農学部　天然物有機化学分野

URL：http://agri.mine.utsunomiya-u.ac.jp/hpj/deptj/chemj/npc/index.htm

二瓶賢一准教授

研究テーマ

- チロシナーゼ阻害剤の開発
- 抗真菌性シクロペプチドの有機合成
- 植物テルペン類の構造―活性相関研究
- ペプチド性動物毒の構造解析

キーワード

- チロシナーゼ阻害剤、抗真菌剤、ペプチド、NMR、TOF－MS／MS

産業界の相談に対応できる技術分野

- 化合物の単離・構造解析・有機合成、誘導体合成、ペプチド解析、チロシナーゼ阻害活性測定

主な設備

- 高速／中圧液体クロマトグラフィー、紫外／可視分光光度計、遠心濃縮装置、冷却遠心機

連絡先　農学部生物生産科学科応用生物化学コース　二瓶　賢一
TEL：028－649－5412　FAX：028－649－5401
E－mail：nihei98@cc.utsunomiya-u.ac.jp

研究概要

紫外線障害や微生物増殖を防ぐ生物活性分子の開発

私たちは、微生物や植動物がつくり出す天然有機化合物に関する基礎研究を通して、人間社会の現在そして未来へ貢献することを夢見ています。

その一つの目標が、紫外線障害を防ぐ生物活性分子であるチロシナーゼ阻害剤を開発することです（図１）。過剰な紫外線により私たちの皮膚は日焼けを起こします。この反応の初期段階はチロシナーゼという酵素により制御されています。植物、昆虫および微生物にも同様の酵素が存在し、それぞれ食品の酵素的褐変、昆虫の外皮形成や植物病原菌の付着に関与しています。従ってチロシナーゼ阻害剤は皮膚の光老化、食品の酸化、害虫の被害および植物病原菌の感染などの防止に役立ちます。

そこでインド産のユリ科植物に含まれる特殊なビベンジル配糖体に着目し、その有機合成と活性評価を行い、新規チロシナーゼ阻害剤を開発しました（図２）。2006年にはこれら化合物群の特許出願を果たし、現在も更なる活性向上のため、研究を進めています。

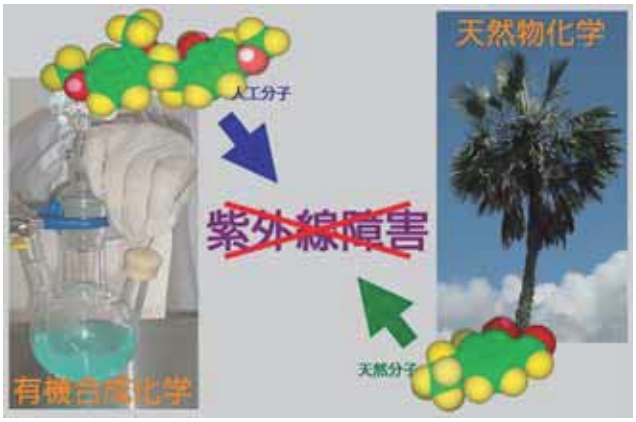

図１　紫外線障害を防ぐ生物活性分子の開発

図２　開発したチロシナーゼ阻害剤

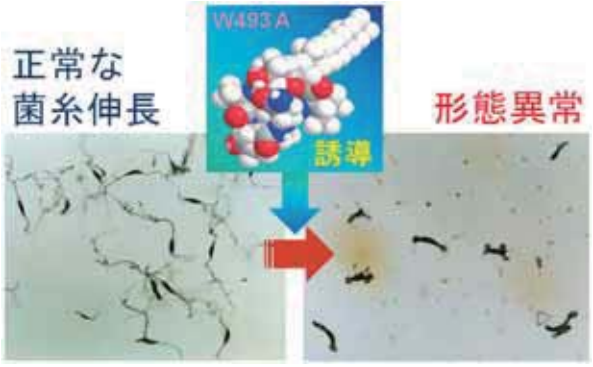

図３　微生物増殖を防ぐ生物活性分子の開発

図４　高速／中圧液体クロマトグラフィー

二つ目の目標は、微生物増殖を防ぐ生物活性分子である抗真菌性シクロペプチドを有機合成することです（図３）。長鎖脂肪酸骨格を有するシクロペプチドW493類は、真菌の菌糸に対して、球状の形態異常を誘導します。このような分子は、真菌特有の細胞膜や細胞壁の形成過程に作用するため、高い生物選択性を持つ抗真菌剤開発の基盤分子に位置付けられます。

そこで固相法を用いたW493類の全合成経路の開拓、誘導体合成および抗真菌活性の評価を行い、活性が強くかつ安全性の高い新規抗真菌剤の開発研究を推進しています。

さらに、植物テルペン類の構造―活性相関研究による環境にやさしい抗菌剤・除草剤の開発、グルタミン酸受容体の選択的遮断薬としての利用を目的としたペプチド性動物毒の構造解析など、天然有機化合物の構造に基づく有用な生物活性分子の創製に取り組んでいます。

特徴と強み

化合物の単離・構造解析、有機合成と活性評価による総合的な分子設計

例えば、生理活性を持つ植物の二次代謝産物は約２万５千種も存在します。微生物や動物起源の代謝産物を加味すると、天然有機化合物の構造は天文学的な多様性を示します。

この天然のライブラリーを使って有用分子を設計するためには、化合物の単離、構造解析、誘導体合成および活性評価の各段階に精通していることが必要です。私たちは高速／中圧液体クロマトグラフィー（図４）による化合物の精製、NMRやTOF－MS／MSによる構造解析、各種有機合成法とペルチェ素子搭載の紫外／可視分光光度計を用いた酵素反応の精密解析などの高度技術を駆使して、研究活動を行っています。特に未知化合物の単離・構造決定および有機合成に関しては、高い関心を持っています。また研究に熱中する学生諸君は当分野の至宝であり、実際に分子を生み出す原動力となっています。

今後の展開

多様な環境が生物活性分子創製の鍵

地表に降り注ぐ紫外線の量はオゾン層の減少などにより、増加傾向にあります。また地球の温暖化に伴って、農業生産を脅かす病害虫の被害地域は拡大しています。さらに日本社会は健康に対する不安が付きまとう超高齢社会へと突入しました。このように今後、人類は極限的な条件下での生活を余儀なくされるでしょう。

私たちは多様な環境から生まれた天然有機化合物のライブラリーこそが、これらの諸問題を解決し、人類が未来を切り開くための鍵であると考えています。そこで天然から分子を見い出し、ライブラリーの扉を開く天然物化学と有用分子への変換を可能にする有機合成化学の知識を結集し、生物活性分子の創製を目指しています。

具体的に当分野の技術は、農薬、化粧品および医薬品の新規素材の開発に応用できます。共同研究や社会人学生の受け入れにより、積極的な産学連携活動を行いたいと考えています。