

創立 60 周年記念講演会講演要旨

農芸化学分野における生理活性物質研究の流れ

田 村 三 郎

東京大学名誉教授
富山県立技術短期大学学長
日本農芸化学会名誉会員
前会長



本日ここに標記の演題の下に特別講演をする機会が与えられましたことを大変光栄に思っております。

歴史の流れのなかでの生理活性物質の研究というと、この言葉が古くからあったように思われるかもしれません、1960 年代の初めまで化学者や生物学者の間ではほとんど口にされたことはありませんでした。

1962 年私が故住木諭介先生のあとを継いで東京大学農芸化学科の教授に就任した際、私は生理活性なる概念を天然物有機化学の領域に積極的に導入し、生理活性物質化学ともいるべき学問体系を打ちたててみようと考えました。1966 年の春の日本農芸化学会大会における“生理活性物質”というシンポジウムは世界的にみてもこの領域で最初のものであったと思われます。

農芸化学の歴史のなかでの生理活性物質研究の源流は鈴木梅太郎先生のオリザニンすなわちビタミン B₁ の発見であります。

歴史的にみて脚気の研究に初めて本格的に取り組んだのは、1890 年代、オランダ人、Eikman でした。彼は脚気症状を起こしたニワトリが、米糠によって治癒することを証明しました。

鈴木先生は 1906 年、ドイツの Emil Fischer 教授の下での留学を終えられ帰国後、米糠の脚気に対する治癒効果の研究に着手され、米糠のアルコール抽出物を部分精製され、この活性の本体をアベリ酸と命名しました。

この成果は 1911 年に発表されましたが、先生の報告のなかで最も注目すべき点は、アベリ酸が、それまでに知られていないかった新しい一栄養素であることを示唆している事実であります。

一方、イギリスの C. Funk がほとんど同じ内容の論文を 1912 年発表し、さらに翌年、この活性物質をビタミンと名づけました。

このような情況のなかで、鈴木先生はさらに 1912 年アベリ酸に関する論文を発表し、アベリ酸をオリザニン

と改名されました。しかし Funk のビタミンという名前がその後世界的に広く使われるようになり、オリザニンは次第に歴史的なものとなってしまいました。

次の時代を代表する生理活性物質研究としては、藪田貞治郎先生によるジベレリンの研究があげられます。藪田先生は、台湾の農事試験場の黒沢英一氏の報告に基づいて、1930 年代の初めから、馬鹿苗病菌の生産する植物生長促進因子の単離にとりかかり、1935 年それをかなり純粋にし、gibberellin と命名されました。さらに 1938 年には弟子の住木諭介先生の協力の下に結晶化に成功し、化学構造の研究をすすめられました。しかし、太平洋戦争の勃発とともにこの研究は中断せざるをえませんでした。

戦後 ICI のグループはこの研究に着目して研究を開始し、1955 年にはジベレリン酸すなわち GA₃ の構造を決定しました。一方、東大グループのジベレリンのサンプルからは GA₃ のほかに 3 種のジベレリンが分離され、GA₃ との関連でその構造が決定されました。

この間にジベレリンは本来、高等植物の体内で天然のホルモンとして重要な役割を果たしていることが確認されるに至りました。

これからのお話は、私たちの研究グループの仕事について紹介させていただくことを御諒解ください。

1963 年私は大阪府立大学の加藤次郎教授との共同研究で、タケノコに含まれるジベレリン様活性物質の単離にとりかかりました。当時の乏しい研究費から 2 トンの生タケノコを買入れ開始しましたが、成功しませんでした。そこでいろいろと調べた結果、タケノコの缶詰を作るときには熱水で煮沸するということを知り、1965 年には生タケノコ 44 トンに相当する廃液を材料として抽出作業を開始し、新ジベレリン GA₁₉ を 14 mg 単離し、その構造をアルデハイド基を含む C₂₀ ジベレリンであると決定しました。

私たちはその後、いろいろな植物の種子から新ジベレリンを単離しました。そのなかで特筆すべきは、現東大農芸化学科高橋信孝教授らのとった初めての水溶性ジベレリン GA₃ glucoside および中性ジベレリン GA₁ glucosyl ester であります。現在までに知られている高等植物の 54 種のジベレリンの多くは、1965 年以降、東大および京大の農芸化学者によって明らかにされました。

ここで話題を昆虫に関するものに変えたいと思います。

Destruxins A, B は、1960 年代初め、信州大学の古平福紀助教授によって、カイコの病原菌である黒きょう病菌の培養液から単離された殺虫性物質です。A の構造は久山真平君によって、B は鈴木昭憲君によって cyclic depsipeptide と決定されました。さらに鈴木君は、destruxin が昆虫の致死機構にかかわる真の毒素であることを証明しました。この昆虫病原菌の仕事は明慶君による aspochracin, 磯貝君による bassianolide の単離と引き継がれていました。

ところで昆虫には、脱皮・変態という一連のドラマチックな現象がありますが、これに関与するホルモンとしては前胸腺を刺激する脳ホルモン、前胸腺から分泌される ecdysone, アラタ体から分泌される幼若ホルモン (JH) があります。ecdysone と JH についてはすでに構造が決定されていることは周知のとおりであります。

このうち JH は新しいタイプの殺虫剤の候補としてとりあげられ、私も研究室の張清芬君にいくつかの類似体を合成してもらい、これを 5 令のカイコに 10 µg 程塗ってみました。するとカイコは糸をはかず肥大化し続け、死んでしまいました。私はそこで逆に、JH をカイコの益虫としての本来の生産機能を高めることに使えないかと考えました。その結果、私たちの作った類似体を 1 µg 塗布した幼虫は 5 令期間が延長し、大きな繭を作り、その重さは 1.6 倍にふえました。

私たちはこれを実用化しようと考えましたが、中央官庁の関係者は冷たく、やむなく私は、かねて親しくしていた中国科学院の郭沫若院長に共同研究を申し入れました。現在中国ではこの方法で生産を 10~15% 増加させる方法が全国的に普及しております。

こうした昆虫生理活性物質の研究を行っている間にも私は、昆虫の体内で本来的に機能している内因性の生理活性物質を捉えたいという気持ちを持っておりました。しかし、私たちの前に残されているのは単離がきわめて困難な脳ホルモンしかありませんでした。

1970 年代の初め、この脳ホルモンの研究に長年打ちこんでこられた京大理学部石崎宏矩博士に巡りあい、私

と鈴木助教授はこのホルモンの単離にあえて挑戦する決意を固めました。

私たちは材料として蚕種製造業者で不用になったオスのカイコ蛾を使うことにしました。これまでにすでに 2 千万匹以上もカイコ蛾の頭を集めております。このホルモンの単離精製は主として長澤寛道君が担当してくれましたが、完成しないうちに私は定年になってしましました。しかし長澤君らは最近ついに、目的とする活性ペプチドの 1 つを純粋に単離することに成功しました。その収量は 65 万個のカイコ蛾頭部からわずか 50 µg でした。そのアミノ酸配列も着々と明らかにされておりますが、これまで得られている結果では、このホルモンのアミノ酸配列は脊椎動物のホルモンであるインスリンおよびそれに近縁の growth factor によく似ており、分子進化学の観点からもきわめて興味ある事実であると思われます。

いずれにしても、初めてその存在が示唆されてから 60 年以上もたった今日、私たち農芸化学者の手によって、10 年がかりで脳ホルモンの 1 つが純粋な形で単離されたわけで、誠に感無量であります。

最後に私たちが行った微生物の sex pheromone の仕事を簡単に紹介したいと思います。

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* には α に相当する α 型、α 型があり、接合現象が見られます。当時理化学研究所にあった私の研究室の桜井成君は、大阪市立大学の柳島教授との共同研究で、この酵母の接合の際に働く、性的凝集能誘導物質を大変な困難の末に単離し、ペプチドとして構造を決定しました。次いで、同研究室の神谷勇治君は、東大応微研の福井助教授との共同研究で、*Rhodosporidium toruloides* と呼ばれる異担子菌酵母の接合管誘導物質を単離構造決定し、rhodotorucin A と命名しました。その構造は peptide に脂溶性の farnesyl 基の結合したものであり、自然界でこのような形の物質が発見されたのはこれが最初であります。その後東大農芸化学科の坂神洋次君が、*Tremella mesenterica* から接合管誘導物質として tremerogen を単離しておりますが、それも同じような lipopeptide に属しており、chemotaxonomy の観点からも興味深い点であります。

以上農芸化学の分野における生理活性物質の流れをたどってきましたが、今後の研究はどの方向に発展させていくべきか、それに対する解答はこれから農芸化学を背負っていく若い世代の方々に出していただく他ありません。

方法論としては、遺伝子工学を含めて新しい手法を積極的にこの分野に導入していく必要があると思います。

また、対象としては、人間を含めて哺乳動物にかかわる生理活性物質にも意欲的に手を染めていくべきではないでしょうか。それは、鈴木梅太郎先生のオリザニン研究への新たな段階における回帰であるといえましょう。私

は、農芸化学分野の生物有機化学者、天然物有機化学者の皆さんに、それぞれの研究活動を通じて、人類の未来に大きく貢献されることを期待しております。

(文責 東京大学農学部 磯貝 彰)