

ビーチまで徒歩10秒。 スクリプス海洋研究所で天然物化学を考える。

Thinking about Natural Products Chemistry on La Jolla Beaches.

西村 慎一 Shinichi Nishimura^{*1}

[SUMMARY]

天然物化学はこの先どういった展開をするべきなのだろうか？これはこの研究領域にかかわる科学者が共有する悩ましいテーマかもしれない。天然有機化合物は化学的多様性に富み、その生物活性はときに極めて高い特異性を示す。実際、医薬品の40%は天然物やその改変体、あるいはフラグメントで占められてきた。ところが報告数50万を超える天然物のうちごく一部しか有効活用されておらず、一方で、ユニークな化学構造を有する化合物の取得確率は減少の一途をたどっている。天然物の探索とその作用機構解析を専門にする筆者は、1年ほどの限られた期間ではあったが、スクリプス海洋研究所で探索研究を行った。そこに滞在して思ったこと、そして天然物化学の「これから」について私見を書いてみたい。

'What is the future of natural products chemistry?' This is likely a common question for scientists investigating natural products. Natural products occupy a chemical space that is wider than synthetic molecules. They sometimes exhibit highly specific and potent biological activities. In fact, 40% of drugs have been generated based on the structure of natural products. However, only a limited portion of them have been utilized as drugs or research tools, while the rate of discovering novel compounds is decreasing. From 2015 to 2016, I was working in the laboratory of Professor William Fenical, at the Scripps Institution of Oceanography. Here I would like to describe something about natural products; what I felt on La Jolla beaches and what I think now in Tokyo.

Keyword ● Natural products chemistry, Scripps Institution of Oceanography, La Jolla

1. はじめに

20世紀の後半、核磁気共鳴装置や質量分析計などのハードウェアと、測定手法や化学反応に関する知見、既知化合物情報の蓄積などのソフト面の充実に支えられ、天然物化学は大きく発展してきた。天然有機化合物（以下、天然物）のケミカルスペースは人工合成化合物よりも広く、進化的に磨かれてきた機能は優れた薬理活性を示し医薬への応用を可能にしてきた。これまでに市販された医薬品の約25%が天然物由来であり、ファーマコフォアを含めると約40%が天然物の情報を利用して製造されている¹⁾。ところが最近では生物製剤や中分子創薬の勢いに天然物は押され気味で、多くの製薬メーカーは天然物に積極的な魅力を感じていないようである。

筆者はというと、天然資源から新しい化合物、特に生体膜に作用する化合物を探索し、その作用機序解析とそれを通した膜脂質の機能解析を行ってきた²⁾。筆者らは

海洋天然物セオネラミドが膜ステロールを特異的に結合して膜流動性を変調すること、放線菌代謝物ヘロナミドがリン脂質の飽和炭化水素鎖を標的にする新しいクラスの抗真菌化合物であることを明らかにしてきた。天然物は確かに予想外の生物活性を発揮する。しかし一方で新しい天然物の取得頻度の低下を実感しており、現状の天然物化学に多少なりとも閉塞感を感じ、新しい分析・解析技術や化合物探索のアイデアが必要と考えていた。そのような折、海洋天然物化学の巨人 William Fenical 先生が日本薬学会第136年会で講演されると聞いた（2016年3月 横浜）（写真1）。ホストをされていた福田隆志博士（現 近畿大学）にお願いして昼食をご一緒し、筆者の Fenical 研究室での滞在の可能性を伺った。すると、返事は“Why not? ”。渡米・滞在費用は京都大学の若手人材海外派遣事業ジョンワプログラムが支援してくださることになり、2016年8月にサンディエゴに到着したのである。

^{*1} 東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 微生物学研究室 講師
Lecturer, Laboratory of Microbiology, Department of Biotechnology,
The University of Tokyo



写真1 日本薬学会第136年會にて
Fenical先生(中央)、福田博士(左)と筆者(2016年3月)。

2. スクリプス海洋研究所

スクリプス海洋研究所 (Scripps Institution of Oceanography : SIO) は、米国西海岸のカリフォルニア州サンディエゴ市にある。サンディエゴ国際空港から20 kmほど北にあがったLa Jolla地区に位置し、周囲にはカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) やJ.C.ベンター研究所、ソーク研究所、サンフォード・バーナム医学研究所、スクリプス研究所 (TSRI) などが点在し、学生と科学者が集まる界隈である。SIOが管理する桟橋Scripps Memorial Pierから、寒流のおかげでアザラシが集まるLa Jolla Coveまで2 kmほど続くLa Jolla Shoresは、平日でも多くの人でにぎわう風光明媚なビーチである。SIOの敷地内では、太平洋を一望するコーヒーショップやビーチ横のテーブルでのディスカッションが日常の光景である。毎年8月にはSIOの天然物化学メンバーはScripps Memorial Pierを一周する水泳大会を楽しむ。SIOはダイナミックな地形に恵まれたLa Jollaでのジョグやビーチアクティビティを楽しみながら海洋天然物化学を研究できる、稀有な研究所なのである。

さて、SIOは100年以上の歴史を有し、研究所として世界有数の規模を誇る。海洋気象学、地理学、生態学だけでなく、海洋天然物化学が盛んな研究所である。Fenical先生がセンター長を務めるSIOのCenter for Marine Biotechnology and Biomedicine (CMBB) は、海洋生物が含有・産生する天然物の薬理活性に着目し、

UCSD 医学部や薬学部と共同で化合物の探索・開発を行うセンターである。CMBBの研究スタイルの特徴の1つが研究室間の緊密な共同研究であり、リソースと解析技術・情報をシェアすることでインパクトのある研究成果を多く発信している。

3. CMBBにおける天然物化学

筆者は2016年8月から2017年8月まで、海洋天然物探索のスペシャリストであるFenical先生の研究室に滞在し、医薬品開発に資する生体膜標的型の抗真菌化合物の探索研究を行った(写真2)。CMBBでは海洋微生物の培養液抽出物を数万サンプル保有しており、それらを対象にスクリーニングを行ったのである。結果については研究進行中のため割愛し、新たな研究のきっかけを掴んだとだけ記しておきたい。

CMBBでは世界中の海洋環境から微生物を単離し、それらから有用な生理活性を示す化合物を探索する。この研究センターでは微生物や化合物を共有しつつ、化合物取得の方法論開発や、生理活性の発現機構、生合成機構、ゲノミクス、生物間相互作用の解析など、複数の角度から研究を展開している。新しい海洋微生物と新しい化合物に注目し、筆者の滞在時にも多くの新種の微生物を海洋環境から分離して解析していたFenical先生を筆頭に、シアノバクテリアから創薬シードを探索するWilliam Gerwick博士、数多くの化合物の生合成機構の解明、最近ではドーモイ酸の生合成機構の解明を報告したBradley Moore博士、微生物学者のPaul Jensen博士といった異なる専門性を有するプロフェッショナルたちが所属する。そして質量分析データを基盤にした情報解析やゲノミクスなどの包括的解析を軽いフットワークで効果的に取り入れ、天然物化学の最先端を走っている。研究が円滑に進む1つの理由は、情報の共有であろう。例えば授業の一環として行われる大学院生の研究報告セミナーには、CMBBのメンバーがほぼ全員参加して議論する。学生や研究員がフランクに発言するのはもちろん、PIたちが常にクリティカルな質問とエンカレッジするコメントを発していたことは印象的であった。また卒業生や親交の深い科学者による特別セミナーがしばしば開催され、CMBB内外の研究者たちがコミュニケーションをとる機会が設けられている。

多くの化合物がCMBBから報告されているが、ここでは1つ、*Salinispora*属の海洋放線菌が産生する



写真2 Fenical研究室のメンバー 研究室から10秒もかからない、ビーチ横のデッキにて左から4番目がFenical先生、5番目が筆者（2017年8月）。

salinosporamide (marizomib) を紹介する。プロテアソームの触媒活性を強力に抑制する本化合物は、現在、多発性骨髄腫などを対象にした抗がん剤候補として臨床試験が行われている。この化合物は、Fenical先生のグループが2003年にプロテアソームを標的にする強力な細胞毒性物質として単離したものであり、同じくCMBBにラボを構える Moore 博士のグループはこの化合物の生合成遺伝子クラスターを解析し、ユニークな酵素反応を明らかにするとともに、生理活性に関する興味深い事実を明らかにした。すなわち生理活性化合物の生合成遺伝子の近傍には、その標的分子をコードする遺伝子が存在するという事実である。Salinosporamide の標的分子はプロテアソームであるが、生産菌のゲノムには2コピーの β -サブユニットをコードする遺伝子が存在していた³⁾。1つは本化合物の生合成遺伝子クラスターの中に存在し、そこにコードされる β -サブユニットから構成されるプロテアソームは、salinosporamide に対する感受性が劇的に低下していたのである。後述のように、この気づきは大きく展開していく。

4. 現状の分析、新しい取り組み

SIO でポストドク時代を過ごした Roger Linington 博士 (カナダ Simon Fraser 大学) らは、1941年から2015年までに報告された52,000余りの微生物由来の天然物および海洋天然物を対象に、化合物の報告数や新規性、天

然物の可能性について解析し、報告している⁴⁾。それによると、ここ20年は毎年約1,500の新規化合物が報告されており、そのうち化学構造の新規性の高い化合物 (報告では谷本係数が0.4より小さいもの) は200前後である。新規性の高い化合物が占める割合は低下の一途をたどっているが、その絶対数は化合物の報告数の増加に助けられて、大きく低下はしていない。この結果は、構造新規性を求めるならば探索研究の継続と構造既知の化合物の除外が重要であることを示唆し、有用生理活性の発見のためには解像度の高い探索系の構築が必要であることを意味する。解像度の高い探索系とは、例えば生物の粗抽出液ではなく分画された画分、あるいは精製化合物を用いたスクリーニング系である。Linington 博士らの報告はさらにリソース開拓の重要性に踏み込む。同じ種類のリソースから取得された化合物は互いに類似性が高いが、他の種類のリソースから取得された化合物とは類似性が低いというのである。例えば *Streptomyces* 属放線菌に由来する化合物、シアノバクテリアに由来する化合物、海綿動物に由来する化合物はそれぞれのグループ内では類似性が高いが、それぞれのグループにユニークな化学的特徴をもつ傾向がある。これは、新たな生物資源を開拓することによるまったく新しい化合物の発見を強く示唆する結果であり、勇気づけられた天然物化学者は筆者だけではないであろう。

上述の分析結果を受けてか、特に海外での天然物化学は楽観的に見える。これは決して隣の芝が青く見えてい

るわけではなく、革新的な結果を伴っている。まずは天然物の探索源についてである。天然物の重要なリソースの1つが土壌や水圏から単離されてきた微生物であり、培養されている種は全微生物の1%にも満たないといわれる。難培養性の微生物をいかに研究資源にするか、それが大きな課題である。Linington 博士に最近、東京大学で講演をしていただいた。彼らは化合物資源として未開拓なある属の微生物を組織的な培養方法を用いて単離し、その培養液を質量分析計で網羅的に解析したところ、これまでよく解析されてきた放線菌門に属する微生物からよりもはるかに多い代謝物を検出したとのことである。UCバークレー校のJillian F. Banfield 博士らは、土壌のメタゲノムから数百の微生物ゲノムを再構築し、そこに1,500余りの生合成遺伝子クラスターを検出した。そして期待どおり、これまで研究されていなかった門のバクテリアからユニークな生合成遺伝子クラスターを見出している⁵⁾。環境中のメタゲノムや新たな生物資源を探索することで新しい有用な天然物が見つかることは、もはやまず間違いない。ジェネンテック社（米国）は、土壌メタゲノムからの創薬リード化合物の開発を行う Lodo Therapeutics 社（米国）に対し9.7億ドルを投資するなど、この分野の動きは激しい。日本国内においてもメタゲノム創薬のための研究開発の基盤整備が喫緊の課題である。

一方、天然物に限らず薬理活性発現の分子機構の解明には画一的な方法論に乏しく、常に有効な手段が求められている。そのようななか、天然物の機能予測手法として、前述した Moore 博士らの発見が着実に実を結んでいる。すなわち、天然物を生合成する生物は自己耐性遺伝子を生合成遺伝子クラスターの近傍に有し、それが生理活性発現における標的分子をコードすることがある。前述の salinosporamide の例にとどまらず、高コレステロール血症の治療薬であるロバスタチンを産生する糸状菌は、生合成遺伝子クラスターの中にロバスタチンに耐性な HMG-CoA還元酵素をコードすることで、自己耐性を獲得している。Moore 博士らが CMBB の有する 86 の海洋放線菌ゲノムを探索したところ、ゲノム中に複数コピー存在するハウスキーピング遺伝子の1つが生合成遺伝子クラスター中に位置する例が900余り見出された⁶⁾。個別の検証はこれからの課題であるが、天然物の分子機能の有望な同定方法として期待される。また、これを逆手にとることで特定の標的分子に対する阻害剤取得が可能になる。既存の除草剤の標的タンパク質として分岐鎖

アミノ酸の生合成酵素があげられるが、UCロサンゼルス校の Yi Tang 博士らは、当該酵素を生合成遺伝子の近傍にもつ遺伝子クラスターを真菌ゲノムから探索することで、除草活性を有する新しい天然物を報告している⁷⁾。これらの結果は生合成遺伝子クラスターに着目することで作用機序を指標にした天然物の *in silico* 探索が可能になったことを意味している。化合物スクリーニングも新たな時代に突入しつつある。

5. 天然物の存在意義

天然物は何のためにつくられているのだろうか？天然物の単離・構造決定が容易になり、化学合成技術が成熟し、生合成機構が次々に明らかになっている今日でも、ほとんどの場合にこの疑問には答えられていない。例えば海洋環境中に豊富に存在するテトロドトキシンはただ毒物質として存在するのであろうか？天然物に依存した生命の生存戦略を理解することこそ、天然物化学の次の大命題である。

近年は生物間化学コミュニケーションの解析の重要性が少しずつ理解されてきた感がある。新しい現象の発見をきっかけに、天然物の効果的な利用法開発に結びつくことが期待される。例えば微生物や植物は、環境中から水溶性の著しく低い Fe(III) を取り込むためにシデロフォアと呼ばれる化合物を分泌する。生物は鉄に乏しい環境下ではシデロフォアを分泌し、鉄をキレートさせて細胞内に回収し、鉄を取り込む。ところがシデロフォアを自らは産生せず、近傍の他種の微生物のシデロフォアを利用する生物種が多く存在する。これは創薬のヒントになる。すなわちシデロフォアのトランスポーターを利用して、シデロフォアに既存の抗生物質を結合させた化合物を細胞内に取り込ませることで、細胞透過性の低い微生物種にも抗生物質を効かせることができる。いわゆるトロイの木馬である。アカデミアも製薬企業もこの分子トリックの活用を試み、希望的な結果を与えている。ところがこの分子トリック、微生物ははるか昔から採用している。その代表例が放線菌が産生する albomycin である。Albomycin はシデロフォアに小型の抗生物質を結合した構造をしており、広範な抗菌活性を示す。天然物を利用する生命の巧妙な生存戦略を分子レベルで紐解くことは、創薬を含む応用展開に直結する基礎的な知見を与えるのである。地道な生命現象の理解が次世代産業の基盤をつくと筆者は信じている。

6. おわりに

ある日の実験室、筆者のベンチ横で Fenical 先生がフリーザーから取り出してきた軟サンゴをメタノールで抽出し始めた。何をしているのか尋ねたところ、「友人の神経科学者にニコチン受容体の阻害剤を抽出して送るんだよ」とのこと。直後にその化合物 lophotoxin の論文が e-mail で送られてきたが、それは 1981 年の Science 誌に掲載されていた⁸⁾。筆者がそのときに、やはり天然物は過去の学問になりつつあるのかという焦りを感じなかったといえば嘘になる。しかし SIO から目前に広がる太平洋を眺めていると、広大な地球環境に眠るすべての天然物を人類が探索しつくしたとはとても考えられない。むしろ新たなテクノロジーとの融合によって近い将来、天然物化学の黄金期が再来する予感しかない。実際、前述のように天然物化学には挑戦すべきことがたくさんある。「面白いことはたくさんある、今すべきことに集中しなさい。」という Fenical 先生からの戒めを胸に、筆者も天然物科学を極めていきたいと思っている。

最後に、筆者を“Why not??”の二つ返事で気軽に受け入れ、常にエンカレッジしてくださった Fenical 先生、快く送り出していただいた掛谷秀昭教授（京都大学

大学院薬学研究科）およびラボメンバーに感謝したい。また、ジョン万プログラム（京都大学 若手人材海外派遣事業）からの渡航・滞在費のサポートに深謝しながら筆を置かせていただく。

参考文献

- 1) D.J. Newman, *et al.*, *J. Nat. Prod.*, **79**, 629–661 (2016)
- 2) 西村慎一ほか, *化学と生物*, **56**, 678–685 (2018)
- 3) A. J. Kale, *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, **6**, 1257–1264 (2011)
- 4) C.R.Pye, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **114**, 5601–5606 (2017)
- 5) A. Crits-Christoph, *et al.*, *Nature*, **558**, 440–444 (2018)
- 6) X. Tang, *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, **10**, 2841–2849 (2015)
- 7) Y. Yan, *et al.*, *Nature*, **559**, 415–418 (2018)
- 8) W. Fenical, *et al.*, *Science*, **212**, 1512–1514 (1981)

AUTHOR



西村 慎一（にしむら しんいち）

2004年3月 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士課程 修了
 2004年4月～2007年9月 理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室 基礎化学特別研究員
 2007年10月～2009年3月 京都大学大学院薬学研究科 博士 研究員
 2009年4月～2018年2月 京都大学大学院薬学研究科 助教
 2016年8月～2017年8月 米国スクリプス海洋研究所 訪問 研究員
 2018年3月より現職



Copyright © 2019 The Pharmaceutical Society of Japan

著作物利用許諾に関するお願い

近年、雑誌出版を取り巻く環境は大きく変貌し、誌面情報の電子化とネットワーク上での利用などに対し、あらゆる面からの対処が必要となっておりま。公益社団法人日本薬学会医薬化学部会といたしましては、過去に掲載された記事の電子化ならびに二次利用につきまして、著作権の適正な管理・運用をめざし、次のとおり手続きをさせていただきます。

本誌に掲載された記事につきましては、その利用にかかわる著作権（複製権、公衆送信権、翻案権、上映権、譲渡権、二次的著作物の利用に関する権利など著作物の利用上必要な著作権）の行使を日本薬学会に許諾されたものとし、今後発行する本誌に関しましても同様の扱いとさせていただきます（平成21年以降は執筆依頼時にご了承をいただいております）。なお、上記の許諾は、執筆者の著作権（執筆者自身による他誌・書籍への引用や転載など）を制限するものではありません。

平成21年以前にご執筆いただきました先生方のご理解とご協力をいただきますようお願い申し上げます。

公益社団法人 日本薬学会 医薬化学部会