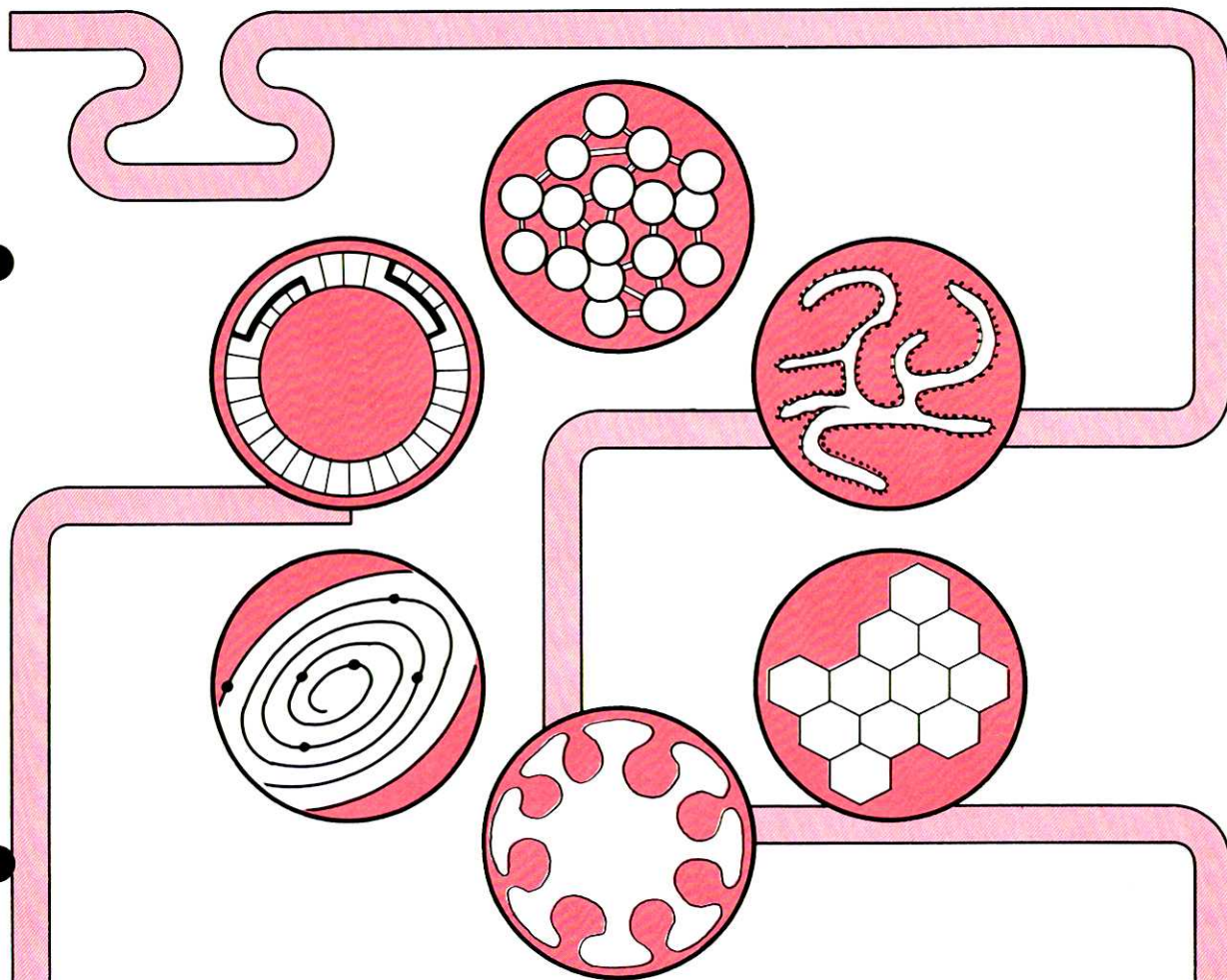


THE CHEMICAL TIMES

ISSN 0285-2446

KANTO CHEMICAL CO., INC.

1984年 No. 3 (通巻113号)



目次

脂肪酸合成酵素反応の立体化学.....	東京大学教養学部助教授	理学博士	川口 昭彦	2046
最近の海洋天然物化学(II).....	東京薬科大学助教授	理学博士	井口 和男	2051
		教授	理学博士	山田 泰司
私の古生物誌(1).....	千葉県衛生研究所	医学博士	福田 芳生	2058
恐竜の糞化石				
薬学ゆかりの外国人(15).....	日本薬史学会	薬学博士	根本 曾代子	2062
—ウィルシュテッター—	Richard Willstätter			

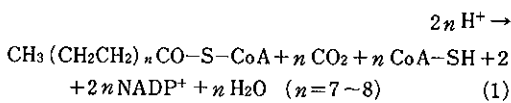
編集後記.....2064

脂肪酸合成酵素反応の立体化学

東京大学教養学部助教授 理学博士 川口 昭彦

はじめに

脂肪酸合成酵素は、リン脂質、糖脂質、トリグリセリドなどのアシル基を供給する役割を担っている。脂肪酸合成酵素は、アセチル-CoAとマロニル-CoAから脂肪酸を合成する反応 ((1)式) を触媒する酵素である。この酵素



素は、1953年に酵母から単離されて以来¹⁾、多くの生物組織から単離精製された酵素に関して研究が行われた。この結果、今日ではどの教科書を開いても脂肪酸合成の

項には、図1のような反応機構が書かれている。この反応機構の詳細および酵素分子の構造については他の総説を参照されたい^{2,3)}

われわれが本稿で述べる研究に着手した1976年には図1に示した反応機構の概要は、すでに明らかになっており、研究つくされた分野のように思われた。ところが、酵素反応によって合成された脂肪酸鎖上の水素の由来を調べているうちに、図1のような機構では説明しえないことがわかってきた。この食い違いがきっかけになって、われわれは水素の挙動から見た脂肪酸合成酵素の反応機構の解明に取り組んだ。この研究で明らかになった結果の一部をここで紹介したい。

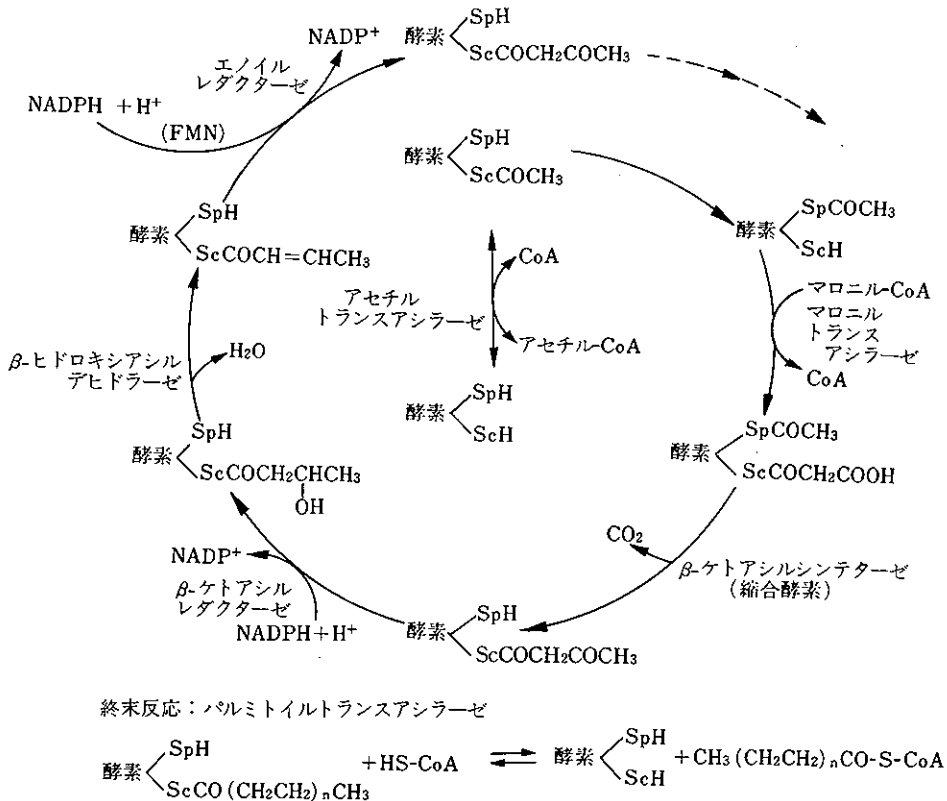


図1 脂肪酸合成酵素の反応機構

脂肪酸鎖上水素原子の起源と還元型ビリジンヌクレオチドの立体特異性

図1から明らかになるように、生合成された脂肪酸鎖上の水素の起源としてはアセチル-CoA、マロニル-CoA NADPH (NADH) および水のプロトンが候補として考えられる。還元反応には、NAD(P)H のジヒドロビリジン環4位のプロキラルな2つの水素 (図2) が関与するが、

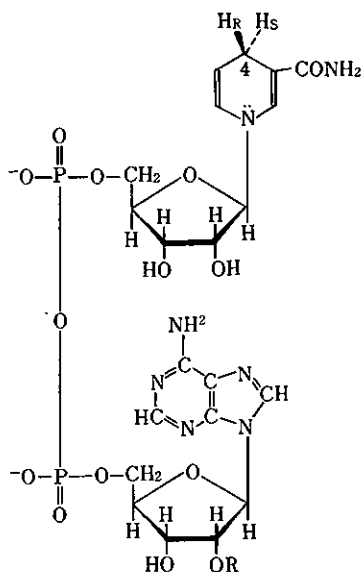


図2 NADH と NADPH の構造

NADH の場合 R=H, NADPH の場合 R=PO₃²⁻
H_R=*proR* 水素, H_S=*proS* 水素

酵素はこの2つの水素を区別し、どちらか一方を特異的に脂肪酸に取り込む。従来から、この種の実験では放射性同位元素で標識した基質を用いることが多かった。この方法は、脂肪酸分子全体への放射能の取り込みを測定するだけならば簡便であるが、脂肪酸鎖上の放射性同位元素の分布を知るためには、炭素を1個ずつ分解して放射能の行方を追跡しなければならない。この分解反応を遂行するには、大量の試料と長時間を必要とし、しかも実験結果の精度に問題がある。そこでわれわれは、重水素標識した基質を用いて生合成された脂肪酸鎖上の重水素の分布をガスクロマトグラフィー-マススペクトロメリー (GC-MS) で分析する方法を開発した。この際、解析に利用したフラグメントイオンは表1にまとめた。^{m/z}74、^{m/z}87のフラグメントイオンのシフトアップの程度によって、C-2位からC-6位までの炭素上の水素原子の情報が得られる。そして、脂肪酸合成は図1に示したような反応サイクルの繰り返しによって進行するので、分子イオンピークのシフトアップの程度を考え合わせると脂肪酸分子全体の重水素の分布が推察できる。すなわち、マススペクトルの種々のフラグメントイオンを解析すること

表1 脂肪酸メチルエステルの構造解析で重要フラグメント

<i>m/z</i>	構造	由来
74	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{OC}=\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	+ カルボキシ末端のβ開裂により作られるが、Mc-Lafferty転位によりC4位の水素が転位している。最も強度の強いフラグメントイオンである。
87	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{OC}=\text{CH}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}_2 \end{array}$	C3と4の間で開裂し、C2とC5およびC6の間で水素の交換が行われたイオンである。

M⁺ 分子イオン

によって、事実上、一度に多くの分解反応を行って、重水素の分布を調べたと同じ作業をしたことになる。この実験に必要な立体特異的に重水素標識した2種類のNAD(P)Hは、化学的置換反応と酵素反応を巧みに組み合わせて合成できる (図3)。種々の生物組織から単離した脂肪酸合成酵素によって合成された脂肪酸鎖上の水素の由来を図4にまとめた。⁴⁻¹⁰ β-ケトアシル還元では、奇数番目の炭素にNADPH由来の水素が1個取り込まれる。この還元反応は酵素源によらずNADPHの*pro-S*水素が直接基質に取り込まれる。奇数番目の炭素上のもう1つの水素はエノイル還元段階でNAD(P)Hのヒドリドが取り込まれるが、その立体特異性が生物種によって異なっている (図4)。偶数番目の炭素上の水素のうち1個は、エノイル還元において溶媒のプロトンが取り込まれ、もう1個の水素はマロニル-CoAの活性メチレン水素である。しかし、マロニル-CoA由来の水素は、マロニル-CoAの水溶液を作って、酵素反応液に加えるまでに溶媒中のプロトンと交換してしまう。したがって、非常に特別な条件を設定しない限り、図4のように偶数位の2つの水素とも溶媒のプロトンが取り込まれたような結果となる。

ここでNAD(P)を補酵素として利用するデヒドロゲナーゼの立体特異性に関する一般則に触れてみよう。各種デヒドロゲナーゼのNAD(P)に関する立体特異性は今までに広く調べられてきたが、Kaplanのグループは1978年のTrends in Biochemical Sciences誌上に130種に及ぶ酵素の立体特異性を集約して報告している¹²⁾

この立体特異性に関しては次の4原則があるとされている。

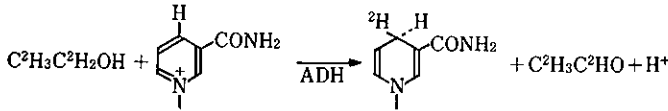
- ① 酵素はすべていずれか一方に特異的である。
- ② 同じ反応を触媒する酵素は、酵素源によらず同じ立体特異性を示す。
- ③ NAD⁺、NADP⁺の両方を受容体とする酵素では、立体特異性は両者に共通である。
- ④ 酵素が一連の基質に作用する場合の立体特異性は同一である。

これはBentleyによって1970年に提唱されたものであ

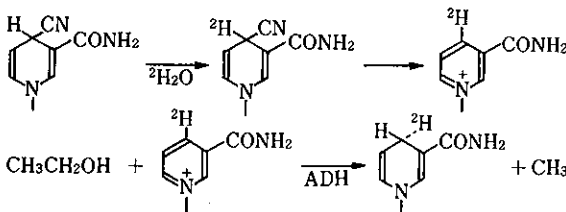
るが¹³⁾その後調べられた酵素の数が増加しても②の項目以外には例外が認められなかった。②に関しては3 α -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼと2-オキソパントイルラクトンデヒドロゲナーゼが例外として知られている。われわれが調べた脂肪酸合成系における水素の由来を要約した図4を見ると、エノイルレダクターゼは生物種

によってその立体特異性が異なっていることがわかる。すなわち、この酵素は上述した原則の②項に対する例外になる。このように脂肪酸合成酵素のエノイル還元段階のNAD(P)Hに関する立体特異性が生物種によって異なるのはなぜかということについては仮説の段階でまだわかっていない。

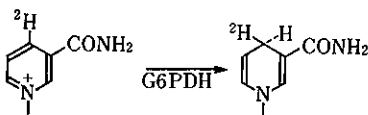
(a) (4R)-[4-²H₁] NADH



(b) (4S)-[4-²H₁] NADH



(c) (4R)-[4-²H₁] NADPH



(d) (4S)-[4-²H₁] NADPH

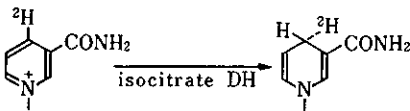


図3 NADH および NADPH の立体特異的重水素標識法
ADH: アルコールデヒドロゲナーゼ、G6PDH: グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ、isocitrate DH: イソクエン酸デヒドロゲナーゼ

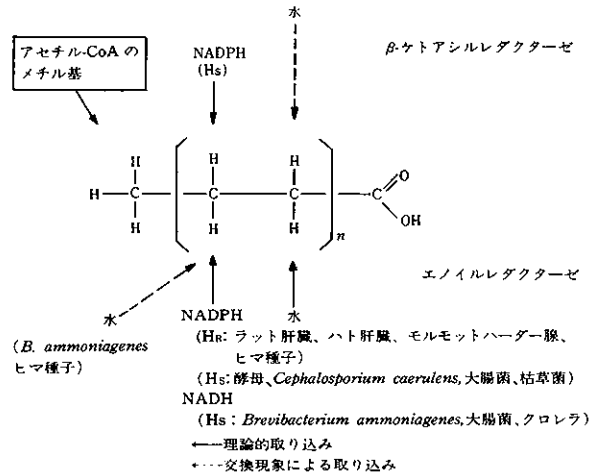


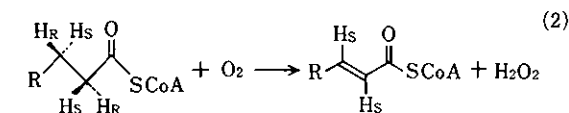
図4 脂肪酸における水素の由来

ハト肝臓以外はすべて我々の研究室で得られた結果である。

脂肪酸合成酵素反応の立体化学

脂肪酸合成酵素の反応サイクルのうち、縮合反応から脱水反応までは、図5にまとめたような機構で進行する¹⁴⁻¹⁶⁾縮合反応は反転で進行する。次のβケトアシル還元反応では、3R-ヒドロキシアシル体が生成する。脱水反応ではこの3R-ヒドロキシ体は、pro-2S水素を脱離するsyn-脱離によってtrans-エノイル体が生成する。

脂肪酸合成酵素の反応サイクルの最後の反応であるエ



ノイル還元反応の立体化学を決定するためには、生成物

である飽和脂肪酸鎖上のプロキラルな水素を識別する手段を講じなければならない。この目的のために式2の反応を触媒するアシル-CoA オキシダーゼを用いる。この酵素はC-2位、C-3位のそれぞれpro-R水素をanti-脱離する¹⁷⁾したがって適当な重水素標識基質を用いて合成酵素から生成した脂肪酸をアシル-CoA シンテターゼでCoA エステルとし、アシル-CoA オキシダーゼ反応で、pro-2R, pro-3Rの水素を引き抜いて、生成2,3-デヒドロ脂肪酸の2位と3位の水素の含量を測定すれば、もとの脂肪酸の2位と3位の水素の立体配置が決定できる。このようにして、種々の酵素について得られた結論を表2にまとめた。この結果を眺めているうちに、次のような興味ある事実が気が付いた。すなわち、NAD(P)Hの4位のプロキラルな水素の立体特異性と、その水素が取り込まれるC-3位

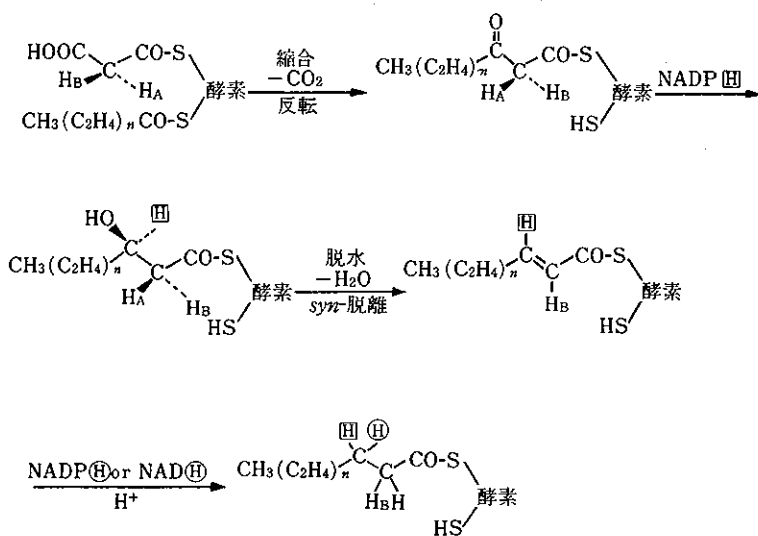


図5 縮合、β-ケトアシル還元、脱水各反応の立体化学

表2 エノイル還元反応の立体化学

酵 素 源	NAD(P)H の立体特異性	水素の攻撃		付加の型式
		C-3	C-2	
大 腸 菌	<i>pro-4S</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>syn</i>
<i>B. ammoniagenes</i>	<i>pro-4S</i>	<i>Si</i>	<i>Re</i>	<i>syn</i>
酵 母	<i>pro-4S</i>	<i>Si</i>	<i>Si</i>	<i>anti</i>
ラ ッ ト 肝 臓	<i>pro-4S</i>	<i>Re</i>	<i>Si</i>	<i>syn</i>

の立体化学は、4種類の酵素とも対応がある。この事実より、エノイル還元反応の活性部位における基質と補酵素の相対的位置関係を模式的に描いてみた(図6)。ラット肝の酵素とバクテリアの酵素では、基質と補酵素の結合部位は、エナンチオメリックな関係にあるのではなかろうか。エノイル還元反応の活性部位の構造が解明されていない現在、図6の模式図は、想像の域を出ないが、これだけの活性部位の変化を生じるために、どの程度のアミノ配列が変化するのか非常に興味深い。

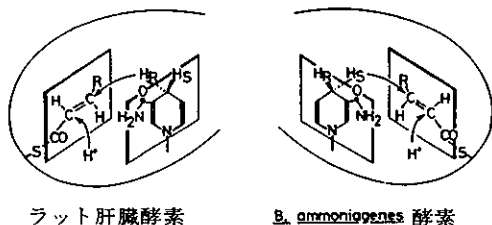


図6 エノイル還元反応活性部位の仮想的模式図

脂肪酸合成反応過程における水素交換現象

先にマロニル-CoA のメチレン水素は活性であり、溶媒中のプロトンと交換することを述べた。脂肪酸合成酵素反応では、この他に“post malonate exchange”と呼ばれる交換反応も起る¹⁸⁾この交換反応は、脂肪酸の鎖延長過程において、脂肪酸合成酵素に結合した飽和アシル基の2位炭素上の水素が、非立体特異的に溶媒のプロトンと交換する反応である。この交換現象を詳しく解析して行くうちに、いくつかの興味深い事実が判明した。まず、この交換の大きさは、アシル基の鎖長に依存して変化する。脂肪酸を $[2-^2\text{H}_2]$ マロニル-CoA から合成し、脂肪酸鎖上の各偶数炭素への重水素の取り込み量を調べたところ、図7に示したような結果を得た。酵母およびバクテリアの酵素とも、カルボキシ末端に近いほど交換する割合が大きく、重水素の取り込み率が悪くなっている。1分子の脂肪酸を合成するに要する時間は10ms程度であるので、その間のマロニル-CoA の活性メチレン水素の非酵素的交換量は無視できる。したがって、この炭素位置による重水素化率の変化は、“post malonate exchange”の大きさが鎖延長過程において、酵素に結合したアシル基の長さに依存して変化した結果であると考えられるがも

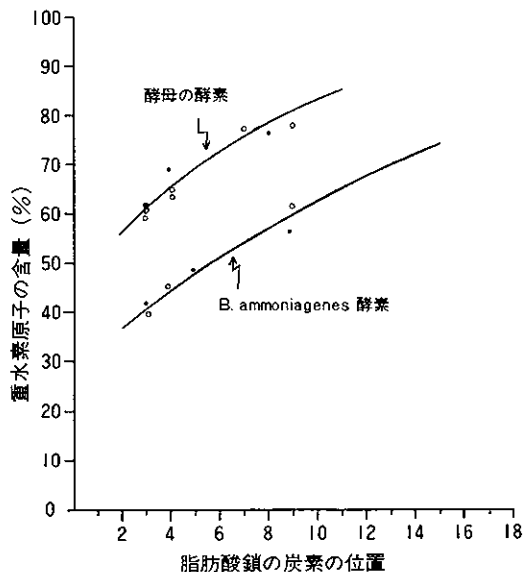


図7 $[2-^2\text{H}_2]$ マロニル-CoA から合成した脂肪酸鎖の各炭素上の重水素の含量²⁵⁾

とも妥当である。脂肪酸合成酵素が合成する脂肪酸はパルミチン酸とステアリン酸が圧倒的に多い。この事実は図1に示した終末反応が、 C_{16} か C_{18} のレベルで正確に働いていることを示している。合成酵素は、エノイル還元反応によって生成したアシル基の長さを識別し、鎖延長サイクルに回すか、終末反応に持って行くかを、1回転毎に判断していることになる。脂肪酸のカルボキシ末端ほど交換率が高いのは、酵素に結合したアシル基が長くなるにつれて、“判断する時間”が長くなり、この間に酵素上の酸塩基触媒による交換が顕著になるためと考えてはどうだろうか。すなわち、炭素位置による重水素化率の変化は、脂肪酸合成反応のサイクルの回転速度がアシル基の長さに伴って次第に遅くなり、 C_{16} や C_{18} の長さで終末反応が働いて脂肪酸が酵素から離れると推論してみた。この推論は、いくつかの仮定を置いた結果のものであり、今後、実験を重ねなければ最終的結論は出せない。

おわりに

脂肪酸という、それ自身全くキラリティの存在しない物質においても、その生合成過程は「隠された立体特異性」をもって進行していることが明らかにされた。この厳密な立体特異性は、酵素反応に高度な選択性と触媒能を付与していることの証拠であろう。

最初に触れたように、些細な食い違いを明らかにする実験から本研究は始まり、脂肪酸合成酵素反応の立体化学を解明するまでに至った。さらに立体化学という“static”なレベルの実験結果を基にして、反応サイクルの回転速度を考える“dynamic”なレベルにまで発展することができた。本研究を進めるに当たり、われわれが開発した方法は、従来の方法と比較していくつかの特色があ

る。まず第1は、重水素標識基質を用いて、その検出にはGC-MSを利用した点である。放射性同位元素標識基質を用いる実験と比較した利点は、すでに本文でも触れた。また放射性物質を用いる場合には、法的規則が厳しく、特別な施設を必要とするが、重水素化合物の場合には通常の実験設備でも使用できる。第2の特色は、アシル鎖のキラリティを決定する“鍵”酵素として、アシル-CoA オキシゲナーゼを利用した点である。本酵素を利用することにより、100ng程度の脂肪酸があればその2位と3位のキラリティを決定することができる。

ここで述べた研究は東京大学応用微生物研究所化学研究部と同医学部第一生化学教室で行ったものである。この間終始ご指導、ご援助いただいた奥田重信教授、山川民夫教授に深く感謝いたします。また脊山洋右（東大医学部）教授は全過程における共同研究者であり、GC-MSのオペレーションに関しては笠間健嗣（東大医学部生化学教室）氏の尽力によるものであることを記して深謝します。さらに実験に協力していただいた斎藤和季、供田洋、吉村勉、坪谷重利（東大応微研）の各氏にあわせて御礼申し上げます。

- 1) F. Lynen, *Biochem. J.*, **102**, 381(1967).
- 2) 川口昭彦, 現代化学 **121**号, 32(1981).
- 3) 川口昭彦, 斎藤和季, 奥田重信, 油化学 **30**, 41(1981).
- 4) Y. Seyama, T. Kasama, T. Yamakawa, A. Kawaguchi and S. Okuda, *J. Biochem.*, **81**, 1167(1977).
- 5) Y. Seyama, T. Kasama, T. Yamakawa, A. Kawaguchi, K. Saito and S. Okuda, *J. Biochem.*, **82**, 1325(1977).
- 6) Y. Seyama, A. Kawaguchi, T. Kasama, T. Sasaki, K. Arai, S. Okuda and T. Yamakawa, *Biomed. Mass Spectrom.*, **5**, 357(1978).
- 7) K. Saito, A. Kawaguchi, S. Okuda, Y. Seyama and T. Yamakawa, *Biochim. Biophys. Acta*, **618**, 202(1980).
- 8) K. Saito, A. Kawaguchi, S. Okuda, Y. Seyama, T. Yamakawa, Y. Nakamura and M. Yamada, *Plant and Cell Physiol.*, **21**, 9(1980).
- 9) R. E. Dugan, L. L. Slakey and J. W. Porter, *J. Biol. Chem.*, **245**, 6312(1970).
- 10) A. Kawaguchi, H. Tomoda, S. Okuda, J. Awaya and S. Omura, *Arch. Biochem. Biophys.*, **197**, 30(1979).
- 11) Y. Seyama, H. Otsuka, A. Kawaguchi and T. Yamakawa, *J. Biochem.*, **90**, 789(1981).
- 12) K. You, L. J. Arnold, Jr., W. S. Allison and N. O. Kaplan, *Trends in Biochemical Sciences*, **3**, 265(1978).
- 13) R. Bentley, "Molecular Asymmetry in Biology" Vol. 2, p. 1, Academic Press, New York (1970).
- 14) B. Sedgwick and J. W. Cornforth, *Eur. J. Biochem.*, **75**, 465(1977).
- 15) B. Sedgwick, J. W. Cornforth, S. J. French, R. T. Gray, E. Kelstrup and P. Willadsen, *Eur. J. Biochem.*, **75**, 481(1977).
- 16) B. Sedgwick, C. Morris and S. J. French, *Chem. Commun.*, **1978**, 193(1978).
- 17) A. Kawaguchi, S. Tsubotani, Y. Seyama, T. Yamakawa, T. Osumi, T. Hashimoto, T. Kikuchi, M. Ando and S. Okuda, *J. Biochem.*, **88**, 1481(1980).
- 18) K. Saito, A. Kawaguchi, S. Nozoe, Y. Seyama and S. Okuda, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **108**, 995(1982).

最近の海洋天然物化学(II)

東京薬科大学助教授 理学博士 井口和男

" 教授 理学博士 山田泰司

前稿では最近の海洋天然物化学のトピックスのひとつとして海産プロスタノイドを取りあげたが、本稿ではその他の海洋天然物につき新奇構造を有するものおよび生理活性を示すものを中心として述べる。

最近の海洋天然物の大きな話題はスナギンチャク(腔腸動物 *Palythoa* sp.)の毒成分 palytoxin の構造が最終的に解明されたこと、および brevetoxin, gonyautoxin, dinophysistoxin 1 などの渦鞭毛藻の有毒成分が明らかにされつつあることであるが、これらについては既にそれぞれ総説^{1,2)}があるので本稿では割愛する。また海洋天然物に関する最近の総説としては伏谷らおよび Fenical らの総説^{3,4)}があるのでこれらもあわせて参照されたい。

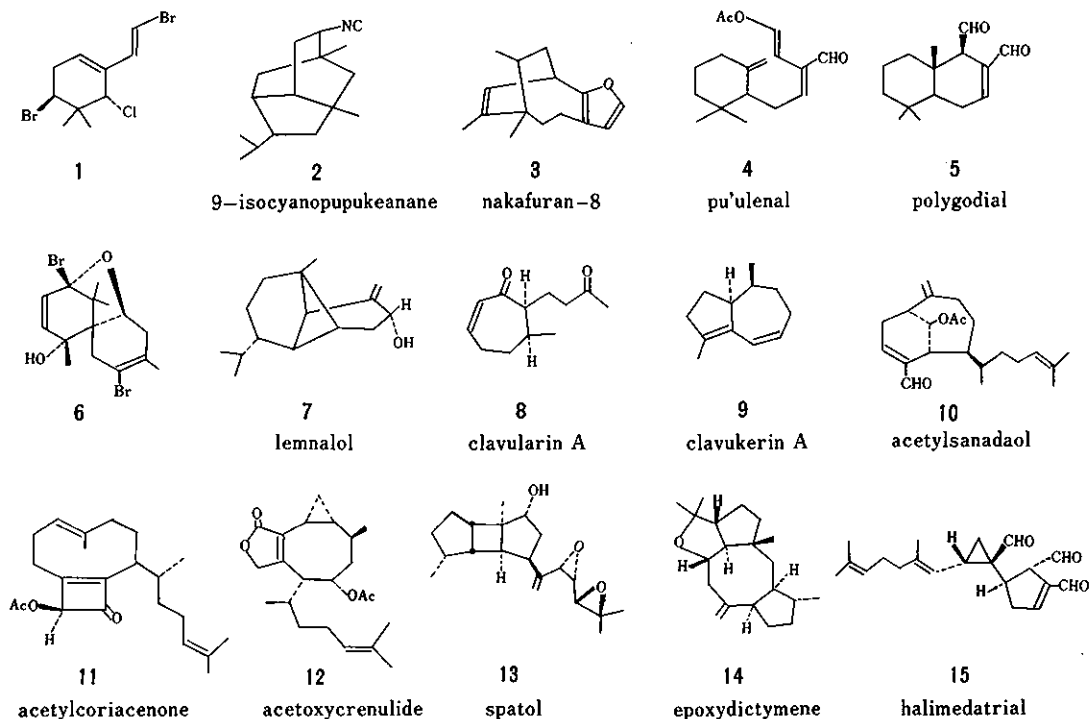
1. テルペノイドおよび関連化合物

海産テルペノイドは紅藻、褐藻、緑藻などの海洋植物およびカイメン、軟体サンゴなどの海洋動物に多く見出されており、生理活性を示すものも少なくない。海洋生

物にはセスキテルペノイド、ジテルペノイドおよびセスターテルペノイドが豊富に存在するのに比し、モノテルペノイドおよびトリテルペノイドの報告例は少ない。

モノテルペノイドの最近の例としては Fenical らが紅藻 *Ochtodes crockeri* から単離した 1 のようなハロゲン化されたものを挙げる事ができる。⁵⁾ 1 は魚に対して摂食阻害作用を示しこの藻類の防御物質と考えられている。

セスキテルペノイドにもこのような摂食阻害作用を有するものが知られている。特に外敵から体を保護する硬い殻を持たない軟体動物ウミウシからこのようなセスキテルペノイドがいくつか単離されている。例として 9-isocyanopupekeanane(2)⁶⁾、nakafuran-8(3)⁷⁾、pu'ulenal(4)⁸⁾、polygodial(5)⁹⁾などを挙げる事ができる。5 はアフリカ産植物に含まれる摂食阻害物質として知られており、¹⁰⁾陸上生物も海洋生物も同じ摂食阻害物質を有することは興味深い。一方、2 および 3 は陸上生物には類例を見ない新奇骨格の化合物であるが、これらはウミウシ

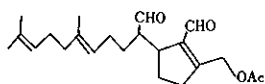


の食餌であるカイメンにも含まれており、ウミウシはカイメンからこれらの物質を得これを自らの防御に用いている。したがって2、3はカイメンにとってはカイロモンであり、ウミウシにとっては防御アロモンといえる。しかしウミウシは摂食阻害物質をすべて食餌により得ているのではなく、最近 Cimino らは polygodial(5) が地中海産ウミウシ *Dendrodoris limbata* においてメバロン酸から生合成されることを明らかにしており注目される。¹¹⁾

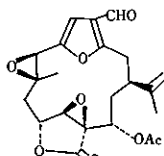
セスキテルペノイドはソゾ属 (*Laurencia*) の紅藻にも豊富に見出されるが、これらのほとんどはハロゲン化されている。最近の一例としては6を挙げることができる。¹²⁾ またセスキテルペノイドの他の例として著者らが軟体サンゴ *Lemnalia tenuis* から単離した抗腫瘍活性を有する Lemnalol(7)¹³⁾ があるが、7は宿主を介在して間接的に腫瘍細胞に作用する Biological Response Modifier(BRM) である。¹⁴⁾ 天然の BRM の多くは多糖類などの高分子であり、7のような低分子のものは限られていることから注目される。またセスキテルペノイドから由来すると考えられる化合物として8および9などが腔腸動物 (*Clavularia*

sp.) から単離されている。¹⁵⁾ 8は抗腫瘍活性がある。

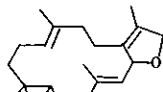
海産ジテルペノイドとしてはまずアミジグサ科 (*Dictyotaceae*) などの褐藻類に含まれるユニークな骨格のジテルペノイドが挙げられる。代表的なものとしては柿沢らがサナググサ *Pachydictyon coriaceum* から単離したビシクロ[4.3.1]ノナン骨格を有する acetylsanadaol(10)、¹⁶⁾ ビシクロ[7.2.0]ウンデカン骨格を有する acetylcoriacenone(11)、¹⁷⁾ Fenical らが *Dictyota crenulata* から単離したビシクロ[6.1.0]ノナン骨格を有する acetoxycrenulide(12)、¹⁸⁾ *Spatoglossum schmittii* から得たトリシクロデカン骨格を有する spatol(13)、¹⁹⁾ 松本らが *Dictyota dichotoma* から単離したトリシクロトトラデカン系を有する epoxydictymene(14)²⁰⁾ などがある。12および13は魚毒作用を有すると報告されている。褐藻以外の海藻に含まれるジテルペノイドとしては石灰藻 *Halimeda tuna* から halimedatrial(15)²¹⁾ が、またこれと類似のジテルペノイド petiodial(16)²²⁾ が緑藻 *Udotea petiolata* からそれぞれ得られている。15は抗菌作用、ウニ受精卵の卵割阻害作用および摂食阻害作用を有している。15の摂食阻害作用は前述の polygodial(5) と類似の



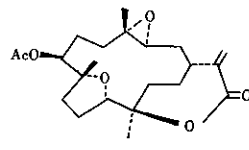
16
petiodial



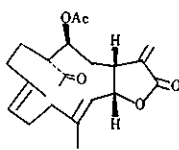
17
lophotoxin



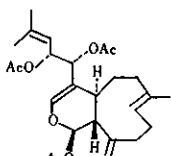
18



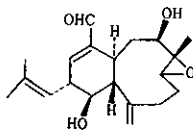
19



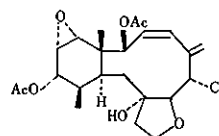
20



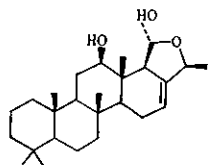
21



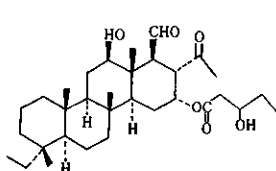
22



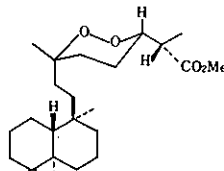
23



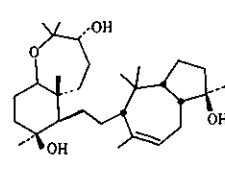
24



25
foliaspongin



26
sigmosceptrellin-A



27
sipholenol-A

enedial系を有するためと推測される。

このような海藻類のジテルペノイドとは異なり、軟体サンゴ、ヤギなどの海洋動物には大員環を有するセンブレン型ジテルペノイドが非常に多く含まれている。例としては17~20を挙げることができる。Lophotoxin(17)はFenicalらがヤギ *Lophogorgia* sp. から単離したもので、

神経毒性を有している。²³⁾ 18は小林らが軟体サンゴ *Sarcophyton* sp. から単離し、²⁴⁾ 筋細胞における Ca^{2+} 拮抗作用を示している。19および20は著者らのグループが単離した抗腫瘍性センブレン型ジテルペノイドである。^{25,26)} センブレン類は17~19のように通常炭素14員環を有するが、20はこれが環縮小した炭素13員環を有している。

海洋動物から得られるセンブレン系以外のジテルペノイドとしては、軟体サンゴ *Xenia* sp. から²¹27)が、軟体サンゴ *Efflatounaria* sp. から²²28)が、またヤギ *Briareum polyanthes* から²³29)がそれぞれ単離されている。いずれも酸化段階の高いジテルペノイドである。

セスターテルペノイドおよび関連化合物はウミウシ、カイメンなどの海洋動物に多く見出されている。24)はFaulknerらがウミウシ *Chromodoris senda* から単離したもので抗菌作用を有している。³⁰⁾また北川らはカイメン *Phyllospongia foliascence* から抗炎症作用を示すfoliaspongin(25)を、³¹⁾Turschらはカイメン *Sigmosceptrella laevis* から魚毒作用を有する sigmosceptrin A(26)³²⁾をそれぞれ得ている。

トリテルペノイドの最近の例としてはカイメン *Siphonochalina siphonella* からKashmanら³³⁾が単離したsiphonol-A(27)を挙げることができる。

2. アルカロイドおよび類縁化合物

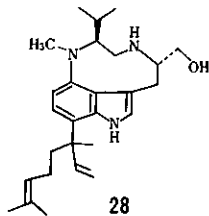
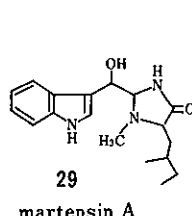
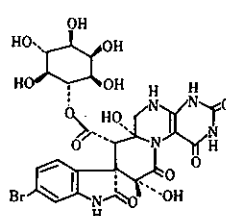
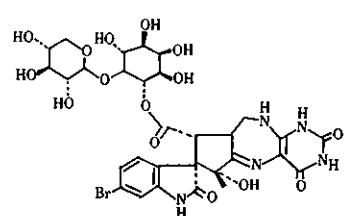
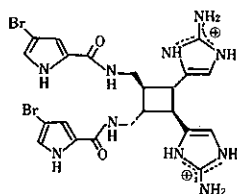
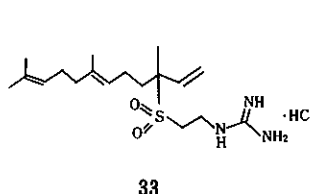
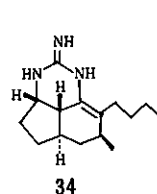
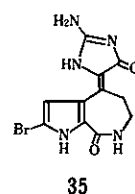
海洋生物にはアルカロイドおよび関連する含窒素化合物としてインドール核およびグアニジン基を有するものが多く含まれている。特にグアニジン基を有するものは顕著な生理活性を示す。

インドール核を有するアルカロイドとしては藍藻 *Lyngbya majuscula* からCardellina IIらが単離したlyngbyatoxin A(28)、³⁴⁾Mooreらが紅藻 *Martensia fragilis* から得た mart-

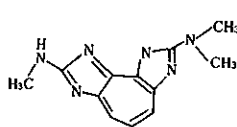
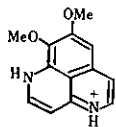
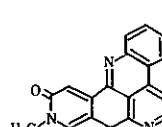
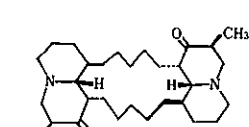
tensin A(29)、³⁵⁾小菅らがバイ貝 *Babylonia japonica* から単離した surgatoxin(30)³⁶⁾および neosurgatoxin(31)³⁷⁾を挙げることができる。28)はマウスに対する毒性およびP-388白血球細胞に対する抗腫瘍作用を示し、29)は抗菌作用を有している。30)および31)は駿河湾の毒化したバイ貝から得られたものであり、はじめは30)が毒成分と考えられていたが、31)が見出されることにより30)は無毒であり31)が毒の本体であることが明らかにされた。

グアニジン基を有する海洋天然物としてはフグ毒 tetrodotoxin、渦鞭毛藻に含まれる有毒物質 saxitoxin などが著名であるが、最近32~35)のようなものがカイメンから見出されている。Sceptrin(32)³⁸⁾はWalkerらが *Agelas sceptrum* から得たもので抗菌活性を示す。Agelasidin A(33)は *Agelas* sp. のカイメンから中村らによって得られた鎮痙作用を有する化合物であり、³⁹⁾ptilocaulin(34)⁴⁰⁾は *Ptilocalis* sp. から得られた抗腫瘍性化合物である。また35)はCiminoにより *Axinella verrucosa* から得られたものであり抗腫瘍作用を有している。⁴¹⁾

その他のアルカロイドとしては36~39)を挙げることができる。36)は菘田ら⁴²⁾がセンナリスナギンチャク *Parazoantus gracilis* から単離したものであり、ノボバペリン様作用および抗ヒスタミン作用を示す。37、⁴³⁾38、⁴⁴⁾および39⁴⁵⁾はいずれもカイメンから見出されたもので、それぞれα-受容体遮断作用、抗腫瘍作用、魚毒作用を有している。

28
lyngbyatoxin A29
martensin A30
surgatoxin31
neosurgatoxin32
sceptrin33
agelasidine A34
ptilocaulin

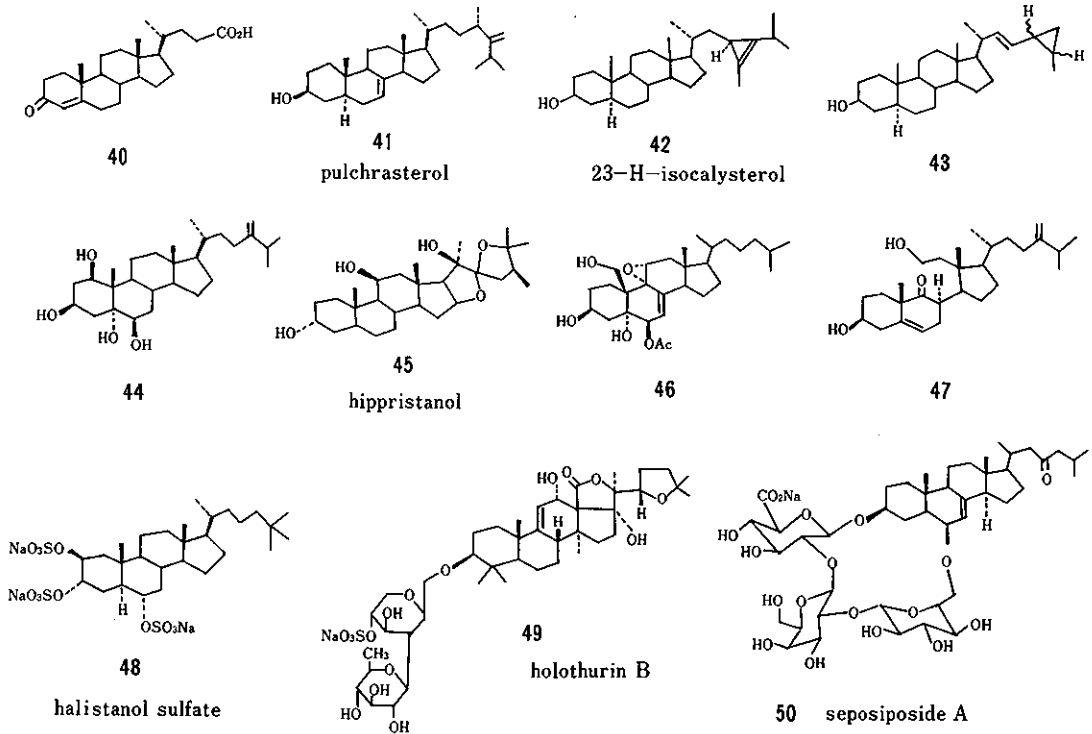
35

36
paragracin37
aaptamine38
amphimedine39
petrosin

3. ステロイドおよびサポニン

ステロイドは海洋生物に広く分布しているが、特にウミウシ、カイメン、軟体サンゴなどの海洋動物に多種類のステロイドが含まれている。海産ステロイドの特徴は側鎖部分における変化が非常に多いことであり、最近の例としては40~43を挙げることができる。40は Andersen

ら⁴⁶⁾がウミウシ *Aldisa sanguinea* から単離した摂食阻害作用を有するステロイドであるが、側鎖が減炭されている。一方 Djerassi らはカイメン *Aciculites pulchrata* から側鎖が増炭された *pulchrasterol* (41) を得ている。⁴⁷⁾ また側鎖に三員環を有するステロイド42および43が Djerassi ら⁴⁸⁾ および三橋ら⁴⁹⁾ によりカイメン *Calyx niceaensis* および軟体サンゴ *Sarcophyton glaucum* からそれぞれ単離されている。



また最近酸化段階の高い海産ステロールが海洋動物からいくつか単離されており、例として44~46を挙げることができる。44は著者ら⁵⁰⁾により軟体サンゴ *Lobophytum pauciflorum* から得られたものであり麻酔遷延作用を示す。Hippuristanol(45)は比嘉らによりヤギ *Isis hippuris* から得られ抗腫瘍作用を有している。⁵¹⁾

その他の海産ステロイドとしては、Wells らが軟体サンゴ *Simularia* sp. から得たC環が開いた47、⁵²⁾ 伏谷らがカイメン *Halichondria moorei* から単離した抗菌作用を有する halistanol sulfate(48)⁵³⁾がある。

ナマコおよびヒトデのような棘皮動物は動物界では珍らしくサポニンを含んでおり、これらは溶血作用、魚毒作用とともに強い抗カビ作用を示し、一部では医薬品として利用されているものもある。最近の例としては北川ら⁵⁴⁾がナマコ *Holothuria leucospilota* から単離した holothurin B(49) Simone ら⁵⁵⁾がヒトデ *Echinaster sepositus* から得たアグリンと糖部分で環状構造を形成している seposiposide A(50) を挙げることができる。

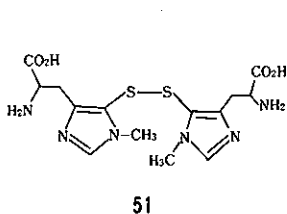
4. アミノ酸およびペプチド

海産アミノ酸およびペプチドについては竹本らが海人草から駆虫作用を有するカイニン酸を単離して以来活発に研究されており、イソギンチャクの毒成分およびウミヘビの毒成分もポリペプチドであることが知られている。最近の海産アミノ酸の例としては Prota ら⁵⁶⁾がウニ卵から単離した51がある。カイメンにはチロシンから由来すると考えられるペプチドが多く含まれており、最近の例として bastadin-I(52)、⁵⁷⁾ psammalyisin-A(53)⁵⁸⁾ および isofistularin(54)⁵⁹⁾が挙げられる。52および53はいずれもグラム陽性菌に対して抗菌作用を示す。また53はオキサゾール環を有しているが、54はイソオキサゾール環を有する抗腫瘍性化合物である。

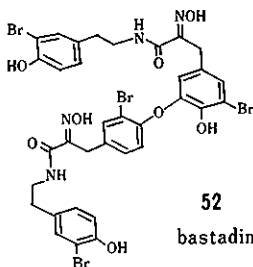
ホヤおよびアメフラシからは抗腫瘍作用を有する環状ペプチドがいくつか得られている。55は Ireland らがホヤ *Lissodinium patella* から、⁶⁰⁾ ascidiacyclamide(56) は遠藤ら⁶¹⁾が学名不詳のホヤから、また didemnin A(58) は

Reinhart, Jr. ら⁶²⁾がホヤ *Trididemnus* sp. からそれぞれ単離したものである。アメフラシ *Dolabella auicularia* からは類似の環状ペプチド *dolastatin-3* (57) が Pettit らにより得られている。⁶³⁾

鎖状のポリペプチドとしては最近イモ貝 *Conus geographus* の毒成分が3種 (59~61) 単離され、そのアミノ酸配列が Gray らによって明らかにされている。⁶⁴⁾

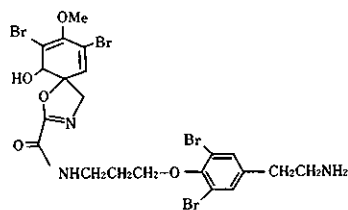


51

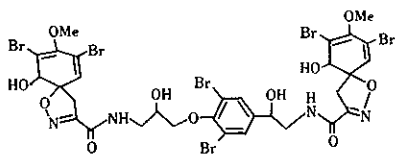


52

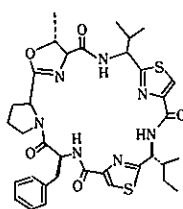
bastadin-1



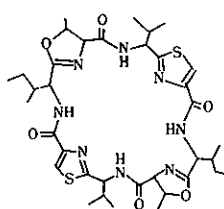
53 psammaplysin-A



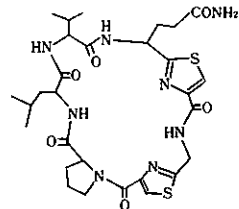
54 isofistularin



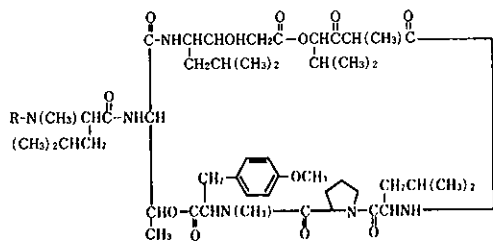
55



56 ascidiacyclamide



57 dolastatin 3



58 didemnin A

R=H

Glu-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Gly-Arg-His-Tyr-Ser-Cys-NH₂

59

Glu-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Gly-Arg-His-Tyr-Ser-Cys-Gly-Lys-NH₂

60

Glu-Cys-Cys-His-Pro-Ala-Cys-Gly-Lys-His-Phe-Ser-Cys-NH₂

61

5. その他の化合物

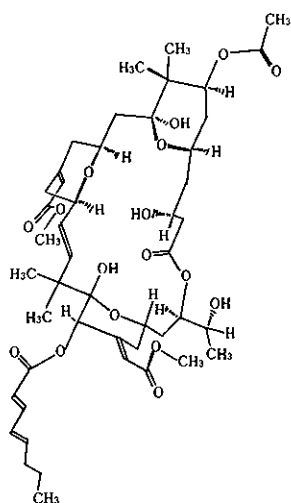
Pettit らはコケムシの一種 *Bugula neritica* から大員環を有する特異な構造の bryostatin 1 (62) を単離しているが、62 は P-388 白血病細胞に対して非常に低濃度で抗腫瘍作用を示すことから注目されている。⁶⁵⁾ Kashman らはカイメン *Latrunculia magnifica* からマクロライド *latrunculin A* (63) を見出している。⁶⁶⁾ この化合物はマウスに対して毒作用を示した。大員環を有する化合物としては Kazlauskas ら⁶⁷⁾ が紅藻 *Phacelocarpus labillardieri* から得た 64 も最近の例として挙げることができる。64 は γ ピロンを有するが α ピロンを有するポリプロピオナートとして *diemenesin A* (65) が Faulkner らにより巻貝 *Siphonaria diemenensis* から得られている。⁶⁸⁾ 本化合物は抗菌作用を有する。抗菌活性ポリケチドとしては Scheuer らがカイメン *Xestospongia exigua* から単離した *halenaquinone* (66) が挙げられる。⁶⁹⁾

最近カイメンなどの海洋動物から特異なポリアセチレン系化合物が得られている。67 は Sodano ら⁷⁰⁾ がカイメン *Petrosia fidiformis* から単離したものであり、68 は伏谷ら⁷¹⁾ がカイメン *Tetrosia* sp. から得たものである。

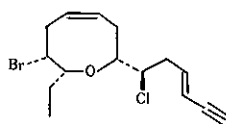
紅藻 (*Laurencia* sp.) がハロゲン化されたテルペノイドを種々含有することは前に述べたが、これらに加えてハロゲン化された非イソブレン系 *Cis* 化合物も同属の紅藻に多数見出されている。最近の一例としては正宗らが得た *laurepinnacin* (69)⁷²⁾ および黒沢らが単離した *okamuraallene* (70)⁷³⁾ を挙げることができる。また褐藻クロメ *Ecklonia kurome* からは福山らが *plasmin inhibitor* 阻害作用を有するジオキシン誘導体 *eckol* (71) が単離されている。⁷⁴⁾

硫黄原子を含む化合物としてはイソメから得られた *nerestoxin* が著名であるが、最近 Carlé らはコケムシ *Alcyonidium gelatinosum* からアレルギー性皮膚炎を起す化合物 (72) を得ている。⁷⁵⁾ またリン原子を含むものとして中西らは渦鞭毛藻 *Ptychodiscus brevis* から魚毒作用を有する 73 を単離している。⁷⁶⁾

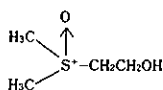
以上、最近の海洋天然物の報告例をいくつか紹介したが、これらの天然物のほとんどは陸上生物には見られない新奇な構造を有し、またその多くが何らかの生理活性を示しており注目される。またこれらの研究には我国の研究グループも非常に大きな寄与をしており、今後さらに国内外での海洋天然物化学の発展に期待がもたれる。



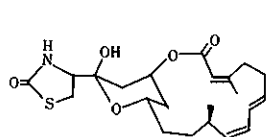
62 bryostatin



69 laurepinnacin

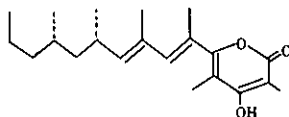


72



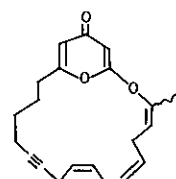
63

latrunculin-A

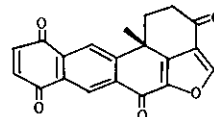


65

diemenesin-A

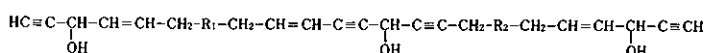
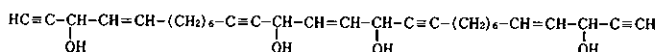


64

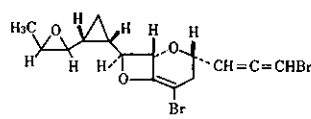


66

halenaquinone

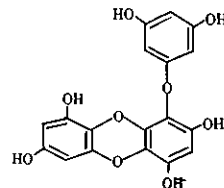
67 $\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{C}_n\text{H}_{2n-6}$ ($n = 25, 28$)

68

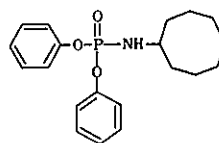


70

okamuraallene



71 eckol



73

文 献

- 1) 平田義正, 自然, **36**, 26(1981); 上村大輔, 平田義正, 現代化学, **14**(1983).
- 2) 安元 健, 化学と生物, **20**, 7(1982).
- 3) 伏谷伸宏, 松永茂樹, 鴻巣章二, 化学と生物, **20**, 535(1982).
- 4) W.Fenical, Science, **215**, 923(1982).
- 5) V.J.Paul, O.J.McConnel and W. Fenical, J.Org. Chem., **45**, 3401(1980).
- 6) B.J.Burreson, P.J.Scheuer, J.Finer and J.Clardy, J.Am. Chem. Soc., **97**, 4763(1975).
- 7) G.R. Schulte, P.J.Scheuer and O.J.McConnell, Helv. Chim. Acta, **63**, 2159(1980).
- 8) G.R. Schulte and P.J. Scheuer, Tetrahedron, **38**, 1857(1982).
- 9) G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano and G. Sodano, Tetrahedron Lett., **22**, 1271(1981).
- 10) I. Kubo, M. Pettei, F. Pilkiewicz and K. Nakanishi, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1013(1976).
- 11) G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, G. Sodano and G. Villani, Science, **219**, 1237(1983).
- 12) K. Kurata, T. Suzuki, M. Suzuki, E. Kurosawa, A. Furusaki, K. Suehiro, T. Matsumoto and C. Katayama, Chem. Lett., 561(1983).
- 13) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, Y. Yamada, K. Iguchi, S.A. Drexler and J. Clardy, Tetrahedron Lett., **23**, 1063(1982).
- 14) H. Kikuchi, T. Manda, K. Kobayashi, Y. Yamada and K. Iguchi, Chem. Pharm. Bull., **31**, 1086(1983).
- 15) M. Endo, M. Nakagawa, Y. Hamamoto and T. Nakanishi, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 322(1983); *idem, ibid.*, 980(1983); M. Kobayashi, B.W. Son, M. Kido, Y. Kyogoku and I. Kitagawa, Chem. Pharm. Bull., **31**, 2160(1983).
- 16) M. Ishitsuka, T. Kusumi and H. Kakisawa, Tetrahedron Lett., **23**, 3197(1982).
- 17) M. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, Y. Kawakami, Y. Nagai and T. Sato, J. Org. Chem., **48**, 1937(1983).
- 18) H. H. Sun, F.J. McEnroe and W. Fenical, J. Org. Chem., **48**, 1903(1983).
- 19) W. H. Gerwick, W. Fenical, D.V. Engen and J. Clardy, J. Am. Chem. Soc., **102**, 7991(1980).

- 20) N. Enoki, A. Furusaki, K. Suehiro, R. Ishida and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4341(1983).
- 21) V.J. Paul and W. Fenical, *Science*, **221**, 747(1983).
- 22) E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol and E. Novellino, *Experientia*, **39**, 1275(1983).
- 23) W. Fenical, R.K. Okuda, M.M. Bandurraga, P. Culver and R.S. Jacobs, *Science*, **212**, 1512(1981).
- 24) J. Kobayashi, Y. Ohizumi, H. Nakamura, T. Yamakado, T. Matsuzaki and Y. Hirata, *Experientia*, **39**, 67(1983).
- 25) K. Mori, S. Suzuki, K. Iguchi and Y. Yamada, *Chem. Lett.*, 1515(1983).
- 26) Y. Yamada, S. Suzuki, K. Iguchi, K. Hosaka, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, H. Horiai and F. Shibayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2394(1979); *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1355(1981).
- 27) B.F. Bowden, J.C. Coll, E. Ditzel, S.J. Mitchell and W.T. Robinson, *Aust. J. Chem.*, **35**, 997(1982).
- 28) K.P. Burns, G. Englert, R. Kazlauskas, P.T. Murphy, P. Schönholzer and R.J. Wells, *Aust. J. Chem.*, **36**, 171(1983).
- 29) S.H. Grode, T.R. James and J.H. Cardellina II, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 691(1983).
- 30) J.E. Hochlowski, D.J. Faulkner, L.S. Bass and J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **48**, 1738(1983).
- 31) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, I. Shimizu, M. Kobayashi and I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 552(1983).
- 32) C. Piccinnileopadri, G. Germain, M. Vanmeersche, M. Albericci, J.C. Braekman, D. Daloze and B. Tursch, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1523(1982).
- 33) S. Carmely and Y. Kashman, *J. Org. Chem.*, **48**, 3517(1983).
- 34) J.H. Cardellina II, F.J. Marner and R.E. Moore, *Science*, **204**, 193(1979).
- 35) M.P. Kirkup and R.E. Moore, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2087(1983).
- 36) T. Kosuge, H. Zenda, A. Ochiai, N. Masaki, M. Noguchi, S. Kimura and H. Narita, *Tetrahedron Lett.*, 2545(1972).
- 37) T. Kosuge, K. Tsuji, K. Hirai, K. Yamaguchi, T. Okamoto and Y. Iitaka, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3417(1981).
- 38) R. Walker, J.D. Faulkner, D. Van Engen and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6772(1981).
- 39) H. Nakamura, H. Wu, J. Kobayashi, Y. Ohizumi and Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4105(1983).
- 40) G.R. Harbour, A.A. Tymiak, K.L. Reinhart, Jr., P.D. Shaw, R.G. Hughes, Jr., S.A. Mizsak, J.H. Coats, G.E. Zurenko, L. H. Li and S.L. Kuentzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5604(1981).
- 41) G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, L. Mazzarella, R. Puliti and G. Sodano, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 767(1982).
- 42) Y. Komoda, M. Shimizu, S. Kaneko, M. Yamamoto and M. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 502(1982).
- 43) H. Nakamura, J. Kobayashi, Y. Ohizumi and Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5555(1982).
- 44) F.J. Schmitz, S.K. Agarwal, S.P. Gunasekara, P.G. Schmitz and J.N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4835(1983).
- 45) J.C. Braekman, D. Daloze, P. Macedo de Abreu, C. Piccinnileopardi, G. Germain and N. van Meerssche, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4277(1982).
- 46) S.W. Ayer and R.J. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1039(1982).
- 47) B.V. Crist, X. Li, P.R. Berquiquist and C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **48**, 4472(1983).
- 48) L.N. Li, H.T. Li, R.W. Lang, T. Itoh, D. Sica and C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6726(1983).
- 49) M. Kobayashi, T. Shizuka and H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1803(1983).
- 50) Y. Yamada, S. Suzuki, K. Iguchi, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, H. Horiai and H. Nakanishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 473(1980).
- 51) T. Higa, J. Tanaka and K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2771(1981).
- 52) C. Bonini, C.B. Cooper, R. Kazlauskas, R.J. Wells and C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **48**, 2108(1983).
- 53) N. Fusetani, S. Matsunaga and S. Konosu, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1985(1981).
- 54) I. Kitagawa, T. Nishino, M. Kobayashi, T. Matsuno, H. Akutsu and Y. Kyogoku, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1942(1981).
- 55) F. De Simone, A. Dini, E. Finamore, L. Minale, C. Pizze, R. Riccio and F. Zollo, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1855(1981).
- 56) A. Palumbo, M. d'Ischia, G. Misuraca and G. Protta, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3207(1982).
- 57) R. Kazlauskas, R.O. Lidgard, P.T. Murphy and R.J. Wells, *Tetrahedron Lett.*, 2277(1980).
- 58) M. Rotem, S. Carmely, Y. Kashman and Y. Loya, *Tetrahedron*, **39**, 667(1983).
- 59) G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, R. Self and G. Sodano, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3029(1983).
- 60) J.M. Wasyluk, J.E. Biskupiak, C.E. Costello and C.M. Ireland, *J. Org. Chem.*, **48**, 4445(1983).
- 61) Y. Hamamoto, M. Endo, M. Nakagawa, T. Nakanishi and K. Mizukawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 323(1983).
- 62) K.L. Reinhart, Jr., J.B. Gloer, J.C. Cook, Jr., S.A. Mizsak and T.A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1857(1981).
- 63) G.R. Pettit, Y. Kamano, P. Brown, D. Gust, M. Inoue and C.L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 905(1982).
- 64) W.R. Gray, A. Luque, B.M. Olivera, J. Barrett and L.J. Cruz, *J. Biol. Chem.*, **256**, 4734(1981).
- 65) G.R. Pettit, C.L. Herald, D.L. Doubek and D.L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6846(1982).
- 66) A. Groweiss, U. Shmueli and Y. Kashman, *J. Org. Chem.*, **48**, 3512(1983).
- 67) R. Kazlauskas, P.T. Murphy, R.J. Wells and A.J. Blackman, *Aust. J. Chem.*, **35**, 113(1982).
- 68) J.E. Hochlowski and D.J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1917(1983).
- 69) D.M. Roll, P.J. Scheuer, G.K. Matsumoto and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6177(1983).
- 70) D. Castiello, G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano and G. Sodano, *Tetrahedron Lett.*, 5047(1980).
- 71) N. Fusetani, Y. Kato, S. Matsunaga and K. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2771(1983).
- 72) A. Fukuzawa and T. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4081(1981).
- 73) M. Suzuki and E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3853(1981).
- 74) 福山愛保, 三浦 巖, 金城順英, 中山康夫, 高橋真行, 木戸 勝 第26回天然有機化合物討論会講演要旨集, p126(1983).
- 75) J.S. Carlé and C. Christophersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5108(1980).
- 76) M. DiNovi, D.A. Trainor, K. Nakanishi, R. Sanduja and M. Alam, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 855(1983).

私の古生物誌 (1)

恐竜の糞化石

千葉県衛生研究所 医学博士 福田 芳生

恐竜時代

中生代というのは、今から約7千万年以前の地質時代を指して呼びます。それは1億7千万年も続いたのです。この中生代は、全体に穏やかな気候でした。そして、巨大なトカゲの化物のような恐竜が中生代の全期間を通じて陸の王者として君臨していました。ですから、中生代を恐竜時代と言うこともあります。陸の王者恐竜も、“おごれる者久しからず”で、中生代の幕が閉じると共に、地上からすっきり姿を消してしまいました。

世界各地から巨大な恐竜の化石骨が発掘され、当時の繁栄ぶりを今に伝えています。

恐竜の食物と歯

このような恐竜は一体何を食べていたのでしょうか。恐竜の食性は化石として残された歯の形から推定することができます。短剣のような肉の薄い鋭い歯は、言うま

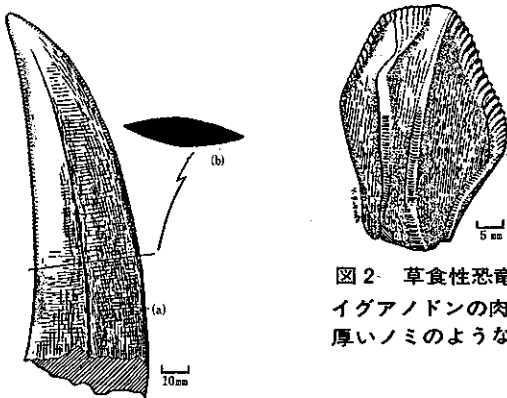


図2 草食性恐竜イグアノドン¹の肉の厚いノミのような歯

図1 歯の両側に無数の鋸歯を有する短剣のような肉食性恐竜メガロサウルスの歯(a)。bは断面

でもなく肉食性の恐竜のもので(図1)。草食性のものでは、ノミや臼のような形をしています(図2)。歯の数は種によってかなりの違いがあります。カモノハシ竜(図3のa)のようなものでは、全部で数千本にも達する予備の歯を顎骨の内部に持っていて(図3のb)、硬い植物の葉や茎、種子をバリバリと噛み砕くことによって歯が磨耗したり、欠けたりした時、速やかに交換できるようにな

っていました。

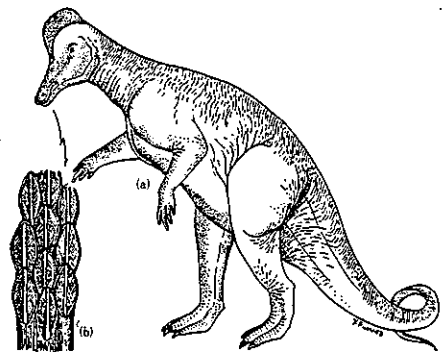


図3 カモノハシ竜コリトサウルス(a)。bは予備の歯を具えた顎骨の一部を示す

草食性の大型恐竜は眠っている時を除けば、それこそ1日中口をモグモグと動かして餌を食べ続けていたことでしょう。北アメリカの1億2~3千万年前の地層(中生代中期のジュラ紀)から出てくるプロントサウルス(雷竜という異名をとっている)は(図4)、頭から尾の先までの長さが30m、体重がなんと80トン近くもあって、まさに重戦車なみの重量です。

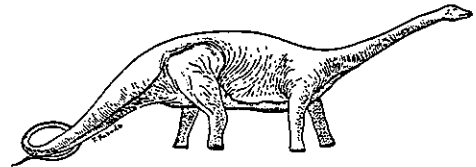


図4 史上最大の陸上動物と目されている雷竜プロントサウルス

このようなプロントサウルスはかなりの大食漢であったことから、どう少なく見積っても、1日に4トン積みトラック1台分の餌を摂っていたことになります。そして、鋭い短剣のような歯を具えた狂暴な肉食性の恐竜が、動作の鈍い草食性の恐竜をねらって襲いかかり、その肉や軟かい内臓をむさばり食っていたに違いありませ

ん。人類の歴史でもそうですが、中世というのは「暗黒時代」とも呼ばれ、残酷な宗教裁判の判決による火あぶりや水ぜめの刑といったようなことが、公衆の面前で平気で行なわれていました。地球の歴史でいう中生代も、その名にたがわぬ弱肉強食の暗黒時代であったのです。よく恐竜の本に中生代を中世代と書かれていることがあります。これは間違いなのですが、その心情は理解できません。

恐竜の糞化石

北アメリカの中生代中期や後期の地層では、恐竜の化石はありきたりのもので、別に珍らしくもなともありません。このような恐竜の遺骸を含む地層から、しばしばウシの糞のような形をした赤ん坊の頭ぐらいの大きさの、黒褐色の奇妙な岩の塊が見つかります(写真1a~c)。

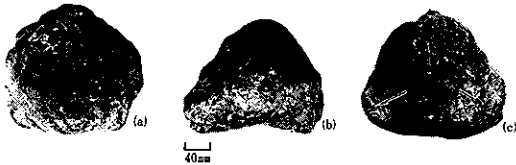


写真1 ウシの糞によく似た草食性恐竜の糞化石。aは上面、bは側面、cは下面(底部)。写真cの矢印は糞底部辺縁の隆起を示す。これは糞塊の上部に位置したことによる変型と考えられる。

表面にパンやクッキーを焼いた時にできるような細かな亀裂がいく筋も走っていて、それが化石化する前は、かなり軟かいものであったことを示しています。

この不思議な岩の塊は、現地で恐竜の糞化石として観光客に売られています。値段は大変安いもので、なんとドラム缶一杯が日本のお金に換算して千円以内で買うことができます。

さて、恐竜は生きていた時一体どんな生活をしてたのか、内臓諸器官はどのような仕組みになっていたのかというようなことを研究する学問を、古生理学(パレオфизиオロジー)と呼びます。こういう学問をやっていると、恐竜の糞化石として売られているからといって、それをそのまま鵜呑みにしてしまうわけには行きません。実は、そこが辛いところなんです。

そこで私は、不思議な岩の一部をタガネで割って、X線分析装置にかけてみました。それは大変性能の良い機械で、またたく間に、先程の岩の元素組成をブラウン管の上に表示してしまいます。分析結果は珪素、リン、カルシウム、少量の鉄からなっていて、恐竜の遺骸を含む周囲の母岩とはまったく異なった元素組成であり、それは今までに知られている恐竜の糞化石のデータとよく一致していました。このことから、不思議な岩の塊は恐竜の糞化石と決定してよいように思いました。

恐竜の糞化石とは言っても、元はウンコなのですから

なるべく触れたくないと思うのが人情というものでしょう。

ところが、1億年以上たってしまうと、ウンコもすっかりメノウ化してしまい、断面は赤や黄色の美しい縞模様を描き、ループタイの飾りにしても十分通用するほどです。ウンコも時間の経過と共に宝石の仲間入りをするというわけですね。

しかし、それが恐竜の糞化石であるにしても、排泄主の種類まで決めることは難しいものです。草食性の恐竜は肉食性のものに比べて、はるかにその数が多かったということは考えられることです。それは現在のアフリカの肉食獣と草食獣の比率を頭に描いてみれば、容易に理解できることでしょう。

そして、草食性の恐竜の糞が化石として残される機会もまた、他に比較して多いということになります。北アメリカから産出する恐竜の糞化石と呼ばれているものの大部分は、ウシの糞のような形をしたもので、ヘビがトグロを巻いたような形(人糞型?)のものは極く少数に止まっています(図5)。それは、ウシの糞のような形の岩の塊は草食性恐竜の糞化石である可能性の高いことを示しています。

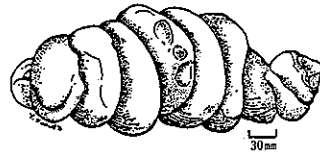


図5 ヘビがトグロを巻いたような形の肉食性恐竜のもと考えられる糞化石

恐竜の胃石

糞化石の内部に植物性の線維や種子の断片がみあたらないのは、強力な消化酵素や胃石(ガストロライト)あるいは消化石と呼ばれる石英質の鶏卵大の丸いつるつした石によって(図6)、胃内で食物が磨砕され十分消化したためではないでしょうか。ベルギーやフランスの中生代後期の化石層から産出するイグアノドン(イグアナのような歯を持った動物という意味)は、硬いソテツの葉や種子を食べていたことが知られています(図7)。

以前、私は宇和島の中生代後期の地層から発掘されたソテツの大きな幹の化石を調べたことがあります。その時、日本にもイグアノドンがかつて生息していたことは大いにありうることだと話し合ったものでした。

このイグアノドンに由来するとされている糞化石にも、その内部に植物の線維や種子が残っている例は決して多くありません。

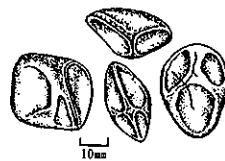


図6 恐竜の持っていたつるつした石英質の胃石

消化作用を助けるため、鳥では胃内に砂粒を呑んでいます。爬虫類ではワニも胃石を持っていることが知られています。ワニを解剖してみると、胃内壁に格子状の

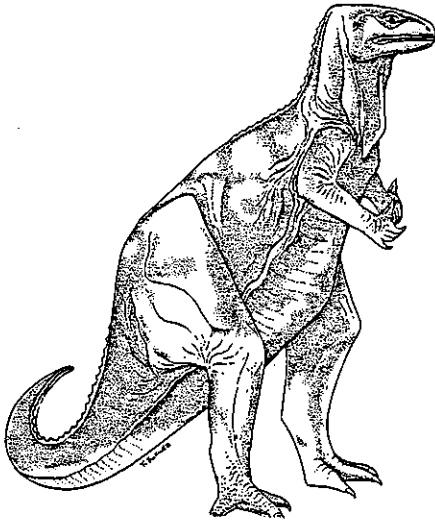


図7 硬いソテツの葉や種子を常食としていたイグアノドン

粘膜袋が発達していて、その格子にぴったりと収まる大きさの石を呑込みます。鳥類のように胃壁の一部が特別に厚くなって、筋胃(砂ギモ)の形をとることはありません。

恐竜が大量の胃石を持っていたということは、胃内壁にワニのような格子状の粘膜袋があったことを間接的に裏付けていることとなります。この胃石の大きさから、遠い昔に絶滅し去った恐竜の食道の内径や胃壁の構造を推定してみることは、大いに意義のあることだと思います。

最近の学説では、草食性の恐竜類は現在のウシのように、食物を胃内のバクテリアを利用して消化していたのではないかとされています。先述の草食性恐竜のものと考えた糞化石がウシの糞に似ているのは、あるいはそのためかもしれません。

恐竜は糞をどのように排泄したか

北アメリカから産出する恐竜の糞化石は、いうまでもなく陸上に排泄されたものです。糞化石が1ヶ所から大量に産出することから考えると、大形の草食性恐竜は歩

きながら糞をあっちこっちに少量ずつ排泄したとは考えられません。排泄時に身体の動きを止めて1ヶ所にドサツとしたに違いありません。その時の糞の量は莫大なものであったと思われるます。

糞は単なる泥状の塊ではなく、多数の塊状の物体からなっていたと推定されます。その理由として、写真(1のb,c)の糞化石は全体の形が円錐型をしていて、底部が完全に扁平ではないことによります。もし、この糞が地面に直接落下したものであるならば、細かな砂粒や泥、植物の圧痕が表面に残っていることは、大いに有りうることです。ところが、糞化石の底部には、そのような痕跡はまったく観察されません。

糞化石の底部辺縁が不規則に盛り、上述のように円錐型をしているのは、糞塊の上部に落下したことが原因と考えられます。排泄時に糞が次々と追加された時、糞塊の底に近いものは全体の重量が掛るため、より扁平化することが考えられます。写真(1のc)の糞化石の底部が不規則に隆起(矢印)しているのは、先に排泄された糞の上に新たな糞が重なったため、その突出部が噛み合うことによって起った変型と思われる(図8)。



図8 草食性恐竜の糞塊の想像図。図中の黒い部分は写真の糞化石があった場所。糞塊に峰があるのは、排泄時に恐竜が多少前後に移動したと考えたからで、図中の矢印は糞の落下方向を示す

そして、化石化する以前の恐竜の糞は、かなり粘性の高いものであった可能性があります。その様子は、現在生きている爬虫類のものと共通しています。

もし、恐竜が糞をした直後に雨が降ったならば、糞塊はたちまちにして崩れ去ったに違いありません。恐竜の糞が原型を保って残っていたということは、地上に排泄された糞が完全に乾固してしまうまで晴天が続いたことを示しています。

現在、野性動物によって山野に排泄された糞は、グイコクコガネのような糞食性の甲虫によって、またたく間に片付けられてしまいます。ところが、恐竜の糞化石に糞食性の甲虫によって荒された痕跡がまったく見られないのは、中生代には未だその種の甲虫が出現していなかったということになります。真の糞食性の甲虫が姿を見せたのは、新生代第三紀以降のことです。

LiChroCART®

カートリッジ カラム システム

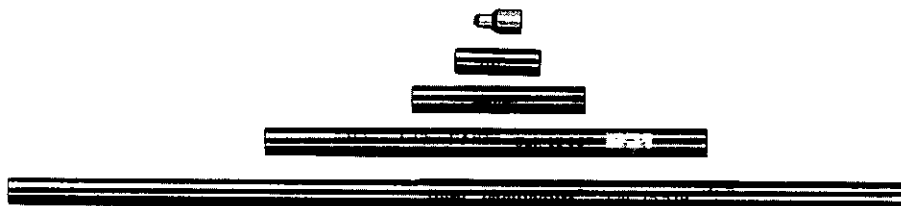
Reagents

MERCK

New Technology; 新しいHPLCカラムテクノロジー
カートリッジタイプの新しい高速液クロ用カラム

- ガラスコーティングしたカートリッジカラム
- カラムの長さは選択多様 (25, 12.5, 5, 2.5cm)
- 新開発ガードカラムカートリッジ
- QC用, ルーチン分析用に, オートマチックカラムホルダー (Auto-fix II)
- ローコストのマニュアル用ホルダー (Manu-fix)
- テストクロマトグラム付 40,000 N/m以上保証

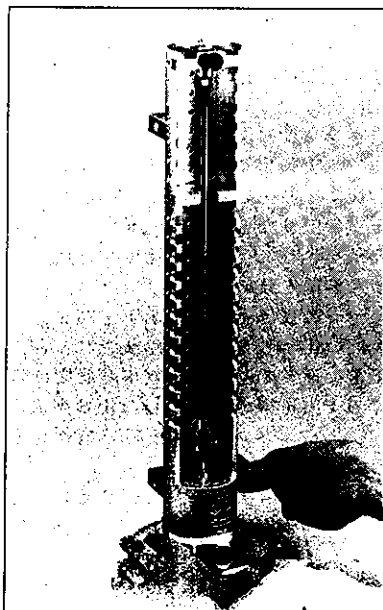
HPLC Cartridge



接続は

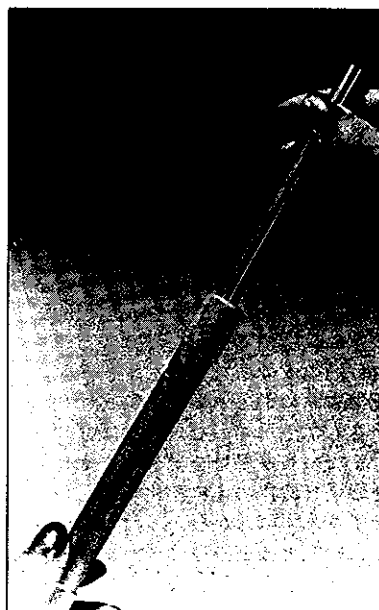
auto-fix II

圧搾空気を利用してスイッチ1つで脱着



manu-fix

ホルダーを利用して, マニュアル接続



詳細は下記に



薬学ゆかりの外国人(15)

ウィルシュテッター Richard Willstätter

日本薬史学会 薬学博士 根本曾代子

クロロフィル研究の金字塔

Richard Willstätter(1872~1942)は、前号のE.フィッシャーと同門の逸材で、恩師 Adolf von Baeyer(前出)の誇り高さ後継者として、数々の世界的業績に輝いている。

後述するように、ウィルシュテッターがチューリヒの国立高等工芸学校教授であった1909年(明治42)、東京帝国大学薬学科助手の朝比奈泰彦博士(後の東大名誉教授、文化勲章受章者)がウィルシュテッターの研究室に入り、2年半厳しい薫陶を受けた。クロロフィル研究にも協力する好運に恵まれ、薬学科に植物化学を導入する起因となった。

ウィルシュテッターが多年心魂を傾けて、前人未発のクロロフィルの本質を解明し、ノーベル化学賞を受賞したのは、1915年43歳の時であった。

リービヒとバイヤーの学統

ウィルシュテッターは1872年、西ドイツのフランス国境周辺を北流するライン川の東に当たるカールスルーヘに生まれた。

長じて化学研究に生涯の夢と情熱を託し、有機化学の大家、バイヤー教授に師事するため、南ドイツの名門校ミュンヘン大学に籍をおいた。

ミュンヘン大学のバイヤーの前任教授は、有機化学の創始者として著名な Justus von Liebig(1803~1873、前出)で、70歳で病没するまで約20年間その職にあった。

リービヒは21歳で潤沢な学識と力量が高く買われて、ギーセン大学教授に抜擢された。新進気鋭のリービヒに負わされた大役は、ドイツの大学に先がけて、ギーセン大学に化学実験室を創設する大事業であった。しかも無理解な当局から提供された旧兵舎を、理想的なドイツ最初の化学実験室に改造する使命に燃えて万難を排し、全力を傾注して目的達成の功を奏した。

この快挙は化学志向のドイツ学生を驚喜させたばかりでなく、外国からも学生がギーセン大学に殺到して、席の争奪戦も珍しくない教室風景を呈した。そして真理の追究を説くリービヒ教授の純粋な化学理念や高邁な人格は、学生を魅了させずにおかなかった。こうして約30年間の壮年期を、研究と後進指導に精力を費消しつつ、ついに健康に支障を来し、静養を余儀なくされた。

しかし卓絶した碩学の隠退を引き留めるミュンヘン大

学の懇請にもだしがたく、心身に過労の実験指導を断わり、化学の講義のみという閑地の条件に応じたのであった。それから20年、化学の講義の余暇は、自由研究の見地から、有機化学を人間生活の福利増進に応用する方法と技術指導に専念した。例えば古来の農業改革に力を注ぎ、地質調査や肥料の改良によって農産物の増産を図った。また活力の源泉となる食品の栄養分析を行い、栄養化学の新開発に努めた。このような国家的規模の貢献度は、首都ミュンヘンを中心に南ドイツを統轄するバイエルン王室の深い信頼と厚遇を受け、安穏な有終の美を飾った。

1873年に他界したリービヒの後任の人選は難航した。3人目に懇招を受けたバイヤーも、新設のストラズブルク大学に就任3年で躊躇したが、リービヒの後任という魅力と、バイヤーはリービヒの高弟ケクレに学んだ孫弟子に当たる絆が転任に踏み切らせた。エミール・フィッシャーやヘップらの有能な助手や研究生を引き連れて、ミュンヘン大学に教室を移転したのは1975年で、バイヤーは40歳の熟年の境地にあった。

その年、ウィルシュテッターは遠隔のカールスルーヘの地で、縁もゆかりもない3歳の幼児に過ぎなかった。

バイヤー教授の指導理念

バイヤーはミュンヘン大学におけるリービヒ教授の研究内容を事前に関知していなかった。着任して始めて有機化学の実験室が未設の意外な実情を知るとともに、その背後に、リービヒの栄光の前歴を尊重して、優遇した王室の限らない温情が光っていた。実験指導に耐えない要望を容れて、体力に適應した研究の助成を惜しまなかった信望が窺えた。

バイヤー教授はそうした事実を踏まえて、20年来やむなく変則的な化学教育体制が踏襲されてきた事例を改革して、正常な運営の基礎を確立する必要に迫られた。豊富な予算の支出を得て、完備した化学実験室の建設に全力を傾け、ミュンヘン大学における有機化学部門は面目を一新して、順調に滑り出した。

バイヤーの指導要領は、毎朝9時始業の化学の講義を終えると、実験室を巡回して指示を与える。自室に戻って研究に没頭する日課が励行された。

バイヤーの畢生の業績は、少年時代からの夢であった天然藍の主成分、インジゴの神秘性を探ることにあった。

研究歴も4半世紀に及ぶ苦心の末、ついに合成に成功したのは、ミュンヘン就任3年後の1878年で、43歳の時であった。インジゴおよび天然物質の色素研究開発に貢献した功により、75歳の1905年、ノーベル化学賞が贈られた。

ひるがえって、ウィルシュテッターがギムナジウムを卒業して、ミュンヘン大学の学生になった頃、バイヤーは円熟した50歳代半ばの境地にあった。教授の超人的な粘り強い実験第一主義の指導方針と研究態度は、感受性の人一倍敏感なウィルシュテッター学生に深い畏敬の念と影響を与えずにはおかなかった。

バイヤー教授の持論は、少しでも不明な点があれば、徹底的に議論するが、それよりもむしろ実験によって真実を究明確認することの重要性を力説するのが常であった。それは化学研究の基本理念で、類型を排し、各自の個性と自主性を尊重し、それぞれ独自に選択した研究テーマについて、客観的に厳正に実験方法を指示し、助言を与えた。こうして教授の練達な化学教育家としての卓識と徳望の影響で、その教室から有数の化学者が輩出し、人類の進歩に不可欠の教育の尊厳が生きていた。

ウィルシュテッターはそのような学風の中で頭角を現した。抜群の成績で卒業試験に合格して教授の助手に選ばれた。任務に粉骨砕身して、教授の期待に応えた。

クロロフィルの本質の解明

ウィルシュテッターの助手時代は、19世紀末の20代後半に活躍した。局所麻醉薬として重要なコカインや瞳孔散大作用のアトロピンなどのアルカロイドの分子構造研究で学位を得て、前途を嘱望される化学者としてデビューしたのであった。20世紀初めの1902年、30歳のウィルシュテッターはバイヤー教授の推薦で、母校ミュンヘン大学の准教授に起用された。

1905年33歳でスイス・チューリヒの高等工芸学校(後の工科大学)教授に転じてから、植物の葉緑体中に含まれる緑色色素の葉緑素 Chlorophyll の化学的研究に主力を注いだ。クロロフィルは1819年フランスのアルカロイド学者 Pelletier らが、葉緑の色素に命名したが、純粋に抽出するには至らなかった。

1879年 Seyler が葉緑素をレシチンとする仮説を立てた。また血色素へモグロビンの骨格をなすヘミンと同様、Feを含むという説に疑問を抱いたのが、ウィルシュテッターのクロロフィル研究の動機といわれる。

冒頭で述べた朝比奈留学生が初めて、37歳のウィルシュテッター教授の警咳に接したのは、1909年(明治42)10月の冬学期からであった。先着の留学生真島利行理博(後の東北大学名誉教授、文化勲章受賞者)は、別のアニリン黒の研究に取り込んでいた。

朝比奈博士はクロロフィル研究に参加したが、教授を中心に A. Stoll らの助手が緊密な研究体制を組織して、クロロフィルの核心をつく真剣な熱気がみなぎっていた。教授の月給は約1万3,000フランで、決して高給とは言えないが、公認の助手のほか、私的助手を5人も抱え、研究費に私財を惜しげなく投じていた。

クロロフィルの主成分がMgと確認され、クロロフィルの結晶化にも成功して、化学構造の段階に進んだ。その過程で朝比奈氏は、酸化と還元処理によって生成するクロロフィルの誘導体を点検する実験に参加した。一方、クロロフィルと密接な関係をもつヘミンの酸化を比較検討するため、馬の血液からヘミンの結晶を取るのに非常に苦心の末、数ヵ月を費やしてクロロフィル誘導体と同様の結論に達した。こうしてウィルシュテッターの協同研究者として、学術誌に暗れて連名の論文が掲載されて労が報われ、留学の目的が達せられた。

栄光のベルリン時代

クロロフィル研究が有効に展開した1912年、バイヤー門下で兄事した E. フィッシャーが病気でベルリン大学を辞任して、ウィルシュテッターがその後任に推された。

大学化学教室はフィッシャーの設計で建設され、ドイツ第一の宏壮完備に足るものであった。ウィルシュテッター教授はベルリン大学有機化学を担当すると同時に、カイゼル・ウィルヘルム研究所有機化学部長の兼任が義務づけられた。

クロロフィル研究には多くの有能な共同研究者が参加したが、Stoll が最もあずかって力があつた。マグネシウムを中心とするクロロフィルを構成する a と b (比率3:1)の本質を究明して、純粋に分離され、分子式構造式がウィルシュテッターとストールによって、1913年発表された。1915年、新しい領域を開発したクロロフィルの研究に対し、ノーベル化学賞が贈られた。43歳であった。

クロロフィルに関連して高く評価される業績に、炭酸同化作用に関する研究があげられる。光合成作用をもつ植物葉緑体が、光のエネルギーによって空気中から炭酸ガスを摂取し、根から水分を吸収して、炭水化物を作り出す炭酸同化作用と深い関わりのあるクロロフィルの生化学的メカニズムを探究する独創的研究であった。長い研究歴の発端はチューリヒ時代に始まり、ベルリンを経て、ミュンヘンで集大成する経過を辿った。

ミュンヘン大学の10年

1915年師のバイヤーが80歳でミュンヘン大学を勇退したので、ウィルシュテッターはベルリン大学を在任4年で辞めて母校の化学教室の後継者となる。バイヤーは2年後永遠の眠りについた。その頃第一次世界大戦で欧州とくに独仏戦は凄絶を極めた。

ウィルシュテッターはミュンヘン大学で以前から継続中のいくつかの研究問題の解明に熱意を傾けた。例えば炭酸同化作用の研究に相関する酵素の研究を進めた。多数の酵素を分離し、構造と作用機構を研究して、酵素がコロイド状物質であるとの独自の見解を述べた。後に酵素に関する研究をまとめて著書を出版した(1928)。

さかのぼって1914年、クロロフィルに関連する花の色に関する研究で先鞭をつけた。例えば、バラ、グリヤの花の色はアントシアニン色素に類する新知見を得た。一方、力を注いだコカインの合成(1921)も著名な業績の系列に属する。

1918年11月、4ヵ年にわたる苛烈な第一次大戦はドイ

ツの惨敗によって、ようやく終りを告げた。敗戦の痛手は大学にも容赦なく波及した。前途ある研究生や学生の痛ましい戦死による甚大な人的損失に加えて、経済的破綻は研究費削減に脅やかされた。

そうした苦境に喘ぎながら、ほのぼのとした光が訪れた。バイヤー教授没後5年の1922年10月20日、生前彼の恩願を受けた色素工業界から、バイヤーの記念像がミュンヘン大学化学教室に寄贈され、除幕式が行われた。後継者のウィルシュテッター教授が記念像に花輪をささげ、新装の広い講堂を埋めた会衆を前に、含蓄のある追悼講演を述べた。ドイツの有機化学100年の歴史の中で、世界的偉業をなし遂げた先駆者の学統を継いだバイヤーに至る精細な回想は、深い感銘を与えた。

自適の余生

その頃ヒトラーを党首とするナチスの旋風は学界にも波及した。ウィルシュテッターは正義感からユダヤ人排斥運動に抗議して、在職10年で去り難い母校に訣別した。私設研究室に移ったが、ナチスの迫害を避けて、スイスのルガノで自適の研究生活を送った。ユダヤ系の学者は相次いで米国に亡命した。

1939年ヒトラーは自ら墓穴を掘る第2次大戦をひき起した。ウィルシュテッターは国外で祖国の正常化を祈りつつ、最悪の無条件降伏の運命を知らぬまま1942年8月3日、ルガノで静かに70歳の生涯を閉じた。生前研究に明け暮れた回想録は1949年出版された。

〈新製品紹介〉

MERCK Omni-Szintisol®

オムニシンテゾール

—ユニバーサル液体シンチレーション用カクテル
オムニシンテゾールは液体シンチレーションに必要なすべての試薬を含む、いわゆる ready-to-use タイプの液体シンチレーション用カクテルです。また、オムニシンテゾールは、酸性・塩基性物質を含む水溶性試料や脂溶性試料、自動燃焼装置からの試料など幅広い用途に用いることができます。したがってオムニシンテゾールにより、これまでのような試料の性質に応じたカクテルの使い分けの必要がなくなり、試料調製の標準化を行なうことができます。オムニシンテゾールを用いる液体シンチレーション測定は、安全・簡単に合理的であり、経済的です。特にミニバイアルの使用の際に有用です。

特長

- ready-to-use タイプ
必要な試薬がすべて含まれている
- 高い試料吸収率
少ない試料容量で測定でき、放射性廃棄物の量を低減できる
- 高い計数効率
- 自動燃焼装置用カクテル
二酸化炭素吸収力の強い2-Methoxyethylamine との組み合わせは、自動燃焼装置用の試料として最適

製品番号	製品名	包装	価格
15386	Omni-Szintisol®	1ℓ	¥ 6,000
		2.5ℓ	¥13,500
5908	2-Methoxyethylamine	1ℓ	¥13,500

〈編集後記〉

今年の春は異常気象で4月中に東京でも数回降雪をみた位で、初夏の到来のおそいのが予見できたが、案にたがわず、気候のおくれが1月近く、今に至っている。6月に入って入梅前のむし暑さも例年程でなく、すごしよい毎日であった。東北、北海道は特に低温で30年来の冷害といわれ、米などの収穫が大いに心配されている。そんな有様で新緑の美しさも気がつかぬ間に過ぎもう7月を迎えた。昨年の冷房が恋しい程の暑さが思いだされ、なつかしい。

ところでお手許に113号をお届け致します。本号には新たに千葉県衛生研究所の福田先生から“恐龍の糞化石、

という大変興味ある話題を頂戴致しました。

東大の川口先生には脂肪酸合成酵素反応の立体化学のお話を専門外の方々にもわかりやすく書いて戴きました。山田、井口先生には前号に引続き“最近の海洋天然物化学(II)”，また根本先生には“薬学ゆかりの外国人(15)”，としてノーベル賞に輝く近世有機化学の俊秀リヒアルト・ウィルシュテッターの輝かしくも努力に満ちた一生を書いて戴きました。ご繁忙の処、貴重な時間をご執筆におさき下さった諸先生のご厚意に心からお礼申し上げて筆をおきます。

〈山田記〉

 関東化学株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目7番地
電話 (03) 279-1751

編集責任者 山田 博 昭和59年7月1日発行