

報道機関 各位

熊本大学

Aspergillus 属真菌から新規性の高い化合物を発見 ～新たな医薬品の開発に向けて～

(概要説明)

- 熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）の塚本佐知子教授らの研究グループが、ある真菌 (*Aspergillus taichungensis*) の培養物から新たな化学構造を有する有機化合物（インドールアルカロイド：図1）を発見した。インドールアルカロイドは天然資源から数多く発見され、顕著な生理活性を有することが知られている。今回発見した化合物の新規構造は、今後、医薬品を開発する際の参考になると考えられる。
- 本真菌が作り出す化合物は、以前近縁2種の真菌から発見した化合物と同様、「分子内Diels-Alder反応」により生成したと考えられる。しかしながら、本真菌の作り出す化合物の基本構造は、近縁2種のものとは異なっていることを明らかにした（図2）。したがって、これら3種の *Aspergillus* 真菌が有する酵素（Diels-Alderase）の構造や機能を研究することにより、立体化学が完全に制御された有用性の高いDiels-Alder 反応抗体触媒の開発につながることを期待される。

(説明)

インドールアルカロイドとは、インドールと呼ばれる化学構造を有する塩基性の有機化合物の総称で、これまでに、植物、動物、昆虫、海洋生物、微生物などから、数多くのインドールアルカロイドが発見されています。インドールアルカロイドの多くは、生物の生理や行動に特有な作用をする性質を持ち、苦味健胃薬ホミカの主成分ストリキニーネ、植物ニチニチソウに含まれる抗がん剤ビンブラスチン、アカネ科植物に含まれるマラリアの特効薬キニーネなどがよく知られています。

今回、塚本教授らは、真菌 *A. taichungensis* から構造的に新規性の高い7種類のインドールアルカロイドを取り出して（単離）、化学構造を決定し、Taichunamide A-Gと命名しました（図1）。図1において破線で囲んだ部分が、それぞれの化合物において新規性の高い部分です。すなわち、Taichunamide Aはazetidine環を、Taichunamide Bは4-pyridone環を有しています。そして、Taichunamide Bにおいては、溶解する溶媒の種類により4-pyridone環は4-pyridol環へと変化することがわかりました。Taichunamide Cはインドールの窒素を含むendoperoxide構造を、Taichunamide Dはmethylsulfonyl基を有しています。塚本教授らは、これら化合物の構造を、各種NMRスペクトル*1という解析装置および計算化学の手法を用いて立体構造も含めて決定しました。

また、塚本教授らは、以前、*A. taichungensis*の近縁の2種類の*Aspergillus*属真菌 (*A. protuberus*と*A. amoenus*) から、鏡像異性体^{*2}の関係にあるインドールアルカロイド ((+)-nototoamide B/(-)-nototoamide Bおよび(+)-stephacidin A/(-)-stephacidin A) を単離しています(図2)。そして、それら鏡像異性体は、共通の化合物Notoamide Sから分子内Diels-Alder反応^{*3}により一段階で生成したと推定しています。今回、真菌*A. taichungensis*から単離した化合物((+)-6-*epi*-stephacidin Aと(+)-versicolamide B)も、Notoamide Sから分子内Diels-Alder反応により生成したと考えられますが、上記2種の真菌とは異なった立体構造を有することが明らかとなりました(図2)。このように、近縁の3種の真菌において、一種類の化合物から多様な化合物が、それぞれ一段階で合成される例は全く知られておりません。したがって、3種の真菌において化合物の合成に関与している酵素Diels-Alderaseの構造や機能は、学術的にとても興味深いといえます。

新規性の高い構造は、今後、インドールアルカロイドを基本骨格とした医薬品を開発する際に参考になると期待されます。また、近縁の3種の真菌が有する酵素Diels-Alderaseの構造や機能を研究することにより、化学的構造が完全に制御された有機合成を可能とする画期的なDiels-Alder反応抗体触媒^{*4}の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、科学雑誌「*Angewandte Chemie International Edition*」オンライン版でドイツ時間の2015年12月8日(火)に公開されました(10.1002/anie.201509462R1)。

本研究は、主に文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究「生合成マシナリー」の支援を受けて行われました。また、熊本大学、広島大学、ミシガン大学、コロラド州立大学との共同で行ったものです。

論文名

Taichunamides: prenylated indole alkaloids from *Aspergillus taichungensis* (IBT 19404).

著者名(*筆頭著者、**責任著者)

Ippei Kagiya^{*}, Hikaru Kato, Tatsuo Nehira, Jens C. Frisvad, David H. Sherman, Robert M. Williams, and Sachiko Tsukamoto^{**}

掲載雑誌

Angewandte Chemie International Edition

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)天然薬物学分野 教授

担当: 塚本 佐知子

電話: 096-371-4380

e-mail: sachiko@kumamoto-u.ac.jp

*¹ **NMR スペクトル：**

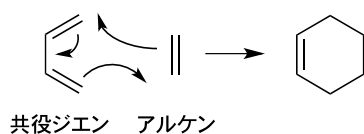
核磁気共鳴スペクトル。外部静磁場に置かれた原子核が固有の周波数の電磁波と相互作用する現象を利用して、分子の構造を分析することができる。

*² **鏡像異性体：**

分子の構造が、右手と左手の関係のように鏡に映した構造に相当するもの。

*³ **分子内 Diels-Alder 反応：**

分子内に存在する共役ジエンにアルケンが付加して6員環構造を生じる反応のこと。有用な反応であるため有機合成においてよく使われる。本反応を開発した2人の化学者は、1950年にノーベル化学賞を受賞している。



*⁴ **抗体触媒：**

反応過程で生じる中間体を結合するような抗体を用いることにより、中間体を安定化させ反応を触媒する。

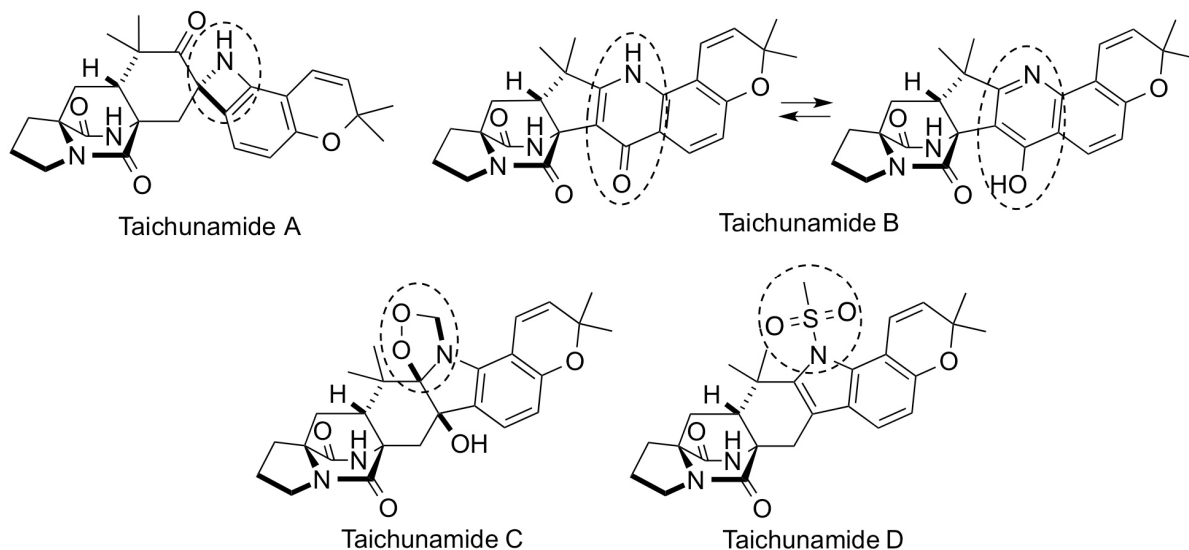


図 1 : Taichunamide A-D の構造。それぞれのインドールアルカロイドにおいて、破線で囲んだ部分の新規性が高い。

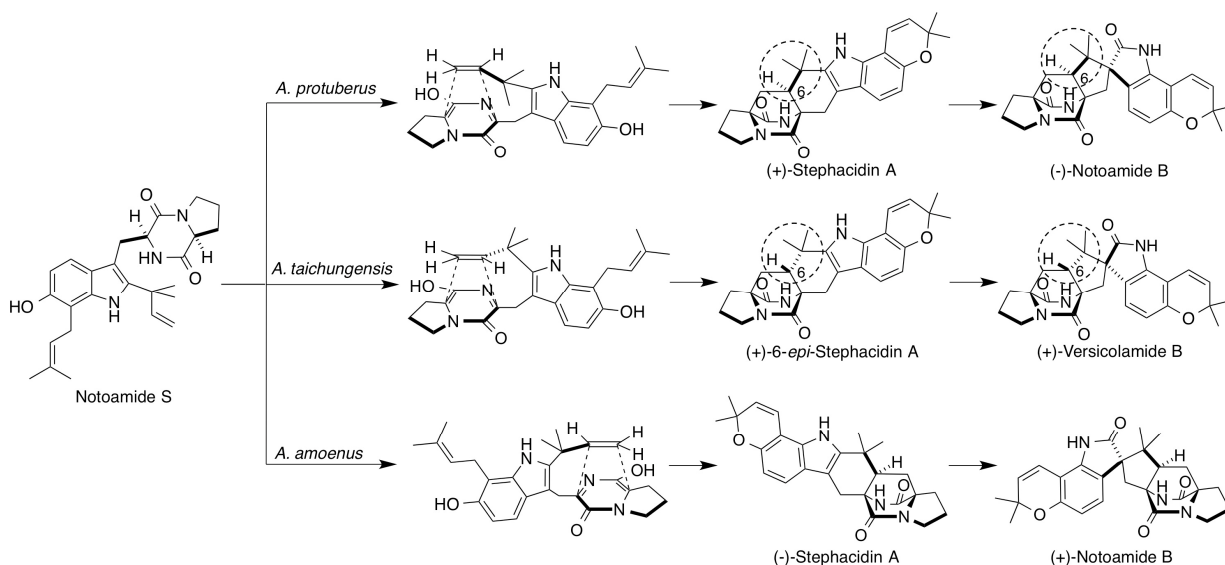


図 2 : 3 種の近縁の真菌 (*A. protuberus*、*A. taichungensis*、*A. amoenus*) において、Notoamide S から分子内 Diels-Alder 反応で生成する化合物の構造。*A. protuberus* と *A. amoenus* が生合成する (+)-Stephacidin A/(-)-Stephacidin A および (-)-Notoamide B/(+)-Notoamide B は鏡像異性体の関係にある。また、(+)-Stephacidin A/(+)-6-*epi*-Stephacidin A および (-)-Notoamide B/(+)-Versicolamide B では、それぞれ 6 位の立体化学が異なっている (破線で囲った部分)。