

〈有機化学〉

天然物有機化学 —天然生理活性物質の化学

東京大学農学部 鈴木昭憲

生物が創り出す有機化合物（天然物）は、化学者の知的探究心を喚起させずにはいない精妙さを有するばかりでなく、医薬や農薬の資源としても貴重であり、各種産業にとっても重要なものが少なくない。そこで、応用科学である農芸化学においても、天然物の化学的研究、すなわち、天然物化学が古くから活発に研究されてきた。現在でも、農芸化学における有機化学の研究は、その大部分が天然物化学であるといつても過言でなく、しかも、生物に対してなんらかの生物活性を有する生理活性物質を対象とする研究が主流をなしている。このような特色は、農芸化学における天然物化学の伝統といえよう。

I. 農芸化学における天然物化学の伝統

1964年5月、京都で開かれた第3回 IUPAC 天然物化学会議における開幕講演 “History of Japanese Natural Product Research”⁽¹⁾において菅澤重彦先生（薬学）はわが国近代科学勃興期における、有機化学の3巨人として、長井長義（薬学）、真島利行（理学）の両先生とともに、鈴木梅太郎先生の名前をあげておられる。さらに同講演の農芸化学の部分で、上記の先駆者のあとに続く天然物化学者として、薮田貞治郎先生、ツヅラフジのアルカロイド、シノメニン（I）の研究で名高い、後藤格次先生らの名前がみられる。

かつてビタミン B₁ 欠乏症（脚気）は、原因不明の恐ろしい病気であった。1890年代になって、オランダの Eijkmann は、脚気症状を呈したニワトリが、米糠によって治癒することを証明した。1906年にドイツ留学から帰国した鈴木梅太郎先生は、米糠の脚気に対する治癒効果の研究を開始した。やがて、米糠のアルコール抽出物を精製して、脚気に対して有効な分画を得、1911年これをアベリ酸と命名して発表したが、やがてアベリ酸はコメの学名にちなんでオリザニンと改名された。なおこ

の研究のなかで注目すべきことは、アベリ酸を、炭水化物、脂肪、タンパク質、無機塩類とは異なる、新しい栄養素であると示唆した点であろう。なお、これら研究のその後の展開にはここではふれないが、いずれにしてもこの研究のなかに、天然の素材（米糠）と生物現象（脚気）に対応する生物活性（脚気の治癒）、そして、素材に含まれる活性の本体の追究という、生理活性物質の研究の基本的原型を認めることができる。

薮田貞治郎先生が、その大学院在学中の 1912 年に、コウジ菌の代謝産物としてコウジ酸（II）を発見、イギリス留学中に、その化学構造を決定されたことは有名である。その成果は、1924 年英國化学会誌に掲載されるとともに、日本農芸化学会誌の創刊号（大正 13 年）の巻頭を飾っている。カビの代謝産物の化学で大きな成果を挙げられた薮田先生は、次に台湾の農事試験場の技師であった黒沢栄一氏のイネ馬鹿苗病の研究に基づいて、1930 年代の初めから馬鹿苗病菌の生産する植物生長促進物質の研究を開始された。イネ馬鹿苗病は、戦前の稻作の重要病害の一つであったが、これは *Gibberella fujikuroi* の感染によるものであることが日本の植物病理学者によって確かめられた。1926 年黒沢栄一氏は、*G. fujikuroi* の無菌培養液をイネ幼苗に与えると、それが徒長することを認め、イネ馬鹿苗病は、植物病原菌の生産する毒素が、その原因であることを示した。このことに注目した薮田先生は、住木諭介先生と協力して、この活性の本体の単離にとりかかり、1935 年には、その活性の本体をジベレリンと命名、1938 年には、ついに結晶化に成功した。病原菌の同定、培養液による病徵の再現、そして病徵を発現する活性の本体の単離という一連の過程は、生理活性物質化学の研究の典型ともいいうことができる。今日、生物間の相互作用を、物質レベルで研究する分野として、「化学生態学」があるが、ジベレリンの研究は、まさにその源流といべきであろう。

このほか、天然殺虫剤として知られる除虫菊の成分ピレスロイドについて、シクロプロパンカルボン酸構造を明らかにされた、山本亮先生の業績（1923年）、東南アジアで魚獲用の魚毒として用いられた植物デリスの根に含まれる殺虫成分ロテノン（III）の化学構造を、LaForge, Butenandt らの諸外国勢に伍して、独立に決定した武居三吉先生の業績（1931）などは、農芸化学における天然物化学のめざましい業績として著名である。ここに挙げた業績は、その多くが、生理活性物質化学ともいえるもので、著者は、ここに農芸化学における伝統というものを感じている。

ところで、わが国は抗生物質に関する研究が世界で最も進んでいる国の一といわれているが、その発展の歴史にも、農芸化学における天然物化学の伝統をみることができる。昭和19年（1944年）1月27日の朝日新聞は、“チャーチル命拾い”という見出しで、時の英國首相チャーチルの肺炎の治療にペニシリンが卓効を示したという外電を伝えた。その4日後1月31日、わが国に碧素委員会（後にペニシリン委員会）が結成され、医学、理学、農学などの各分野の研究者から組織されたこの委

員会には、農芸化学分野からは、藪田貞治郎、住木諭介、坂口謹一郎、朝井勇宣の各先生方が参画された。委員会結成後、わずか10カ月の昭和19年11月には、わが国でもペニシリンが生産されたといわれる。その後のわが国の抗生物質の研究、生産のめざましい発展は周知のとおりである。ところで、フレミングがペニシリンを発見したのは、1929年であり、ペニシリンが実用化の段階に達したのは、1943年のことである。当時すでに、わが国では、藪田先生のコウジ酸をはじめ、住木先生のフザリン酸の研究（1934年）など微生物代謝産物に対する化学的研究が行われており、また醸酵学や醸造学など応用微生物学の学問的基盤が存在していた。とくにジベレリンの研究においては、当時静置培養とはいえ、毎回180l単位で培養し、活性物質の抽出、精製を行っていたとのことで⁽²⁾、微生物の大量培養、そして活性物質の単離という、抗生物質単離のための基本的技法にすでに習熟していたことが、抗生物質研究の速やかな発展にあずかって力があったものと推測される。また、抗生物質の研究と生産における、タンク培養による大量培養技術は、その後ジベレリンの研究にも利用され、ジベレリンの大量供給に路を開き、ジベレリンの化学研究のみならず、各種生理試験に大きな威力となつたが、ここにも応用科学としての農芸化学の特色が認められるといえよう。

II. 天然物化学から生理活性物質化学へ

第一次大戦後（1945年）から、昭和40年（1965年）にかけての20年間、とくに昭和20年代以降の天然物化学の隆盛には目を見はるものがあった。筆者が、住木諭介先生の最晩年に卒論学生として、その後、研究者の卵として、田村三郎先生の下で研究のイロハの指導をうけていたころ、天然物化学はそのピークを迎えていたようだ。当時、研究室の先輩から、アメリカ化学会誌に掲載された、R. B. Woodward らのテトラサイクリンの構造決定の論文（1952, 1954）を読むように勧められたことを想い出す。1948年にB. M. Duggerによって、また1950年にA. G. Finnley らによって発見された抗生物質テトラサイクリンの構造決定は、当時の天然物化学の粹を集めてその構造が決定された。複雑な天然物の構造を、その部分分解物の物理化学的性質や、分解反応の反応機構等から精緻な論理構成により推論していく様は、あたかも良質の推理小説を読む趣きもあり、研究者の卵である筆者を天然物化学に引きつける魅力を持っていた。世界初の農業用抗生物質、プラスチサイシンS（IV）の発見、ジベレリンの構造研究、フィトアレキシン

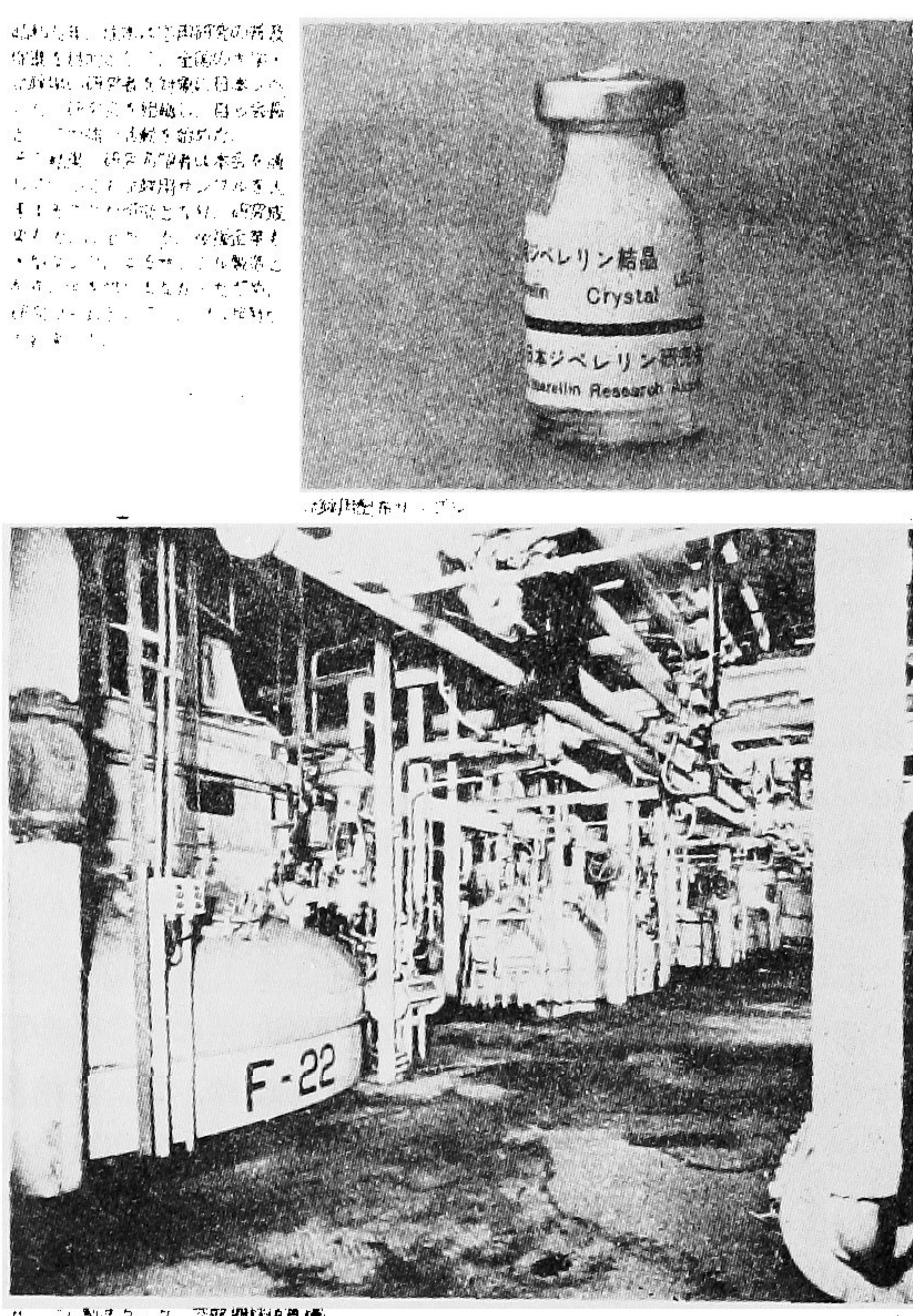
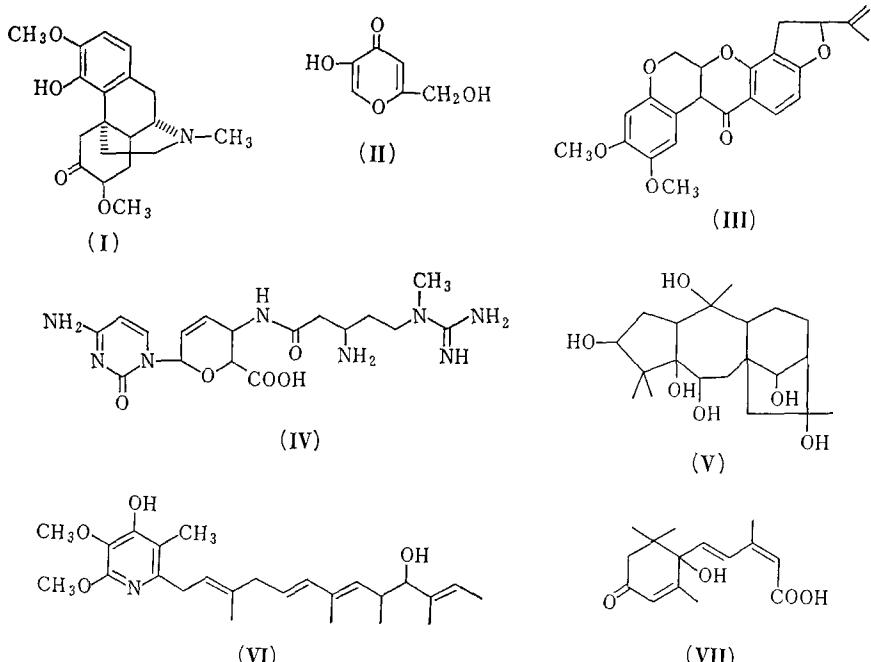


図1 サンプル製造タンクと試験用ジベレリン
（「奇蹟の植物ホルモン」協和醸酵工業刊行
より）



(イボメアマロン) の研究、グラヤノトキシン (V) の構造決定、電子伝達系の阻害剤ピエリシジン (VI) の単離、植物ホルモン、アブサイシン酸 (VII) の単離と構造決定など、この時期に農芸化学分野の研究者が行った天然物化学の研究として世界に誇りうるものと思う。

折りしも、上述したように昭和 39 年 5 月、第 3 回の IUPAC 天然物化学会議が京都で開催されたが、わが国における天然物化学の研究の隆盛を象徴するかのようであった。この会議で、平田義正、後藤俊男、津田恭介先生らは、R. B. Woodward 教授とともに、フグ毒テトラドキシンの構造決定を競った。ところで、これらの研究には、分解反応など化学反応とともに、核磁気共鳴、質量分析などを駆使し、X 線構造解析も導入されていたのである。同会議の特別講演に、K. Bieman 教授や、C. Djerassi 教授の天然物の質量分析、J. M. Robinson 教授の X 線構造解析が取り上げられたこととあわせて、その後の天然物化学の方向を暗示していたように思われる。つまり、天然物の構造決定において、筆者がかつて Woodward のテトラサイクリンの論文であじわったような、化学反応と推理の論理的組合せという知的興味が失われていくのではないかということである。そして、このころから天然物化学者のあいだで、天然物化学、とくに天然物の構造決定は曲り角にあるとの危懼がささやかれ始めた。核磁気共鳴や質量分析、そして X 線回折の導入は、天然物の構造を、比較的少量の試料を用

いてそれまでとは比較にならないスピードと正確さで、構造決定することが可能になると考えられるようになった。となると、従来のように、比較的多量に単離される天然物について、構造決定の興味で行ってきたような研究は、その意味が薄れるし、第一に対象となる構造未知の天然物にも不足してくることになるだろう。他方、これまで、その存在量が微量であるために、天然物化学の研究対象になりえなかったものも、研究対象として取り上げることが可能になってくる。わが国の天然物化学の代表的研究発表大会である、天然物有機化学討論会における研究課題の推移に関する高橋信孝教授の調査によると⁽³⁾、当初発表の 80% を占めていた構造決定が 1960 年後半から減りはじめ、反応や合成の論文との比が 1970 年を境に逆転し構造決定された化合物に対する生合成研究が 1968 年ごろから増加を見せはじめているが、これは天然物化学研究の質的変化を具体的に示すものといえよう。

農芸化学分野における天然物化学は、その大部分が生理活性物質化学というべきものであったことは、すでに述べたが、しかし、生理活性物質という概念が、天然物化学に意識的に導入されたのは、昭和 41 年 (1966 年) の日本農芸化学会大会におけるシンポジウム「生理活性物質・天然物化学」であったと思われる。なお、その前年の大会には「天然有機化合物」とともに「生物における Chemical control」というシンポジウムが、ともに天

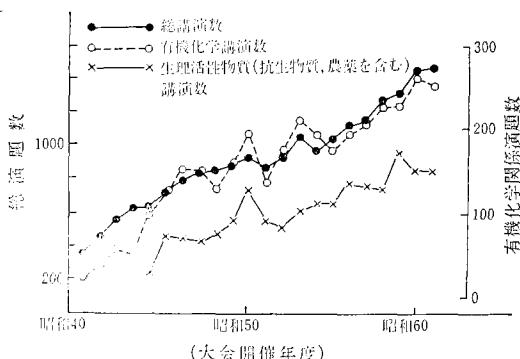


図 2 農芸化学会大会における有機化学の講演数の変遷
然物化学の研究者を中心に持たれている。このころより、わが農芸化学会の天然物化学者が、生物との関係を明確に意識し始めたといえるだろう。しかもこのような考え方は、農芸化学の伝統の中で容易にうけ入れられるところとなり、それ以降、毎大会のように生理活性物質に関するシンポジウムが持たれた。とくに昭和 43 年度大会においては、シンポジウム「生理活性物質・天然有機化合物の化学」のほかに、セミナー「生理活性物質取扱法」、小集会「天然物と農薬活性」も開かれ、生理活性に対する農芸化学に属する有機化学者の関心の高まりを示している。またこの年度より、一般講演にも「有機化学・天然物化学」の分類のなかに、「生理活性」がキーワードとして用いられるようになり、翌 44 年度からは、生理活性物質が、一般講演の分類に用いられるようになった。昭和 44 年度大会で、わずか 25 件にすぎなかった生理活性物に関する発表は、10 年後の 53 年には 100 件以上に増加し、全講演の 10% 近くを占めるまでに成長していった。この時期の農芸化学における、生理活性物質に関する研究の高まりは農芸化学奨励賞の受賞業績にもよく反映されている。すなわち、昭和 40 年から昭和 54 年までの 15 年間に、生理活性物質に関する研究（天然物の合成を含む）により同賞を受賞した若手研究者は 28 名にものぼり、これは、この間の同賞受賞者の 20% にもなる。

昭和 40 年ごろから、天然物化学研究者のあいだで危懼された曲り角を、わが農芸化学の研究者は、天然物の生物学的機能に注目することで生理活性物質化学へと、新たな発展の方向を見出していったのである。

III. 生理活性物質化学の発展

昭和 40 年代から、世界に先がけて「生理活性物質」という考え方を天然物化学に導入することで、農芸化学のこの分野は、理学や薬学における天然物化学とは一味

異なる発展をとげてきた。そこに展開された多彩な研究を全領域にわたってここに述べることは困難である。「化学と生物」の創刊 250 号記念号（22 卷, No. 9, 1985）における、高橋信孝教授の文章から、ジベレリンを中心とする生理活性物質化学の進展⁽³⁾と、大岳望教授のそれから、わが国における抗生物質研究の発展ぶり⁽⁴⁾をみていただきたいと思う。

ところで、近年における天然物の構造決定技術の進歩そして高速液体クロマトグラフィーを代表とする天然物の分離・精製技術の進歩は、われわれ天然物化学研究者が取り扱う物質の範囲を格段に拡大した。生体には、生命の維持に直接、間接に関与する物質（天然物）が含まれているが、これには高分子の核酸、タンパク質、糖質などと低分子物質があり、従来、天然物化学では低分子物質を主として取り扱ってきた。ところが最近では、高分子物質についても、天然物化学的考え方で取り扱えるようになってきた。低分子物質についても、従来では考えられなかったような微量物質や、不安定物質の取扱いができるようになりつつある。昆虫ホルモンについて具体例を挙げてみよう。

昆虫の変態が、その脳から分泌されるホルモンに支配されていることは、1920 年代初期にすでに示唆されていた。その後 1950 年代までには、昆虫の変態が、脳ホルモン（前胸腺刺激ホルモン）、前胸腺ホルモン（エクジソン）およびアラタ体ホルモン（幼若ホルモン）の 3 者によって支配されていることが明らかとなった。この過程で、わが国では、福田宗一博士（当時片倉蚕業、のち名大理）がカイコを用いて、前胸腺が変態や脱皮に関与することを明らかにするという重要な発見をしている。そして、前胸腺ホルモンは、ドイツの Butenandt と Karlson により、1954 年に単離された。カイコ蛹 500 kg から、わずか 25 mg が結晶として得られたが、当時の有機化学の水準では、25 mg の結晶では、このホルモンの化学構造を決定することができず彼らは、さらに 10 年の歳月を費やして、1963 年には 1 トンのカイコ蛹から 250 mg を単離、1965 年には、X 線解析の力を借りて構造を決定した。この研究には、日本から送られたカイコ蛹も材料として用いられたと伝えられている。当時の日本の研究条件を考えると、やむをえないとはいえ、いささか残念な気がする。他方、幼若ホルモンは、Röller により、セクロピアの雄蛾から、1967 年に単離、構造決定された。これらの研究は、いずれも当時の天然物化学の最高水準を行く研究成果であった。

ところで、変態のホルモン支配機構において中枢をなす脳ホルモンについてみると、昭和 45 年ごろまでに、

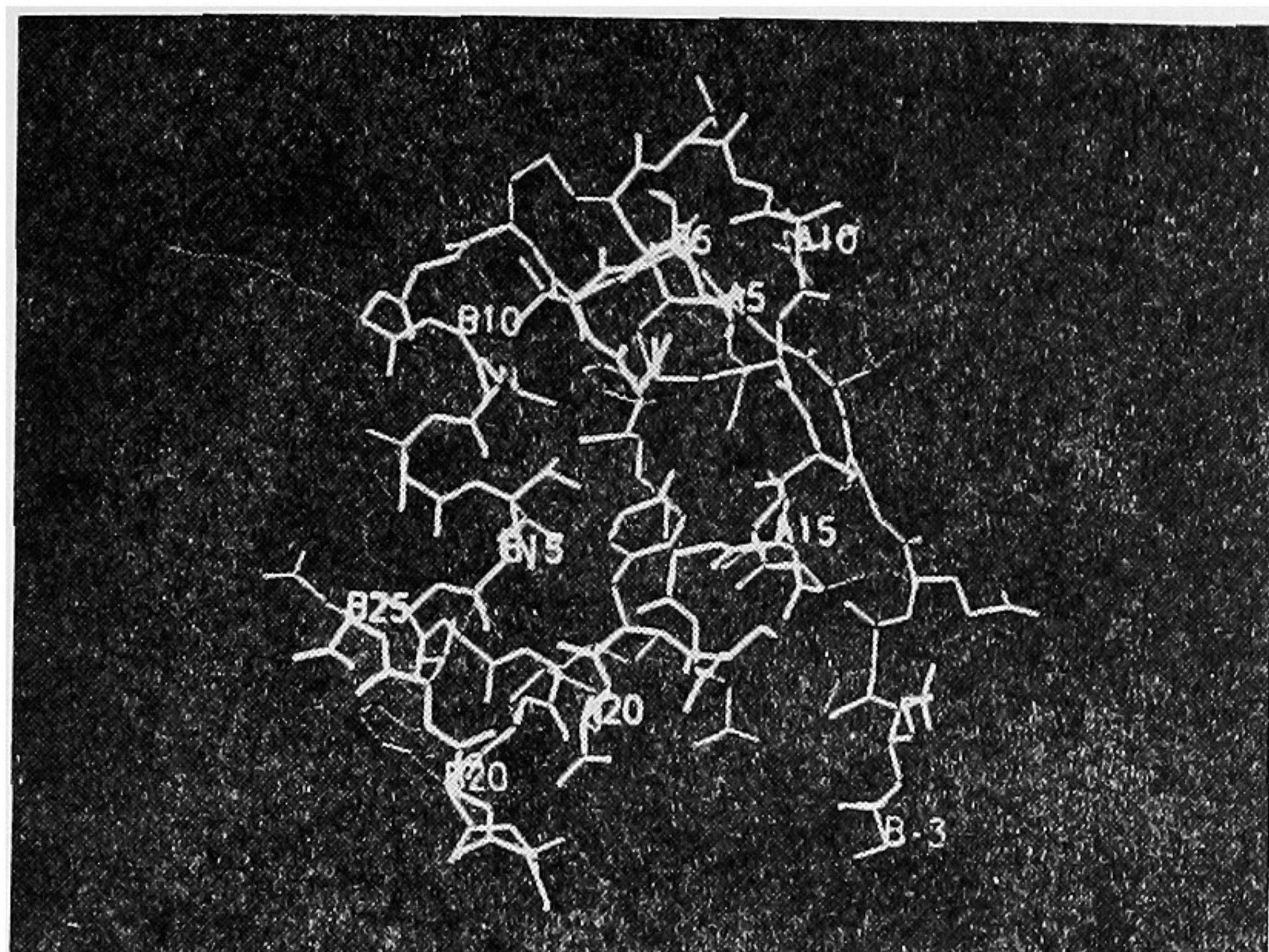


図3 コンピュータグラフィックスで推定されたカイコ脳ホルモンの高次構造

日本人生物学者によって、ペプチド性の物質であることが明らかにされたが、この問題に積極的に取り組もうとした有機化学者は、あまりいなかったようである。当時の概念として、水溶性のペプチドやタンパク質は、天然物化学の対象とはなりにくいと考えられたためであろう。そのような時代において、昭和41年の生理活性物質シンポジウムにおいて、カイコ脳ホルモンを取り上げられているのは、当時の農芸化学における有機化学者の先見性を示すものといつてもよからう。著者らは、その後、このホルモンの化学的解明を目的として、生物学者である石崎宏矩博士（当時京大理、現在名大理）と協同研究を開始し、最近ようやく、その1分子種の構造を明らかにすることができた。それは分子量約5,000、アミノ酸48個よりなるペプチドで、興味深いことに、ヒトインシュリンと、非常に近い構造を有している。なお、1匹のカイコに含まれる脳ホルモンの量は、およそ1μg程度であり、単離までに約24万匹以上のカイコを材料として使用し、百数十万倍という精製を必要とした。

今日における天然物の単離、精製法の進歩によって、従来、天然物化学者が敬遠してきたような、微量物質、水溶性物質、高分子量物質をも、その研究対象とすることが可能となったのである。しかも、一度、物質が純粋に単離されれば、その化学構造の解明は時間の問題と考えられるのが実情である。「このように進歩した天然物

化学の技術を用いて、何をなすべきか」昭和40年代に投げかけられたこの課題に私たちは、まだ明確な解答を見出しえはいない。今後は、生理活性天然物の機能解明をも、その射程の内にしなければならないであろう。

天然生理活性物質の、生態系における存在と、その機能の解明を目指すものとして「化学生態学」がある。農芸化学の生理活性物質研究の1つの特色がそこにあるようと思われる。従来、農芸化学の分野では、昆虫フェロモンをはじめ、昆虫の誘引や忌避など行動に関与するすぐれた研究が多い。たとえば、昭和51年に、深海、石井博士らにより明らかにされたチャバネゴキブリの雌性フェロモンは、触角の触れ合せにより伝達される新しいタイプの性フェロモンであった。この発見は、昆虫の行動についてすぐれた観察者であった石井博士と有機化学者との協力の成果であった。また、植物病原菌の代謝産物に関する研究も、農芸化学の得意とするところであって、植物病の発症に関与する毒素も数多く、単離、構造決定されている。しかし、これらの研究が、薮田先生らのジベレリンの研究を越えるためには、たんなる「化学生態学」的研究にとどまらず、そこに生物学的「何か」を付け加えることが必要になろう。

農芸化学における、天然生理活性物質化学の研究は、現在、この「何か」を加えて新しい展開をすることが求められている。後藤俊夫博士が提唱する、生理活性物質をたんにその化学構造を静的にとらえるのではなく、活性発現の分子機構にまで立ち入って動的にとらえる「動的天然物化学」も、まさにこの「何か」を問題としたものである。この「何か」の追究を通じて、オリザニンや、ジベレリンの研究を典型とする農芸化学における生理活性物質研究を一段と飛躍させることこそ、農芸化学における生理活性物質化学の今後における大きな課題ということになろう。

- (1) S. Sugasawa : *Pure Appl. Chem.*, 9, 1 (1964).
- (2) 協和醸酵工業(株)編：「奇蹟の植物ホルモン」，1980, p. 11.
- (3) 高橋信孝：化学と生物, 22, 576 (1985).
- (4) 大岳 望：化学と生物, 22, 568 (1985).
- (5) 後藤俊夫編著：「動的天然物化学」，講談社サイエンティフィク, 1983, p. 3.