

房総半島に生育する紅藻ソゾ属の化学的多様性

鈴木 稔¹⁾・菊地則雄²⁾

千葉県立中央博物館分館海の博物館

〒299-5242 千葉県勝浦市吉尾123

¹⁾千葉県立中央博物館 共同研究員

²⁾E-mail: kikuchin@chiba-muse.or.jp

要旨 千葉県勝浦市周辺に生育する紅藻ソゾ属 4 種を含む 7 種のソゾ類の化学成分を分析した。モツレソゾは、既知化合物 1, 2, 3 を含有していた。マギレソゾからは新含ハロゲン化合物の Katsuurallene (4) が分離された。一方、ニッポンソゾからは新含臭素化合物の Katsuurenyne A (5) と Katsuurenyne B (6) 及び既知化合物 7 と 8 が分離された。ミツデソゾは、この種を特徴づける既知化合物 9, 10, 11 を含有していた。本総説では、これらの結果も含めて房総半島に生育しているソゾ属藻類の二次代謝産物の化学構造の多様性について概観した。また、ソゾ属藻類の二次代謝産物の生物活性や薬理活性についても記述した。

キーワード：千葉県，房総半島，勝浦市，海藻，紅藻，ソゾ属，二次代謝産物，ケモタクソノミー，生物活性，薬理活性

紅藻イギス目フジマツモ科のソゾ類は、もともと *Laurencia* 1 属とされていた分類群であるが、現在では形態学的及び分子系統学的な特徴を基に 8 属に分けられている (Collado-Videses *et al.*, 2018)。日本からは、そのうちソゾ属 *Laurencia*、カタソゾ属 *Chondrophyucus*、タカサゴソゾ属 *Palisada*、ハリガネソゾ属 *Ohelopapa* の 4 属が確認され、実体不明とされるセイロンソゾ *Chondrophyucus ceylanica* (鈴木, 2020) を除くと、計 26 種が確認されている (吉田ほか, 2015; 鈴木, 2020)。ソゾ属は世界中の暖海域に広く生育し、現在 139 種が知られており (Guiry and Guiry, 2020)、日本では北海道から本州、四国、九州、沖縄まで全国に広く分布している。

ソゾ類の重要な分類形質の一つに、サクランボ状の細胞内構造であるサクランボ小体 *corps en cerise* の有無がある。サクランボ小体はこれまでソゾ属のみで確認されており (Masuda *et al.* 1997b; Nam, 2006)、最外皮層細胞と毛状枝細胞に限って存在する (Young *et al.*, 1980)。サクランボ小体を持つ種は、臭素や塩素あるいはヨウ素原子を分子内に有する多様な含ハロゲン二次代謝産物を生産することでも知られている。サクランボ小体が存在する部位は、含ハロゲン化合物の生成か貯蔵、あるいはその両方に関わっていることが示唆されている (Young *et al.*, 1980)。

1965 年に入江ほかによりウラソゾ *Laurencia nipponica* から含臭素化合物ローレンシン Laurencin が発見され (Irie *et al.*, 1965)、これが契機となって世界各地でソゾ属藻類

の成分分析が行われてきた。これまでに 20 種の未同定種あるいは未記載種を含む約 80 種のソゾ属藻類の成分分析が行われ、770 超の含ハロゲン化合物が発見されて構造決定が行われており (Wang *et al.*, 2013; Harizani *et al.*, 2016; Suzuki, 2020)、現在でも新種のソゾ属藻類の発見とともに新規ハロゲン化合物の分離が続いている (Dziwormu *et al.*, 2017; Koutsaviti *et al.*, 2019)。日本産のソゾ属藻類についても 6 種の未同定種あるいは未記載種を含む 21 種の成分分析が行われている (Suzuki and Vairappan, 2005; Suzuki *et al.*, 2005; Umezawa *et al.*, 2014)。

ソゾ属藻類は形態学的分類が困難な分類群として知られているが、それらが含有するハロゲン化合物の生成は、フィールドや培養条件によらず一定であり (Howard *et al.*, 1980; Masuda *et al.*, 1997a)、さらに、これらの生成は遺伝的に厳密に制御されていることが示されているので、ソゾ属藻類が含有するハロゲン化合物の同定は、その種分類にも寄与する (Masuda *et al.*, 1997a)。一方、例えばウラソゾでは、形態的な相違がみられない地域個体群が日本各地に生育しており、地域個体群ごとに異なる二次代謝産物を生成し、これらの地域個体群の間に生殖隔離が存在しない。これらの地域個体群はケミカルレース Chemical race と呼ばれている。ウラソゾのケミカルレースとして、現在のところ 8 つの地域個体群が知られている (Masuda *et al.*, 1997a; Abe *et al.*, 1999)。このため、ソゾ属藻類では含ハロゲン化合物を調べることにより、種内分類群の判別ができる可能性が高い。

千葉県産のソゾ類については、宮田ほか (2002) の千葉県産大型海産藻類目録に、キクソゾ *Laurencia composita*, アカソゾ (キブリソゾの和名で) *L. dendroidea*, *L. distichophylla*, ニッポンソゾ *L. japonensis*, ウラソゾ *L. nipponica*, ミツデソゾ *L. okamurae*, ハネソゾ *L. pinnata* の 7 種と以前はソゾ属に分類されていたコブソゾ *Chondrophyucus undulatus* (*Laurencia undulata* として), クロソゾ *Palisada intermedia* (*Laurencia intermedia* として), パピラソゾ *P. perforata* (*Laurencia papillosa* として) の 3 種の計 10 種が記録されている。このうち、*L. distichophylla* は、ニュージーランドやオーストラリアに生育する種で、Yendo (1916) によって千葉県と神奈川県に産することが報告され、Yamada (1931) にも取り上げられているが、その後の日本産のソゾ類に関するモノグラフ等では全く取り上げられて来なかった。日本産の標本を本種と同定するためには、今後、Yendo (1916) で示されている標本の精査が必要である。また、ウラソゾの分布は対馬暖流とその支流に沿った海域と考えられており (阿部, 2006), 千葉県内での記録については再検討が必要と考えられる。それ以外に、宮田ほか (2002) に未掲載の種としてマギレソゾ *Laurencia saitoi* の生育が確認されており (Ohba *et al.*, 1988; Konno *et al.*, 1988; 菊地, 2011a, 2011b), さらに Abe *et al.* (2006) によるソゾ類の分子系統学的解析の予報で、用いた材料として千葉県勝浦産のカタソゾ *Chondrophyucus cartilagineus* の記載がある。

これまで、房総半島産のソゾ属藻類の二次代謝産物については、唯一館山市布良で採集されたキクソゾで調べられていたのみであった (Masuda *et al.*, 1996)。そこで、我々は、2016 年 4 月～2018 年 6 月に勝浦市吉尾及び 2018 年 6 月に勝浦市串浜においてキクソゾ以外の以下のソゾ類を採集し、二次代謝産物の組成を明らかにした。モツレソゾ *L. intricata* (図 1A), マギレソゾ *L. saitoi* (図 1B), ニッポンソゾ *L. japonensis* (図 1C), ミツデソゾ *L. okamurae* (図 1D) の 4 種はサクランボ小体を持ち、コブソゾ *C. undulatus* (図 1E), クロソゾ *P. intermedia* (図 1F), パピラソゾ *P. perforata* (図 1G) の 3 種は、サクランボ小体を持たない。成分分析を行った藻体の証拠標本は、千葉県立中央博物館分館海の博物館ハーバリウム (CMNH) に収蔵されている。

成分分析の結果、マギレソゾから 1 種の新含ハロゲン化合物を、またニッポンソゾから 2 種の新含ハロゲン化合物を発見してそれぞれ構造を決定した。それらの成果の一部は国際誌に発表した (Ishii *et al.*, 2020)。本総説では、それらの成分分析の結果をまとめて報告するとともに、房総半島に生育しているソゾ属藻類の二次代謝産物の化学構造の多様性について概観したほか、ソゾ属藻類由来の二次代謝産物の生物活性や薬理活性についても記述した。

房総半島産ソゾ類の化学成分

モツレソゾ：勝浦市吉尾産のモツレソゾからは、図 2 に示した Zagashimallene (1) (アセトゲニン), Intricatetraol (2)

(トリテルペン) および Cyclocolorone (3) (セスキテルペン) が見つかった。それらの構造式は、スペクトルデータを文献値と比べて決定した。Zagashimallene は、最初に三重県座賀島で採集したミツデソゾの成分として報告されていた (Suzuki and Kurosawa, 1985)。特異な対称構造を有する Intricatetraol (2) は、北海道産 (小樽忍路湾, 美国町, 寿都町) のモツレソゾからも分離されている (Suzuki *et al.*, 1993b)。Cyclocolorone (3) は、軟体サンゴ *Nephtea* sp. (Rao *et al.*, 2004), 蘚苔類 *Plagiochila acanthophylla* subsp. *japonica* (Matsuo *et al.*, 1974), 常緑高木であるタイサンボク *Magnolia grandiflora* (Jacyno *et al.*, 1991) などの成分として報告されていたが、海藻からは初めての報告である。

Zagashimallene (1) は、東京都三宅島で採集したソゾ属の一種からも主成分として分離されている (Suzuki *et al.*, 2005)。その報告で材料として用いられた藻体は、勝浦市吉尾産のモツレソゾと同じように匍匐型 (マット状) で、最外皮層細胞に 2~4 個のサクランボ小体を有していた。この種に関する増田道夫・北海道大学名誉教授からの私信 (2002 年 9 月 9 日) では、外部形態はモツレソゾに似ているものの、確実な判断ができないので、「ソゾ属の一種」として記述しておくべきとされていた。また、静岡県御前崎で採集したソゾ属の一種からも化合物 1 と 2 が見つかった (Umezawa *et al.*, 2014)。三宅島や御前崎の藻体は、形態的に今回実験に用いた勝浦市吉尾産モツレソゾと酷似しているため、モツレソゾと考えられる。北海道美国 (アセトゲニンの Okamurallene を含有) (Suzuki, M. *et al.*, 1989, 1991, 1993b), 佐賀県唐津市鎮西町波戸岬 (Okamurallene を含有) (Masuda *et al.*, 2002), 長崎県大村市大村湾時津 (Okamurallene を含有) (Masuda *et al.*, 2002), 沖縄県糸満市米須 (アセトゲニンの Itomanallene A と Itomanallene B を含有) (Suzuki *et al.*, 2002) で採集したモツレソゾには、何種類かのケミカルレースの存在が示唆されていた。勝浦市吉尾産モツレソゾは、新ケミカルレースと思われる。成果の一部は、Rec. Nat. Prod. に発表した (Ishii *et al.*, 2019)。

マギレソゾ：勝浦市吉尾産のマギレソゾからは、臭素原子 2 個と塩素原子 2 個を含有する新アセトゲニンの Katsuurallene (分子式 $C_{15}H_{20}Br_2Cl_2O_2$) が見つかった。その構造式は、種々のスペクトル解析に基づいて図 3 の 4 式と決定した。勝浦市串浜で採集したマギレソゾも Katsuurallene を含有していた。

一方、北海道寿都で採集したマギレソゾはジテルペン類 (Kurata *et al.*, 1998) やトリテルペン類を生産していた。また、北海道天売島のマギレソゾもジテルペン類 (Suzuki, T. *et al.*, 1989; Takeda *et al.*, 1990a, 1990b) やトリテルペン類 (Suzuki *et al.*, 1985, 1987) を生産していて、北海道産のマギレソゾからは、アセトゲニンが見つからない。天売島のマギレソゾは、当初 *L. obtusa* として報告されていた (Masuda and Abe, 1993)。このように勝浦産と北海道産のマギレソゾの二次代謝産物にはかなりの違いが見られる上に、両者の外部形態はかなり異なるように見え、両者の種としての同一性には検討の余地があると考えられ

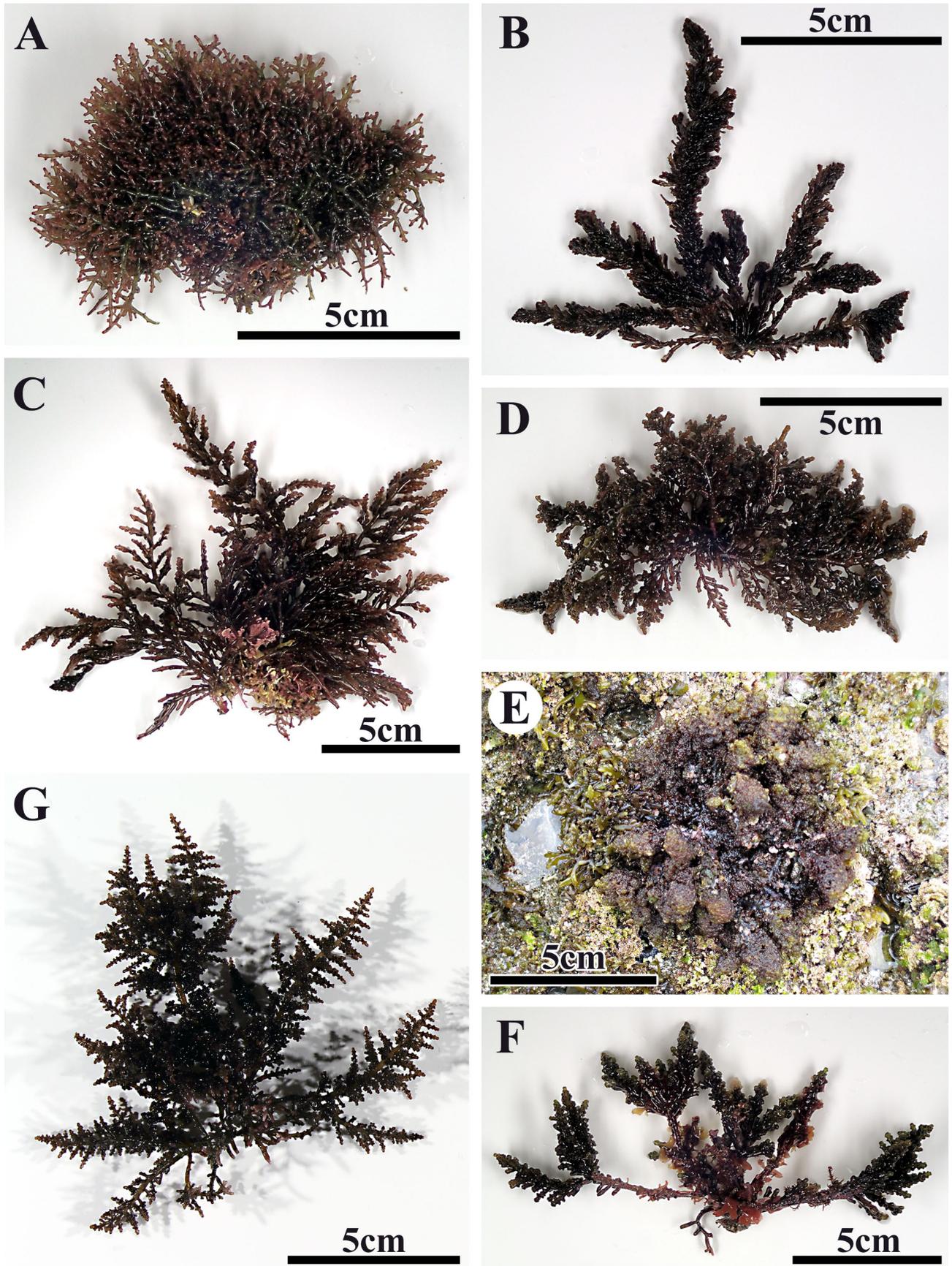


図 1. 千葉県勝浦市沿岸で採集されたソゾ類.

勝浦市吉尾産：A. モツレソゾ *Laurencia intricata*. B. マギレソゾ *L. saitoi*. C. ニッポンソゾ *L. japonensis*. D. ミツデソゾ *L. okamurae*. E. コブソゾ *Chondrophyucus undulatus*. F. クロソゾ *Palisada intermedia*. 勝浦市串浜産：G. パピラソゾ *P. perforata*.

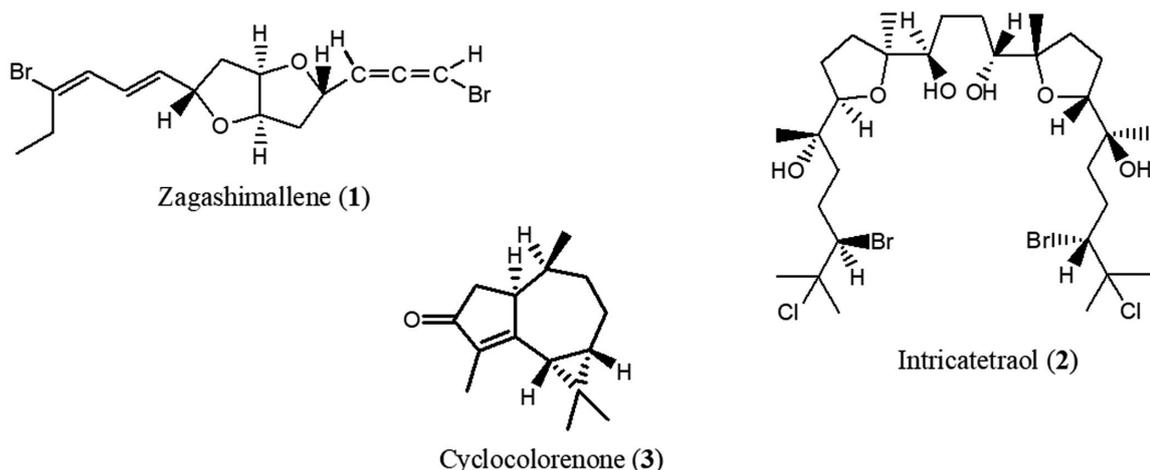


図 2. 勝浦市吉尾産モツデソゾ *Laurencia intricata* の二次代謝産物.

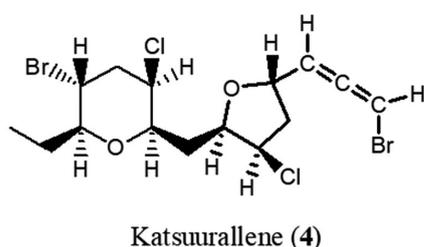


図 3. 勝浦市吉尾産マギレソゾ *Laurencia saitoi* の二次代謝産物.

る。両者の形態等の詳細な比較は行っていないが、今後、各地のマギレソゾの詳細な比較研究が必要と思われる。ニッポンソゾ：ニッポンソゾは、北海道と沖縄を除く日本各地に広く分布している。勝浦市吉尾で採集したニッポンソゾからは、新含臭素アセトゲニンの Katsuurenyne A (分子式 $C_{15}H_{18}Br_2O_2$) と Katsuurenyne B (分子式 $C_{15}H_{17}Br_3O_2$) を分離して、それらの構造式は、種々のスペクトルを解析してそれぞれ 5 式と 6 式 (図 4) と決定した。さらに、既知化合物の 2, 10-Dibromo-3-chloro- α -chamigrene (7) (セスキテルペン) と Aplysiadiol (8) (ジテルペン) も分離した。化合物 7 と 8 は、スペクトルデータを文献値と比べて同定した。これらの成果は、Nat. Prod. Res. に発表した (Ishii *et al.*, 2020)。

化合物 7 はウラボソなど他のソゾからも見つかっている (Suzuki *et al.*, 1979)。Aplysiadiol (8) は、最初にアメフラシ *Aplysia kurodai* の中腸腺から分離された (Ojika *et al.*, 1990) が、その後、各地のニッポンソゾからも発見されてソゾ起源であることが示された。今までに、三重県鳥羽神島 (アセトゲニンの Laurenyne-A と Laurenyne-B を含有) (Suzuki *et al.*, 1993a; Takahashi *et al.*, 1998), 兵庫県豊岡 (アセトゲニンの Japonenyne-A と Japonenyne-B を含有) (Takahashi *et al.*, 1998, 1999), 鳥取県岩美 (Japonenyne-B を含有) (Takahashi *et al.*, 1998, 1999), 山口県日置 (Japonenyne-A を含有) (Takahashi *et al.*, 1998, 1999), 佐賀県鎮西 (Japonenyne-A と Japonenyne-C を含有) (Takahashi *et al.*, 1998, 1999) のニッポンソゾの化学成分が調べられており、化合物 7 と 8 を共通に含有していた。これ

らの結果から何種類かのケミカルレースの存在が示唆されていた。勝浦市吉尾産ニッポンソゾは、新たに見つかったケミカルレースと推察される。

ミツデソゾ：勝浦市吉尾には、形状的に 2 つのタイプ、すなわち直立型と匍匐型 (マット状) のミツデソゾが生育していた。二次代謝産物は両者ともに同じで、ミツデソゾの典型的な成分であるシクロローラン型セスキテルペンの Laurinterol (9), Isolaurinterol (10) および Debromolaurinterol (11) であった (図 5)。それらの構造式は、スペクトルデータを文献値と比べて決定した。勝浦市串浜で採集したミツデソゾの主成分もまた Laurinterol (9) であった。

Laurinterol (9) は、最初、北海道小樽市忍路湾で採集したクロソゾの成分として発表された (Irie *et al.*, 1966, 1970)。しかし、その後成分分析に使った抽出済み藻体を再鑑定した結果、ミツデソゾ、クロソゾおよびマルソゾ *Palisada capituliformis* の混合物であったことが判明した。このため、忍路湾で新たにミツデソゾ、クロソゾとマルソゾを採集しそれぞれ成分分析を行ったところ、ミツデソゾからは Laurinterol (9) が得られたが、クロソゾとマルソゾからは含ハロン化合物が得られなかった (Suzuki and Kurosawa, 1979)。

ミツデソゾの化学成分は、ウラボソに次ぐ多くのサンプルで研究されている；北海道 (小樽忍路湾, 美国, 神威岬, 江差, 茂辺地), 青森県 (茂浦), 新潟県 (能生), 福井県 (高浜), 三重県 (志摩半島 (御座, 岩井崎, 矢摺浜), 英虞湾 (座賀島)), 愛媛県 (伯方島), 高知県 (沖ノ島) (Irie *et al.*, 1966, 1969, 1970; Suzuki and Kurosawa, 1978, 1979, 1985)。今のところ、日本産のミツデソゾでは、ケミカルレースは見つかっていない。

三重県志摩半島岩井崎で採集したミツデソゾの主成分は、カミグラン型セスキテルペンの Prepacifenol epoxide (12), Pacifenol (13) および Johnstonol (14) (図 6)、Laurinterol (9) は微量成分であった (Suzuki and Kurosawa, 1985)。そこで、成分分析に使った抽出済み藻体を再鑑定したところ、少量のミツデソゾと大量のキクソゾの混合物であることが判明し (Masuda *et al.*, 1996)、ミツデソゾの成分として発表

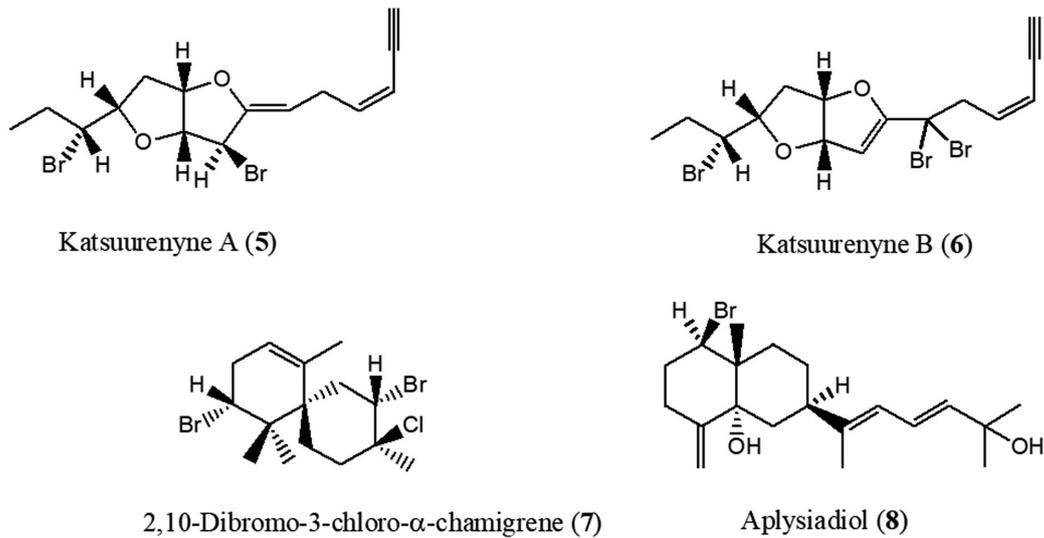


図 4. 勝浦市吉尾産ニッポンソゾ *Laurencia japonensis* の二次代謝産物.

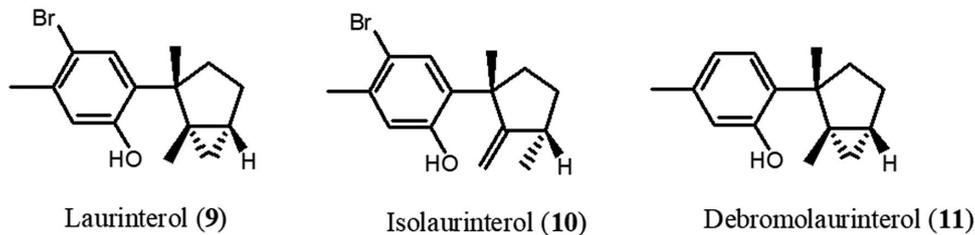


図 5. 勝浦市吉尾産ミツデソゾ *Laurencia okamurae* の二次代謝産物.

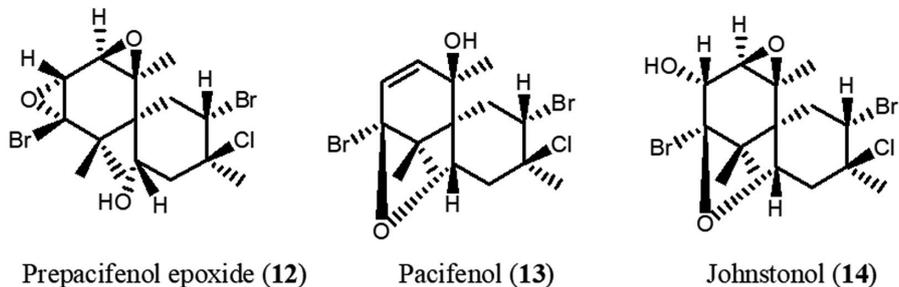


図 6. 館山市布良産キクソゾ *Laurencia composita* の二次代謝産物.

された 12, 13, 14 は、キクソゾ由来であることが明らかとなった。ミツデソゾとキクソゾは、形態が似ていることからしばしば混同されていた (Masuda *et al.*, 1996)。成分分析が行われた三重県志摩半島矢摺浜 (Ojika *et al.*, 1982) や三重県英虞湾座賀島 (Suzuki and Kurosawa, 1985) のサンプルも、その含有成分組成からミツデソゾとキクソゾの混合物であることが示唆された (Masuda *et al.*, 1996)。

キクソゾ：房総半島産のソゾ属藻類でこれまでに唯一成分分析が行われていたのは、館山市布良で採集されたキクソゾで、その代謝産物は、図 6 に示すようなカミグラン型セスキテルペンの Prepacifenol epoxide (12)、Pacifenol (13) および Johnstonol (14) であり、兵庫県淡路や長崎県松浦のキクソゾもこれらのカミグラン型セスキテルペンを生産していた (Masuda *et al.*, 1996)。また、鹿児島県種子島西之表のキクソゾも同様の化合物を含有していた (Masuda *et al.*, 2002)。このように、キクソゾの二次代謝産

物は、高度に酸素化されたカミグラン型セスキテルペン類という特徴がある。日本産のキクソゾでは、今のところケミカルレースは見つかっていない。

コブソゾ・クロソゾ・パピラソゾ：サクランボ小体を持たないこれらの勝浦産のソゾ類は、予想通り含ハロゲン化合物を生産せず、脂肪酸のエステルのみが分離された。

勝浦産ソゾ属藻類から分離された化合物の生物活性試験

勝浦産のソゾから分離された化合物に対して、ブラインシュリンブ毒性試験、コクゾウムシ忌避試験、シロイヌナズナ生育阻害試験、抗菌活性試験および抗酸化試験を行った。このうち、注目すべき結果が得られたのはコクゾウムシ忌避試験のみで、ミツデソゾから得られた Laurinterol (9) やモツレソゾから得られた Cyclocolorenone (3) が、イネ科穀物の害虫であるコクゾウムシ *Sitophilus zeamais* に対して忌避作用を示した。特に、Cyclocolorenone (3) は、標準の

殺虫性物質ピレトリン Pyrethrin と同程度の強い活性を発現した (Ishii *et al.*, 2017, 2019)。

ソゾ属藻類が生産する二次代謝産物の生物活性

海洋生物が生産する二次代謝産物は、多種多様な化学構造を有しかつ多彩な生物活性を発現することから、海洋生態系では、食物連鎖だけでなく化学物質を介して様々な生物種間関係が成り立っていることが明らかとなってきた (鈴木・沖野, 2002)。ソゾ属藻類が生産し貯蔵している二次代謝産物が生態系でどのような役割を演じているのかはよくわかっていないが、いくつかの例が明らかにされている。

摂食阻害作用：大型海藻群落 (藻場) が消失する磯焼け現象の発生要因は様々で、高海水温や貧栄養などの海況の変化、生活排水や産業排水による富栄養化、ウニや魚類などの植食動物による摂食圧の増大など、これらの要因が単独であるいは複合して働いていると考えられている (藤田, 2002)。北海道大学忍路臨海実験所のある小樽市忍路湾の紅藻無節サンゴモ類が優占群落を形成している磯焼け地帯には、キタムラサキウニ *Mesocentrotus nudus* が多数生息する。その海底には、あたかもウニと共存しているかのようにマギレソゾが生育している。無節サンゴモ類とマギレソゾ以外の海藻は見当たらない。それは、上記のように植食動物のウニが他の海藻を食べてしまったためと考えられる。なぜウニとソゾが共存しているのか。ウニをブレンダーにかけアセトンで抽出した抽出物にはソゾ由来の化合物が含有されていなかったことから、ウニはソゾを摂食しない可能性が示唆された。蔵田らは、マギレソゾが生産している含臭素ジテルペン類がウニ稚仔やアワビ稚貝に対して摂食阻害作用を示すことを明らかにした (Kurata *et al.*, 1998)。すなわち、ソゾ属藻類が植食動物に食べられ難いのは、含ハロゲン化合物が防御物質として作用しているためと考えられる。

一方、植食動物の中でもアメフラシ類はソゾにとって天敵である。小樽市忍路湾で8月に採集したアメフラシ *Aplysia kurodai* の胃の未消化海藻を調べたところ、オキツノリ、ユナ、ピリヒバ、ハネモ、アナアオサなどの海藻とともに、ミツデソゾやモツレソゾなどのソゾ属藻類が見つかり、中腸腺の内容物を抽出して分析してみると、ミツデソゾ由来の Laurinterol (9) と Debromolaurinterol (11)、モツレソゾ由来の含臭素アセトゲニン (Okamurallene)、ウラソゾ由来の含臭素アセトゲニン (Laurencin) などが分離された (Suzuki and Vairappan, 2005)。忍路湾でのフィールド観察では、ウラソゾは通常8月には枯れて消失するので、それ以前に摂食されていたと推測される。アメフラシは、中腸腺やマントル (外套膜) にソゾ由来の含ハロゲン化合物を貯蔵して防御物質として利用していると推測されている (Manzo *et al.*, 2005, 2007)。ちなみに、アメフラシが分泌する紫色の粘液には含ハロゲン化合物は含まれていない (Suzuki and Vairappan, 2005)。

付着阻害作用：海洋の付着海洋生物は、船底、漁網、発電所の冷却用海水取水口などに大量に付着して人間の活

動に大きな影響を及ぼしている (磯, 1996)。長い間防汚剤として使用されてきた有機スズ化合物は、海洋動物に対する内分泌攪乱作用など環境汚染が問題となって国際条約で使用が禁止となり、現在はそれに代わって銅や亜鉛の化合物が利用されているが、スズ化合物と同じように海洋環境への影響が懸念されている。それ故、これら有機金属化合物に代わる防汚剤として海洋環境に負荷をかけない天然物のスクリーニングが行われている (Petitbois・沖野, 2017; 北野, 2019)。ソゾ由来の含ハロゲン代謝産物も候補の一つで、沖野らは、ソゾ属藻類に含有される化合物がフジツボの着生を阻害する一方で極めて高濃度でも毒性を示さないことを報告し、ソゾ由来代謝産物のタテジマフジツボ *Amphibalanus amphitrite* のキブリス幼生に対する付着抑制効果を報告している (Umezawa *et al.*, 2014, 2019; Oguri *et al.*, 2017)。

化学防御作用：マレーシア産アカソゾが含有しているカミグラン型セスキテルペンの Elatol や Iso-obtusol は、海藻群落から単離された海洋細菌に対して抗菌作用を示した (Vairappan *et al.*, 2001a)。また、沖縄産ミナミソゾ *L. nidifica* から単離された Laurinterol (9) と Isolaurinterol (10) は、数種の海洋細菌に対して低濃度で抗菌活性を示した (Vairappan *et al.*, 2001b)。これらの事実は、ソゾ属藻類が含有しているある種の含ハロゲン化合物が外部からの微生物の侵入に対するバリエードとして機能していることを示唆している。

ソゾ属藻類が生産する二次代謝産物の薬理活性

細胞毒性作用：ソゾ属藻類が生産するスクアレン由来のトリテルペン類は、各種がん細胞に対して多彩な薬理活性を示した。マウス白血球細胞 (P388細胞) やヒト結腸腺がん細胞 (HT29細胞) などのがん細胞に対して細胞毒性を示し (Fernández *et al.*, 1998)、また、白血球細胞 (Matsuzawa *et al.*, 1999) や乳がん細胞 (Pec *et al.*, 2003) に対してアポトーシスを誘導した。北海道産マギレソゾから得られたトリテルペン類は、P388細胞に対して強い細胞毒性を示した (Suzuki *et al.*, 1985, 1987)。一方、マギレソゾ由来のジテルペン類は、P388細胞や Hela 細胞 (ヒト子宮頸がん細胞) に対してトリテルペンほどではないが強い細胞毒性を示した (Takeda *et al.*, 1990a, 1990b)。

抗菌作用：ミツデソゾが生産する含臭素セスキテルペン類の Laurinterol (9) や Isolaurinterol (10) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*; VRE)、ペニシリン耐性肺炎レンサ球菌 (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) などの多剤耐性菌に対して低濃度で強い抗菌作用を示した (Vairappan *et al.*, 2004)。

2019年暮れの朝日新聞 (2019年12月6日) に、“耐性菌で死亡年間8000人以上”の見出しで、抗菌薬 (抗生物質) が効かない薬剤耐性菌により、国内で年間8千人以上が亡くなっていることを国立国際医療研究センター一病のグループが公表したとの記事が掲載されていた。こ

れによると、ペニシリン系など様々な抗菌薬が効かないメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) での推計死者数は4千人超とのことである。

抗菌薬の研究開発が停滞しているのは、新薬の開発には多くの年月と莫大な費用がかかるために製薬会社の多くが抗菌薬の開発から撤退しているからである。新薬開発は、天然物や化学合成によって得られた化合物に対して種々のスクリーニング試験を行って、「薬の候補」を“ふるいに掛ける”段階で多くの年月が必要になる。多剤耐性菌に対して低濃度で強い抗菌作用を示した Laurinterol (9) は、“ふるいに掛ける”段階をスキップすることができるので、「抗菌薬の候補」として有望と考えられる。

おわりに

1965年北海道大学理学部化学科の入江遠名誉教授の研究室から発表されたウラソゾの成分の含臭素化合物 Laurencin の発見は、その特異な分子構造から多くの天然物研究者の注目を集めた。ソゾが世界各地に分布していることも相まって、ソゾ属藻類を研究対象とした新規含ハロゲン代謝産物の分離と構造決定が相次いだ。米国スクリプス海洋研究所の Fenical 教授は、カリフォルニア湾 (メキシコ) で新種のソゾ属藻類を発見し、その学名を *Laurencia irieii* と命名した (Howard and Fenical, 1978)。生物学者ではなく化学者の名前が学名に刻まれるのは極めて稀な例である。ソゾ属藻類の研究は、北海道大学総合博物館二階の常設展示会場「海洋—海を科学する—」に「海洋天然物化学と生物分類学とのコラボレーション」と題して展示されている。入江名誉教授に始まるソゾ属藻類の研究は、現在も弟子を経て孫弟子に受け継がれ、静岡県、広島県、和歌山県、沖縄県などに産するソゾの成分研究が行われている。また、マレーシアでは孫弟子の一人であるマレーシアサバ大学熱帯生物学・保全研究所の Vairappan 教授によってボルネオ島サバ州のソゾを材料に20年以上研究が続いている。

そのような中で、房総半島産のソゾ属藻類については、これまでほとんど研究材料として用いられてこなかったが、今回、勝浦産のソゾ属藻類4種の成分分析を行い、マギレソゾから1種の新含ハロゲンアセトゲニンを、ニッポンソゾから2種の新含臭素アセトゲニンを発見し構造式を決定することができた。勝浦という1地域だけのソゾ属藻類から3種もの新二次代謝産物を分離することができたことは、ソゾ属藻類の二次代謝産物の多様性がいかに高いかを示すものでもある。今後も房総半島を始め、広く全国でソゾ属藻類における研究が進み、新たな生物活性を発現する天然物やソゾ属の新種の発見がなされることを期待したい。

謝辞

本研究にあたり、千葉県産ソゾ類の研究の端緒を与え

てくださり、ソゾ類の同定と情報提供をしてくださった阿部剛史博士 (北海道大学総合博物館) に感謝します。代謝産物の抽出、分離、精製、および各種スペクトル測定に関して協力してくれている石井貴広博士 (琉球大学・農学部・亜熱帯生物資源科学科)、松浦裕志博士 (旭川高専・物質化学工学科) および鎌田昂博士 (静岡理工科大学・理工学部) に多謝です。また、査読をしていただき原稿について有益なご意見をいただいた沖野龍文博士 (北海道大学大学院・地球環境科学研究院・環境物質科学専攻) と藤田大介博士 (東京海洋大学大学院・学術研究院・海洋生物資源学部門) に感謝します。最後に、本研究に際して種々便宜をはかっていただいた千葉県立中央博物館及び同分館海の博物館の職員並びにボランティアの皆様に深謝します。

引用文献

- 阿部剛史. 2006. 日本近海における紅藻ウラソゾの種内分化過程の分子遺伝学的手法による解明. 科学研究費補助金2004年度実績報告書. 科学研究費助成事業データベース, <https://kaken.nii.ac.jp/report/KAKENHI-PROJECT-15770051/157700512004jisseki/>.
- Abe, T., A. Kurihara, S. Kawaguchi, R. Terada and M. Masuda. 2006. Preliminary report on the molecular phylogeny of the *Laurencia* complex (Rhodomelaceae). *Coastal Mar. Sci.* 30: 209–213.
- Abe, T., M. Masuda, T. Suzuki and M. Suzuki. 1999. Chemical races in the red alga *Laurencia nipponica* (Rhodomelaceae, Ceramiales). *Phycol. Res.* 47: 87–95.
- Collado-Vides, L., V. Cassano, G. do Nascimento Santos, A. Senties and M. T. Fujii. 2018. Molecular and morphological characterization of *Laurencia intricata* and *Laurenciella mayaimii* sp. nov. (Ceramiales, Rhodophyta) in South Florida, USA. *Phycologia* 57: 287–297.
- Dziwornu, G. A., M. R. Cairns, J.-A. de la Mare, A. L. Edkins, J. J. Bolton, D. R. Beukes and S. N. Sunassee. 2017. Isolation, characterization and antiproliferative activity of new metabolites from the South African endemic red algal species *Laurencia alfredensis*. *Molecules* 22: 513.
- Fernández, J. J., M. L. Souto and M. Norte. 1998. Evaluation of the cytotoxic activity of polyethers isolated from *Laurencia*. *Bioorg. Med. Chem.* 6: 2237–2243.
- 藤田大介. 2002. 磯焼けの現状. *水産工学* 39: 41–46.
- Guiry, M. D. and G. M. Guiry. 2020. AlgaeBase. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway. <http://www.algaebase.org> (2020年5月21日アクセス).
- Harizani, M., E. Ioannou and V. Roussis. 2016. The *Laurencia* paradox: An endless source of chemodiversity. In Kinghorn, A.D., H. Falk, S. Gibbons and J. Kobayashi (eds.) *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Vol. 102, pp. 91–252. DOI 10.1007/978-3-319-33172-0_2.
- Howard, B. M. and W. Fenical. 1978. Structures of the iriecols, new dibromoditerpenoids of a unique skeletal class from the marine red alga *Laurencia irieii*. *J. Org. Chem.* 43: 4401–4408.
- Howard, B. M., A. M. Nonomura and W. Fenical. 1980. Chemotaxonomy in marine algae: Secondary metabolite synthesis by *Laurencia* in unialgal culture. *Biochem. Syst. Ecol.* 8: 329–336.
- Irie, T., M. Suzuki and Y. Hayakawa. 1969. Isolation of aplysin, debromoaplysin, and aplysinol from *Laurencia okamurai* Yamada. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42: 843–844.
- Irie, T., M. Suzuki, E. Kurosawa and T. Masamune. 1966. Laurinterol and debromolaurinterol, constituents from *Laurencia intermedia*. *Tetrahedron Lett.* 7: 1837–1840.
- Irie, T., M. Suzuki, E. Kurosawa and T. Masamune. 1970. Laurinterol, debromolaurinterol and isolaurinterol, constituents of *Laurencia intermedia* Yamada. *Tetrahedron* 26: 3271–3277.
- Irie, T., M. Suzuki and T. Masamune. 1965. Laurencin, a constituent from *Laurencia* species. *Tetrahedron Lett.* 6: 1091–1099.
- Ishii, T., M. Miyagi, Y. Shinjo, Y. Minamida, H. Matsuura, T. Abe, N.

- Kikuchi and M. Suzuki. 2020. Two new brominated C₁₅-acetogenins from the red alga *Laurencia japonensis*. Nat. Prod. Res. 34: 2787–2793.
- Ishii, T., T. Nagamine, B. C. Q. Nguyen and S. Tawata. 2017. Insecticidal and repellent activities of laurinterol from the Okinawan red alga *Laurencia nidifica*. Rec. Nat. Prod. 11: 63–68.
- Ishii, T., Y. Shinjo, M. Miyagi, H. Matsuura, T. Abe, N. Kikuchi and M. Suzuki. 2019. Investigation of insect repellent activity of cyclocolorone obtained from the red alga *Laurencia intricata*. Rec. Nat. Prod. 13: 81–84.
- 磯 舜也. 1996. 海洋生物付着防止対策の現状と将来. 日本海水学会誌 50: 299–304.
- Jacyno, J. M., N. Montemurro, A. D. Bates and H. G. Cutler. 1991. Phytotoxic and antimicrobial properties of cyclocolorone from *Magnolia grandiflora* L. J. Agric. Food Chem. 39: 1166–1168.
- 菊地則雄. 2011a. 千葉県勝浦市沿岸の海産植物相. 千葉中央博自然誌研究報告特別号 (9): 11–23.
- 菊地則雄. 2011b. 千葉県館山市坂田・波左間周辺の海産植物相. 千葉中央博自然誌研究報告特別号 (9): 25–36.
- 北野克和. 2019. “環境にやさしい” 付着防汚剤の開発: 付着阻害活性を有する天然物をリード化合物とした付着阻害活性に関する活性相関の考察と新規付着阻害物質の創製海洋生物の化学的防御システムがヒント. 化学と生物 57: 352–358.
- Konno, T., T. Ioriya, H. Ohba and A. Miura. 1988. Marine algae in the vicinity of Kominato Marine Biological Laboratory, Kominato, Chiba Prefecture, Japan. J. Tokyo Univ. Fish. 75: 393–403.
- Koutsaviti, A., M. G. Daskalaki, S. Agusti, S. C. Kampranis, C. Tsatsanis, C. M. Duarte, V. Roussis and E. Ioannou. 2019. Thuwalallenes A-E and thuwalenyne A-C: New C₁₅ acetogenins with anti-inflammatory activity from a Saudi Arabian Red Sea *Laurencia* sp. Mar. Drugs 17: 644.
- Kurata, K., K. Taniguchi, Y. Agatsuma and M. Suzuki. 1998. Diterpenoid feeding-deterrents from *Laurencia saitoi*. Phytochemistry 47: 363–369.
- Manzo, E., M. L. Ciavatta, M. Gavagnin, R. Puliti, E. Mollo, Y.-W. Guo, C. A. Mattia, L. Mазzarella and G. Cimino. 2005. Structure and absolute stereochemistry of novel C₁₅-halogenated acetogenins from the anaspidean mollusc *Aplysia dactylomela*. Tetrahedron 61: 7456–7460.
- Manzo, E., M. Gavagnin, G. Bifulco, P. Cimino, S. D. Micco, M. L. Ciavatta, Y. W. Guo and G. Cimino. 2007. Aplysiols A and B, squalene-derived polyethers from the mantle of the sea hare *Aplysia dactylomela*. Tetrahedron 63: 9970–9978.
- Masuda, M. and T. Abe. 1993. The occurrence of *Laurencia saitoi* Perestenko (*L. obtusa* auct. japon.) (Cerariales, Rhodophyta) in Japan. Jpn. J. Phycol. (Sôru) 41: 7–18.
- Masuda, M., T. Abe, S. Sato, T. Suzuki and M. Suzuki. 1997a. Diversity of additional secondary metabolites in the red alga *Laurencia nipponica* (Rhodmelaceae, Cerariales). J. Phycol. 33: 196–208.
- Masuda, M., T. Abe, T. Suzuki and M. Suzuki. 1996. Morphological and chemotaxonomic studies on *Laurencia composita* and *L. okumurae* (Cerariales, Rhodophyta). Phycologia 35: 550–562.
- Masuda, M., S. Kawaguchi, T. Abe, T. Kawamoto and M. Suzuki. 2002. Additional analysis of chemical diversity of the red algal genus *Laurencia* (Rhodmelaceae) from Japan. Phycol. Res. 50: 135–144.
- Masuda, M., K. Kogame, T. Abe and S. Kamura. 1997b. Taxonomic notes on *Laurencia parvipapillata* (Cerariales, Rhodophyta) from the western Pacific. Cryptogamie, Algol. 18: 319–329.
- Matsuo, A., M. Nakayama, S. Sato, T. Nakamoto, S. Uto and S. Hayashi. 1974. (-)-Maalioxide and (+)-cyclocolorone, enantiomeric sesquiterpenoids from the liverwort, *Plagiochila acanthophylla* subsp. *japonica*. Experientia 30: 321–322.
- Matsuzawa, S., T. Kawamura, S. Mitsuhashi, T. Suzuki, Y. Matsuo, M. Suzuki, Y. Mizuno and K. Kikuchi. 1999. Thyrsiferyl 23-acetate and its derivatives induce apoptosis in various T- and B-leukemia cells. Bioorg. Med. Chem. 7: 381–387.
- 宮田昌彦・菊地則雄・千原光雄. 2002. 千葉県産大型海産藻類目録. 千葉中央博自然誌研究報告特別号 (5): 9–57.
- Nam, K. W. 2006. Phylogenetic re-evaluation of the *Laurencia* complex (Rhodophyta) with a description of *L. succulenta* sp. nov. from Korea. J. Appl. Phycol. 18: 679–697.
- Oguri, Y., M. Watanabe, T. Ishikawa, T. Kamada, C. S. Vairappan, H. Matsuura, K. Kaneko, T. Ishi, M. Suzuki, E. Yoshimura, Y. Nogata and T. Okino. 2017. New marine antifouling compounds from the red alga *Laurencia* sp. Mar. Drugs 15: 267.
- Ohba, H., T. Konno, T. Ioriya, M. Notoya and A. Miura. 1988. Marine algae from Banda, Tateyama, Chiba Prefecture. J. Tokyo Univ. Fish. 75: 405–413.
- Ojika M, Y. Shizuri and K. Yamada. 1982. A halogenated chamigrane epoxide and six related halogen-containing sesquiterpenes from the red alga *Laurencia okumurai*. Phytochemistry 21: 2410–2411.
- Ojika M, Y. Yoshida, M. Okumura, S. Ieda and K. Yamada. 1990. Aplysiadiol, a new brominated diterpene from the marine mollusc *Aplysia kurodai*. J. Nat. Prod. 53: 1619–1622.
- Pec, M. K., A. Aguirre, K. Moser-Their, J. J. Fernández, M. L. Souto, J. Dorta, F. Díaz-González and J. Villar. 2003. Induction of apoptosis in estrogen dependent and independent breast cancer cells by the marine terpenoid dehydrothysiferol. Biochem. Pharmacol. 65: 1451–1461.
- Petitbois, J. G.・沖野龍文. 2017. 海洋生物由来の天然有機化学物質による付着生物阻害効果. 日本マリンエンジニアリング学会誌 52: 33–37.
- Rao, C. B., V. C. Sekhar, B. Sarvani and D. V. Rao. 2004. A new oxygenated tricyclic sesquiterpene from a soft coral of *Nephthea* species of Andaman and Nicobar coasts of Indian ocean. Indian J. Chem. 43B: 1329–1331.
- 鈴木雅大. 2020. 日本産海藻リスト. https://tonysharks.com/Seaweeds_list/Seaweed_list_top.html (2020年5月21日アクセス).
- Suzuki, M. 2020. Database. Secondary metabolites from *Laurencia* spp. and related marine organisms. <http://laurencia-database.jp> (2020年11月10日アクセス).
- Suzuki M, A. Furusaki and E. Kurosawa. 1979. The absolute configurations of halogenated chamigrane derivatives from the marine alga, *Laurencia glandulifera* Kützinger. Tetrahedron 35: 823–831.
- Suzuki, M., T. Kawamoto, C. S. Vairappan, T. Ishii, T. Abe and M. Masuda. 2005. Halogenated metabolites from Japanese *Laurencia* spp. Phytochemistry 66: 2787–2793.
- Suzuki, M., H. Kondo and I. Tanaka. 1991. The absolute stereochemistry of okamurallene and its congeners, halogenated C₁₅ nonterpenoids from the red alga *Laurencia intricata*. Chem. Lett. 20: 33–34.
- Suzuki, M. and E. Kurosawa, 1978. New aromatic sesquiterpenoids from the red alga *Laurencia okumurai* Yamada. Tetrahedron Lett. 19: 2503–2506.
- Suzuki, M. and E. Kurosawa, 1979. Halogenated and non-halogenated aromatic sesquiterpenes from the red algae *Laurencia okumurai* Yamada. Bull. Chem. Soc. Jpn. 52: 3352–3354.
- Suzuki, M. and E. Kurosawa. 1985. A C-15 non-terpenoid from the red alga *Laurencia okumurai*. Phytochemistry 24: 1999–2002.
- Suzuki M, Y. Matsuo and M. Masuda. 1993a. Structures of laurenene-A and -B, novel halogenated acetogenins from a species of the red alga *Laurencia*. Tetrahedron 49: 2033–2042.
- Suzuki, M., Y. Matsuo, S. Takeda and T. Suzuki. 1993b. Intricatetraol, a halogenated triterpene alcohol from the red alga *Laurencia intricata*. Phytochemistry 33: 651–656.
- 鈴木 稔・沖野龍文. 2002. アレロパシー現象. 21世紀初頭の藻学の現況 (日本藻類学会, 堀輝三・大野正夫・堀口健雄編): 63–66.
- Suzuki, M., Y. Sasage, M. Ikura, K. Hikichi and E. Kurosawa. 1989. Structure revision of okamurallene and structure elucidation of further C₁₅ non-terpenoid bromoallenes from *Laurencia intricata*. Phytochemistry 28: 2145–2148.
- Suzuki, M., Y. Takahashi, Y. Mitome, T. Itoh, T. Abe and M. Masuda. 2002. Brominated metabolites from an Okinawan *Laurencia intricata*. Phytochemistry 60: 861–867.
- Suzuki, M. and C. S. Vairappan. 2005. Halogenated secondary metabolites from Japanese species of the red algal genus *Laurencia* (Rhodmelaceae, Cerariales). Curr. Top. Phytochemistry 7: 1–34.
- Suzuki, T., M. Suzuki, A. Furusaki, T. Matsumoto, E. Kurosawa, A. Kato and Y. Imanaka. 1985. Teurilene and thyrsiferyl 23-acetate, *meso* and remarkably cytotoxic compounds from the marine red alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux. Tetrahedron Lett. 26: 1329–1332.
- Suzuki, T., S. Takeda, N. Hayama, I. Tanaka and K. Komiyama. 1989. The structure of brominated diterpene from the marine red alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux. Chem. Lett. 18: 969–970.
- Suzuki, T., S. Takeda, M. Suzuki, E. Kurosawa, A. Kato and Y. Imanaka. 1987. Cytotoxic squalene-derived polyethers from the marine red alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux. Chem. Lett. 16: 361–364.

- Takahashi, Y., M. Suzuki, T. Abe T and M. Masuda. 1998. Anhydroaplysiadiol from *Laurencia japonensis*. *Phytochemistry* 48: 987–990.
- Takahashi, Y., M. Suzuki, T. Abe and M. Masuda. 1999. Japonenynes, halogenated C₁₅ acetogenins from *Laurencia japonensis*. *Phytochemistry* 50: 799–803.
- Takeda, S., E. Kurosawa, K. Komiyama and T. Suzuki. 1990a. The structures of cytotoxic diterpenes containing bromine from the marine red alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 63: 3066–3072.
- Takeda, S., T. Matsumoto, K. Komiyama, E. Kurosawa and T. Suzuki. 1990b. A new cytotoxic diterpene from the marine red alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux. *Chem. Lett.* 19: 277–280.
- Umezawa, T., Y. Oguri, H. Matsuura, S. Yamazaki, M. Suzuki, E. Yoshimura, T. Furuta, Y. Nogata, Y. Serisawa, K. Matsuyama-Serisawa, T. Abe, F. Matsuda, M. Suzuki and T. Okino. 2014. Omaezallene from red alga *Laurencia* sp.: Structure elucidation, total synthesis, and antifouling activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53: 3909–3912.
- Umezawa, T., N. I. Prakoso, M. Kannaka, Y. Nogata, E. Yoshimura, T. Okino and F. Matsuda. 2019. Synthesis and structure-activity relationship of omaezallene derivatives. *Chem. Biodiver.* 16: e1800451.
- Vairappan, C. S., M. Daitoh, M. Suzuki, T. Abe and M. Masuda. 2001a. Antibacterial halogenated metabolites from the Malaysian *Laurencia* species. *Phytochemistry* 58: 291–297.
- Vairappan, C. S., T. Kawamoto, H. Miwa and M. Suzuki. 2004. Potent antibacterial activity of halogenated compounds against antibiotic-resistant bacteria. *Planta Med.* 70: 1087–1090.
- Vairappan, C. S., M. Suzuki, T. Abe and M. Masuda. 2001b. Halogenated metabolites with antibacterial activity from the Okinawan *Laurencia* species. *Phytochemistry* 58: 517–523.
- Wang, B.-G., J. B. Gloer, N.-Y. Ji and J.-C. Zhao. 2013. Halogenated organic molecules of Rhodomelaceae origin: Chemistry and biology. *Chem. Rev.* 113: 3632–3685.
- Yamada, Y. 1931. Notes on *Laurencia*, with special reference to the Japanese species. *Univ. Calif. Publ. Bot.* 16: 185–310, 30pls.
- Yendo, K. 1916. Notes on algae new to Japan. *V. Bot. Mag. Tokyo* 30: 243–263.
- 吉田忠生・鈴木雅大・吉永一男. 2015. 日本産海藻目録 (2015年改訂版). 藻類 63: 129–189.
- Young, D. N., B. M. Howard and W. Fenical. 1980. Subcellular localization of brominated secondary metabolites in the red alga *Laurencia snyderae*. *J. Phycol.* 16: 182–185.

(2020年12月20日受理)

Chemical Diversity of the Red Algal Genus *Laurencia* Growing in Boso Peninsula

Minoru Suzuki¹⁾ and Norio Kikuchi²⁾

Coastal Branch of Natural History Museum and Institute, Chiba 123 Yoshio, Katsuura 299-5242, Japan

¹⁾Joint Research Fellow of Natural History Museum and Institute, Chiba

²⁾E-mail: kikuchin@chiba-muse.or.jp

The chemical composition of seven algal samples including four *Laurencia* species, which are growing on the coast of Katsuura, Chiba Prefecture, was examined. *L. intricata* contained three known compounds **1**, **2** and **3**. A new polyhalogenated compound, katsuurallene (**4**), was isolated from *L. saitoi*. On the other hand, two new brominated compounds, katsuurenyne A (**5**) and katsuurenyne B (**6**), were isolated from *L. japonensis* along with two known compounds **7** and **8**. *L. okamurae* contained three known compounds **9**, **10** and **11**, which are characteristic to this species. In this paper, we reported these results and outlined the chemical diversity of *Laurencia* species growing in Boso Peninsula. In addition, some biological and pharmacological activities of the *Laurencia* metabolites are also reviewed.