

海洋微生物の生産する生理活性物質

海洋バイオテクノロジー研究所 清水研究所
幹 渉

海洋、とくに熱帯・亜熱帯域の表層に棲息する生物・微生物は、紫外線を含む強い太陽光にさらされ、フリーラジカルなど活性酸素の影響、生体内酵素の活性化、ミューテーションの起こりやすさなど、常に生命の危機に直面していると考えられる。しかし、一方ではこれら生物・微生物はこのような苛酷な環境下にも関わらず生命を維持し、増殖を続けている。すなわち、彼らは活性酸素の消去能、酵素の制御能などが他の地域、とくに陸上生物・微生物と比較して格段に優れている可能性が強い。すなわち、一重項酸素のクエンチャー、フリーラジカルのスカベンジャー、関連酵素の阻害物質などの生理活性物質を産生していると考えられる。そこで我々は、とくにバイオ生産の可能性と実験室内での安定な有用物質の供給を考慮し、熱帯・亜熱帯域の表層に棲息する微生物を対象に各種生理活性物質の探索を実施した。

酵素阻害物質 対象酵素としてキサンチンオキシダーゼ、チロシナーゼなどを選択した。これらの酵素は特に海洋における光の強さと関係が深いと考えられる。

キサンチンオキシダーゼ阻害物質 1991年度蒼玄丸研究航海において、南西諸島の表層水、無脊椎動物より海洋性細菌約300株を単菌・分離し、牛乳製キサンチンオキシダーゼに対する阻害活性を指標とするスクリーニングを実施した。その結果、6株に阻害活性を認め、なかでも慶良間諸島、阿嘉島沖の表層水より分離した *Alteromonas* sp. N-81106株に特に顕著な活性を認めた。そこでこの菌株について大量培養し、活性物質の分離・構造決定を試みた。その結果、本菌株の培養上清よりピラゾロピリミジン環を有するなど極めて興味深い化学構造を示す物質4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-3-oneを得ることができ、採集した地名にちなみアカロンと命名した(図1)。本物質のキサンチンオキシダーゼ阻害に関するED₅₀は16.9mgで、通風薬として知られる合成薬アロプリノールとほぼ同等であった。

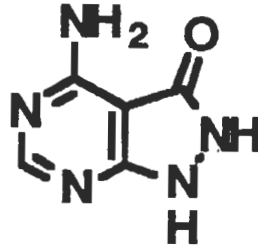


図1. アカロンの化学構造

チロシナーゼ阻害物質 1991年度蒼玄丸研究航海において採取した海洋性細菌約1,000株を対象に、マッシュルーム製チロシナーゼの阻害活性を指標とするスクリーニングを実施した。その結果、南大東島沿岸の表層水より分離した *Alteromonas* sp. O-06101株、およびパラオ海域のミズクラゲより分離した *Pseudomonas* sp. 912-07B05株に強い阻害活性を認めた。そこでこれらの菌株を大量培養し、阻害物質の単菌・分離と化学構造の解析を実施したところ、それぞれアントラニル酸 (*Alteromonas* sp. O-06101株) および4-ヒドロキシフェニル酢酸 (*Pseudomonas* sp. 912-07B05株) と同定した(図2)。なお、これら物質のチロシナーゼ阻害に関するED50はそれぞれ47, 34 μ gであった。そこでこれらの類縁化合物について化学構造と活性との相関を検討したところ、いずれもアミノ基あるいは水酸基がオルトあるいはメタ位に結合したものと比較してパラ位に結合したもののほうが強い阻害活性を示した。この結果は、これら物質の阻害活性がチロシナーゼの本来の基質であるチロシンあるいはDOPAとの構造的ホモロジーによるものと考えられる。

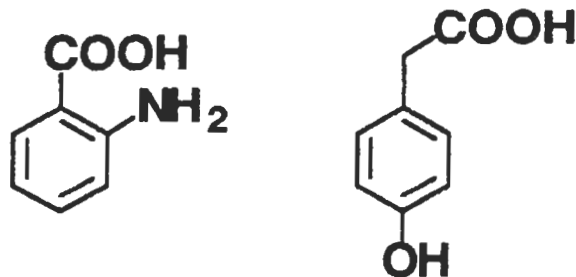


図2. アントラニル酸 (左) および
4-ヒドロキシフェニル酢酸 (右) の化学構造

活性酸素消去物質 今回は、クロロフィルなどの光増感剤によって熱帯・亜熱帯域で容易に発生する一重項酸素に着目し、そのクエンチャー効果を指標とするスクリーニングを実施した。

クロイソカイメン共存バクテリアの生産する活性物質 駿河湾沿岸で採取したクロイソカイメン *Halichondria okadai* より分離した共存バクテリア *Pseudomonas* sp. KK10206C の菌体抽出液に強い一重項酸素消去活性を認めた。そこで本菌株を大量培養後、シリカゲルカラムおよび順相HPLCを用いて活性物質を単離し、各種機器分析を行なって活性物質の化学構造を解析した結果、本物質は、新規な構造を示すC50カロテノイド[2,2'-bis(4-hydroxy-2-methyl-2-butenyl)- ϵ,ϵ -carotene]であることが分かった。そこで本物質を宿主カイメンの学名にちなみ、オカダキサンチンと命名した。オカダキサンチンは β -カロテンより強い一重項酸素消去活性を示した(図3)。

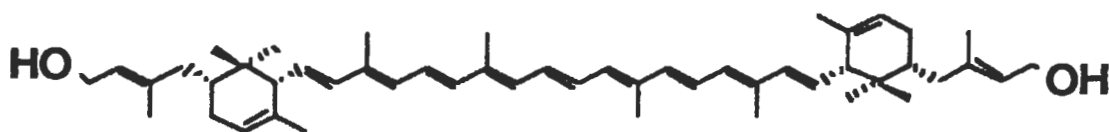


図3. オカダキサンチンの化学構造

渦鞭毛藻の生産する活性物質 小笠原産の八放サンゴ *Sinularia* sp. より一重項酸素消去物質として代表的なノルカロテノイド、ペリジニンを単離・構造決定した(図4)。

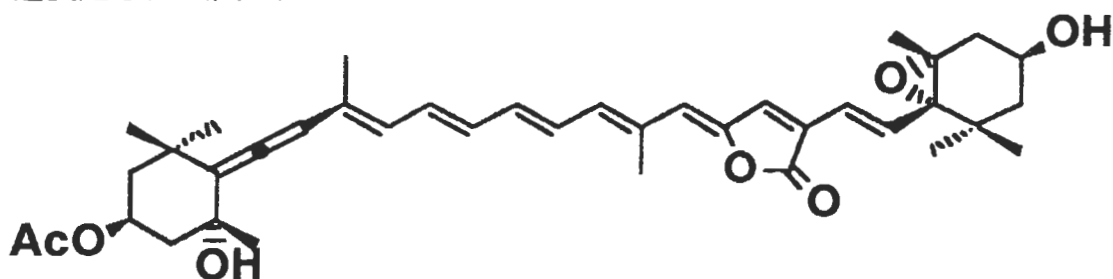


図4. ペリジニンの化学構造

本物質は渦鞭毛藻によって特有に生産されることが知られており、したがって *Sinularia* sp. に共生する同プランクトンによって生合成されたものと推定される。本物質の一重項酸素消去活性はそれほど強いものではないが、近年、京都府立医大の西野らのグループによって腫瘍細胞増殖抑制活性が認められており、今後、同藻種の大量培養法の確立が期待される。

以上、熱帯・亜熱帯域の海洋表層に棲息する微生物を中心として、これらの生産する生理活性物質について代表的な結果を示したが、その他の生理活性に関しても今後、物質探査の新たな対象として重要であると考えられる。