

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H02271

研究課題名(和文)環境にやさしい付着阻害剤の開発を指向した天然物誘導体合成と付着阻害メカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidation study of antifouling mechanism with natural product derivatives for development of green antifoulant

研究代表者

梅澤 大樹(Umezawa, Taiki)

北海道大学・地球環境科学研究所・准教授

研究者番号：20503618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：人類の活動にとって海洋の利用は不可欠であるが、船や発電所の海水導入管などで利用すると、フジツボをはじめとした生物が付着する。付着すると、燃費悪化や詰まりなどを引き起こし、莫大な経済損失を引き起こしている。生物付着を防止するために、現在は重金属を含む化合物が用いられているが、その毒性が指摘されている。本研究では、アメフラシなどの海洋生物が有する付着防御化合物の機構を明らかにすることで、この課題解決を試みている。研究成果として、化合物の合成経路を確立するとともに、機構解明のための化合物も合成できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

付着生物による経済損失(清掃費用、メンテナンス作業のため装置停止など)は、日本だけでなく世界的な課題である一方、既存の付着阻害剤は海洋環境の持続可能性を脅かすと指摘されている。本研究では、強力な付着阻害活性とごく低毒性を併せ持つ化合物を対象としている。付着生物に対する分子生物学的研究は発展途上であり、本分野への貢献につながる。また、本研究によって得られる成果は、安価な低毒性付着阻害化合物の開発へとつなげていけるので、海洋環境の保全への展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Utilization of marine is essential for human activities. The utilizations through ship or cooling pipe for power plant result settlement by organisms to induce waste costs through excess use of oil or clogging pipes. To prevent the settlement, although compounds including heavy metals are used, they are pointed to be toxic against marine organism and environmental. In this study, it was envisioned that natural marine products as defense system of marine livings against the fouling organisms can be used for a green and potent antifouling material through revealing the mechanism of the antifouling system by these compounds.

研究分野：有機合成化学

キーワード：付着生物 天然有機化合物 付着阻害 メカニズム解明 プローブ合成 構造活性相関

1. 研究開始当初の背景

現在、化学物質による海洋環境汚染が深刻であり、生態系への影響が懸念されている。汚染原因のひとつに、1960年代から2000年代まで船底塗料として使用された有機スズ化合物が知られている。有機スズ化合物は、フジツボなど付着生物の船舶外板へ付着防止のために開発された。これら生物が船舶に付着すると、最大で40%もの燃費悪化を引き起こす。付着生物の問題は船舶のみならず、海中構築物（発電所の冷却管、漁網など）にも及ぶ。有機スズ化合物は、強い毒性とともに貝類などへの内分泌かく乱作用を示すため、国際海事機関は2008年に有機スズ塗料を排除することを決議した。現在、代替品として銅や亜鉛含有付着阻害剤も使われる。代替品は有機スズ化合物よりも毒性は低いものの、重金属ゆえ毒性が懸念されている。使用禁止を検討している国（オーストラリア、ヨーロッパなど）もあり、付着阻害メカニズムに基づく、環境にやさしい代替品開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、付着阻害天然物として紅藻由来の「オマエザレン」とアメフラシ由来の「ドラスタチン16」に着目した（構造式は後述）。両天然物は共通化学構造がないにもかかわらず、ともに強い付着阻害活性を持つ。両天然物から、自然の防御機能を模倣した環境にやさしい阻害剤の創生を究極の目的とする。これに先立ち、申請者が確立した両化合物の合成経路をもとに、メカニズム解明に有望な蛍光プローブ（生体内で光り、分子の居場所が分かる）やアフィニティプローブ（生体分子と結合する）を合成、利用し、両天然物の標的分子や付着阻害メカニズムを明らかにすることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、①プローブの合成（代表梅澤）、②幼生の付着阻害活性、毒性測定を通じたプローブの生物評価（分担野方）、③プローブを利用した標的分子とメカニズムの解明（分担沖野）を試みた。①と②に関し、合成プローブが付着阻害活性を失う、あるいは毒性を持つと、プローブとして利用できないので、利用可能なプローブを活性評価から見出す。③では、①と②で見出す蛍光プローブで作用する器官を調べた。

(1) オマエザレン

すでに確立した合成経路をもとに、種々の蛍光プローブや誘導化合物を合成した。各種合成品をタテジマフジツボのキプリス幼生に対する付着阻害活性も評価した。

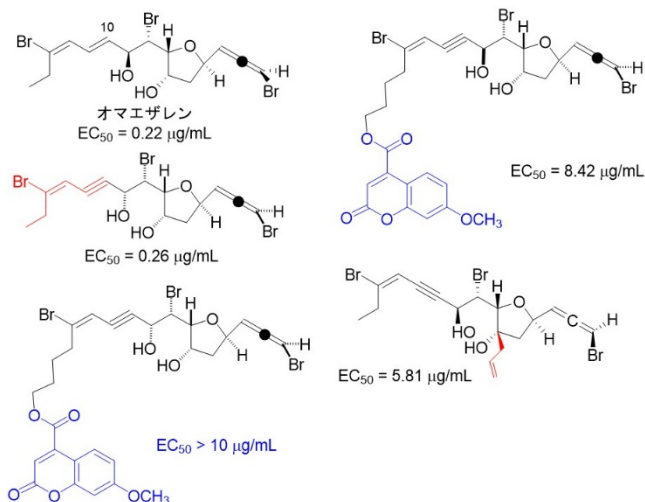
(2) ドラスタチン16

すでに確立した合成経路をもとに、種々の誘導化合物や蛍光プローブを合成した。また、8つのアミノ酸からなるドラスタチン16の部分構造も併せて合成した。各種合成品をタテジマフジツボのキプリス幼生に対する付着阻害活性も評価した。

4. 研究成果

(1) オマエザレンに関する研究成果

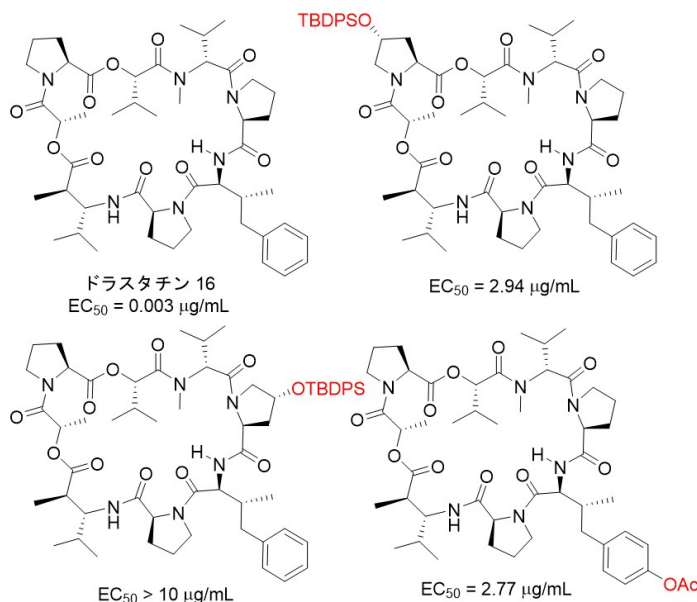
下図には、オマエザレンの構造式ならびに、タテジマフジツボのキプリス幼生に対する付着阻害活性を半数有効濃度(EC_{50})として記載した。（この値は小さいほど強い付着阻害活性であることを示している）合成経路の短縮を可能にする誘導体として、オマエザレンの10位を三重結合へと置き換えた誘導体では、付着阻害活性を損なうことはなかった($EC_{50} = 0.26 \mu\text{g/mL}$)。この知見を足掛かりとして、三重結合誘導体の末端を蛍光官能基で置換した誘導体を2種類合成したものの、付着阻害活性は大幅に低下したために、メカニズム解明研究に供することはできなかった。また、分子の中央部分での官能基修飾を指向して、アリル誘導体も合成したが、こちらも大幅な活性低下を認めた。



(2) ドラスチン 16 に関する研究成果

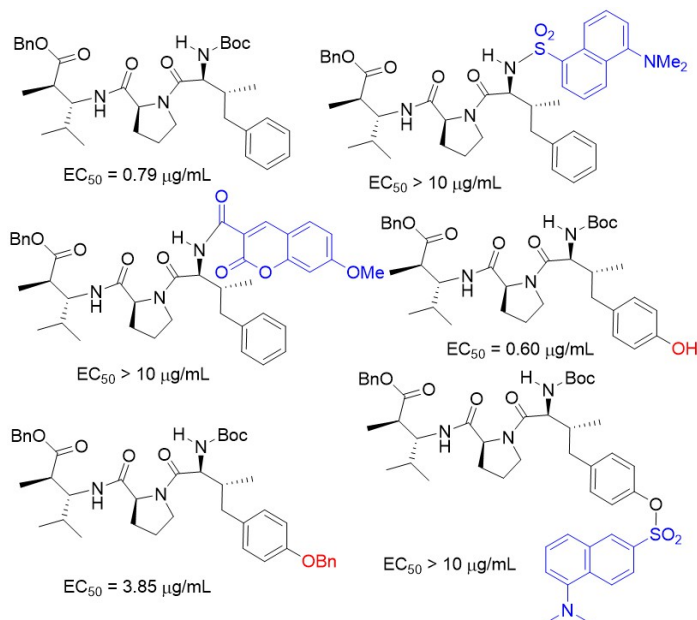
① 全体構造を維持した誘導体について

下図には、ドラスチン 16 の構造式ならびにタテジマフジツボのキブリス幼生に対する EC_{50} を記載した。ドラスチン 16 は極めて強い付着阻害活性と低毒性を有することが大きな特徴である。この全ての構造を維持した誘導体の合成を行った。ドラスチン 16 にいくつか含まれるプロリンの代わりに、市販の 4-ヒドロキシプロリンを用いることで、2 つの誘導体が合成できた。かさ高い置換基を導入しても付着阻害活性が維持されるかを調べるために、シリル系保護基である TBDPS をそのまま用いたが、いずれも 1000 分の一以下の活性が低下した。また、ドラスチン 16 には異常アミノ酸が含まれており、当研究室で合成したうえでドラスチン 16 への適用を試みているが、この合成経路を応用することで、ベンゼン環上への置換基導入に成功した。しかしながら、強い付着阻害活性を維持することはできなかった。



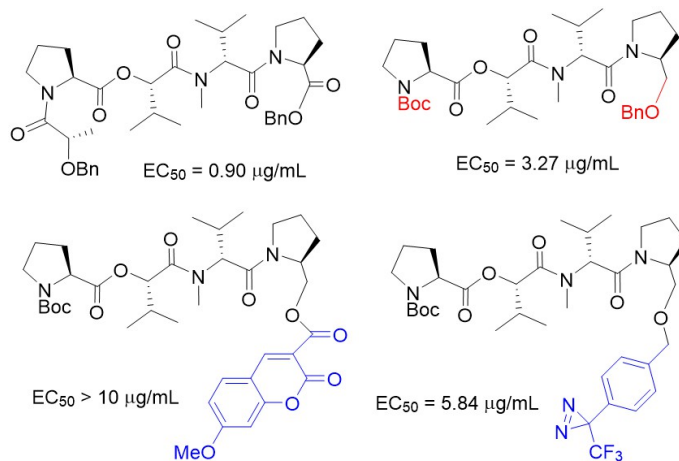
② 下側部分の誘導体について

ドラスチン 16 の全ての構造を合成することは、合成の効率性および量的供給の両面で課題を抱えていたので、より短工程で合成できる下側および上側部分の付着阻害活性を調べることにした。興味深いことに、下側部分の異常アミノ酸を含む 3 つのアミノ酸だけでも若干の低下がともなうものの、付着阻害活性を示した。この知見をもとに、末端アミノ基に 2 種の蛍光官能基を導入したが、いずれも付着阻害活性を失った。また、先に述べたベンゼン環に水酸基を組み込んだ化合物では活性を示したものの、その水酸基に置換基を導入すると活性がほとんどなくなり、よりかさ高い蛍光官能基では付着阻害活性を示さなかった。



③上側部分の誘導体について

下側部分に引き続き、5つのアミノ酸などから構成される上側部分について調査を進めた。上側部分だけでも活性が確認できた。この化合物にはベンジルエステルと乳酸部分が含まれるが、これらをそれぞれ合成が容易なベンジルエーテルと Boc 保護基へと置き換えると活性が低下した。さらに、このベンジルエーテルを蛍光官能基や光反応性官能基へと導いたものの、これらも活性を失い分子プローブとして用いることはできなかった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Taiki Umezawa, Nakaba Mizutani, Koichi Matsuo, Yuugo Tokunaga, Fuyuhiko Matsuda, Tatsuo Nehira	4. 巻 26
2. 論文標題 Assignment of Absolute Configuration of Bromoallenes by Vacuum-Ultraviolet Circular Dichroism (VUVCD)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26051296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Taiki Umezawa, Masayuki Shibata, Ryutaro Tamagawa, Fuyuhiko Matsuda	4. 巻 21
2. 論文標題 Neighboring Effect of Intramolecular Chlorine Atoms on Epoxide Opening Reaction by Chloride Anions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7731-7735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Umezawa Taiki	4. 巻 76
2. 論文標題 Total Synthesis of Omaezallene toward Structure Determination	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 426 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.76.426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Umezawa Taiki, Matsuda Fuyuhiko	4. 巻 35
2. 論文標題 A study on synthesis of antifouling natural products and their derivatives	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sessile Organisms	6. 最初と最後の頁 35 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4282/sosj.35.35	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umezawa Taiki, Prakoso Nurcahyo Iman, Kannaka Miho, Nogata Yasuyuki, Yoshimura Erina, Okino Tatsufumi, Matsuda Fuyuhiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Synthesis and Structure?Activity Relationship of Omaezallene Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry & Biodiversity	6. 最初と最後の頁 1800451 ~ 1800451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbdv.201800451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 CasaIme Loida O., Katayama Keisuke, Hayakawa Yoshiaki, Nakamura Kensuke, Yamauchi Arisa, Nogata Yasuyuki, Yoshimura Erina, Matsuda Fuyuhiko, Umezawa Taiki	4. 巻 20
2. 論文標題 Effective Synthesis and Antifouling Activity of Dolastatin 16 Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Marine Drugs	6. 最初と最後の頁 124 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/md20020124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 片山佳祐・松田冬彦・梅澤大樹
2. 発表標題 ドラスタチン16誘導体の合成研究
3. 学会等名 第32回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅澤大樹
2. 発表標題 付着生物が忌避する有機化合物の合成研究
3. 学会等名 日本鉄鋼協会 評価・分析・解析部会「化学的または生物学的処理によるスラグの機能変化とその評価・分析フォーラム」講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩谷怜生・梅澤大樹・松田冬彦
2. 発表標題 オマエザレン誘導体の合成研究
3. 学会等名 日本化学会北海道支部2019年夏季研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiki Umezawa
2. 発表標題 Total Synthesis and Structure-Activity Relationship of Omaezallene
3. 学会等名 26th International symposium: Synthesis in organic chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅澤大樹
2. 発表標題 海洋構造物の付着生物除去用化学物質の開発
3. 学会等名 笹川科学研究助成研究成果発表会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水谷央・梅澤大樹・松田冬彦
2. 発表標題 オマエザレン誘導体の合成研究
3. 学会等名 第30回記念 万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川嘉樹・山内有紗・梅澤大樹・松田冬彦
2. 発表標題 Dolastatin 16誘導体の合成研究
3. 学会等名 北海道支部2018年夏季研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水谷央・梅澤大樹・松田冬彦
2. 発表標題 オマエザレン鏡像体の合成研究
3. 学会等名 北海道支部2018年夏季研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早川嘉樹・中村謙介・Loida O. Casalme・梅澤大樹・松田冬彦
2. 発表標題 Dolastatin 16誘導体の合成研究
3. 学会等名 第60回 天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅澤大樹
2. 発表標題 Total Synthesis of Antifouling Natural Products toward Development of Molecular Probe
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi (ICPAC Langkawi) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野方 靖行 (Nogata Yasuyuki) (10371535)	一般財団法人電力中央研究所・環境科学研究所・上席研究員 (82641)	
研究分担者	沖野 龍文 (Okino Tatsufumi) (30280910)	北海道大学・地球環境科学研究院・教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------