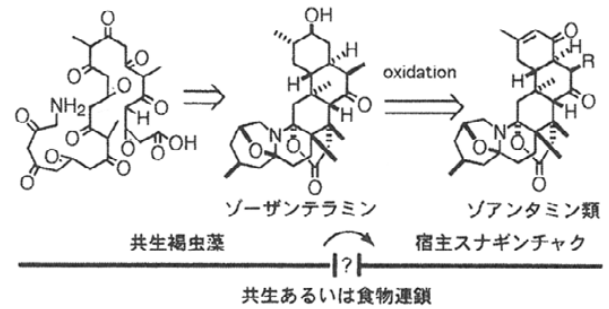


図4. 共生褐虫藻 *Symbiodinium* から単離したゾーザンテラミンとスナギンチャク *Zoanthus* sp. から単離されたゾアンタミン

謝 辞

イワスナギンチャクとスナギンチャクに関し多くのご助言を頂きました名古屋大学名誉教授平田義正先生ならびに名古屋大学理学部上村大輔教授に深謝いたします。また、共生藻につきご助言を頂いた北海道大学大学院理学研究科堀口健夫博士、また調査にご協力頂いた阿嘉島臨海研究所の皆様に御礼申し上げます。

引用文献

- 上村大輔・平田義正 1983. 現代化学, (145): 14.
 Nakamura, H., T. Asari, A. Murai, Y. Kan, T. Kondo, K. Yoshida and Y. Ohizumi 1995. J. Am. Chem. Soc., 117: 550-551.
 Nakamura, H., Y. Kawase, K. Maruyama, A. Murai 1998. Bull. Chem. Soc. Jpn., 71: 781.
 M. Kuramoto, K. Hayashi, K. Yamaguchi, M. Yada, T. Tsuji, D. Uemura 1998. Bull. Chem. Soc. Jpn. 71: 771.
 中村英士 有機合成化学協会誌, 56: 651-660