

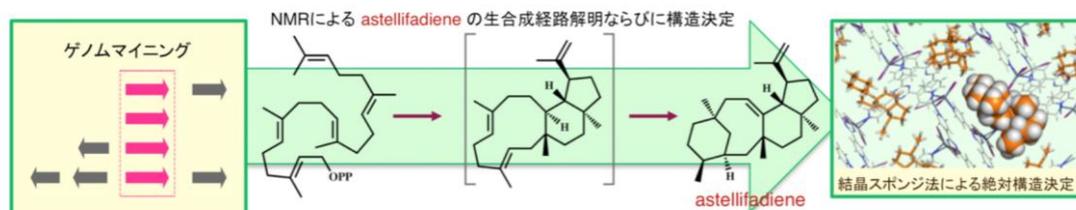
## 糸状菌の生合成ゲノム探索法により新規セスタテルペンであるastellifadieneを発見

### —理化学研究所のNMR共用事業との共同研究による成果—

この度、東京大学大学院薬学系研究科の阿部郁朗教授、東京大学大学院工学系研究科の藤田誠教授、理化学研究所NMR施設の林文晶ユニットリーダー、張恵平研究員らの研究グループは、理化学研究所の文部科学省「先端研究施設共用・プラットフォーム形成事業」の活動の一環として、糸状菌の生合成ゲノム探索法を用いて、四環系セスタテルペンであるastellifadieneを発見し、化学構造と生合成の経路を明らかにしました。なお、本成果は東京大学の藤田教授が研究代表者をつとめる科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業（ACCEL）の一環で得られたものでもあります。

自然界には微生物が作り出す様々な構造を持つ天然有機化合物が存在しており、医薬として活用されています。最近では、北里大学大村智特別栄誉教授の先覚的な研究に2015年ノーベル生理学・医学賞を授与され、注目されました。有用有機化合物の探索を効率的に進めるために、現在では、微生物などの全ゲノムを決定し、未利用遺伝子を網羅的に研究する手法（ゲノムマイニング）がとられています。中でも、テルペン化合物には、抗マラリアの特効薬であるアルテミシニンや抗がん剤のタキソールなどのように、幅広い多様な生理活性を持ち、医薬品としても重要な化合物が多く含まれます。

今回、研究グループはゲノムマイニングを駆使して着目した、糸状菌*Emericella varicolor* NBRC 32302の生合成酵素遺伝子を麹菌*Aspergillus oryzae*を宿主として異種発現させることで、新たなテルペン化合物astellifadieneを発見しました。この化合物について、理化学研究所の張研究員らによる超高感度NMR計測をもとに、その化学構造を決定した結果、astellifadieneはこれまでに例がない6-8-6-5 縮合環を有する、四環系セスタテルペンであることが判明しました。astellifadieneの絶対構造は東京大学の藤田教授らが開発した結晶スポンジ法を用いたX線結晶構造解析によって決定されました。さらに  $[1-^{13}\text{C}]$ - or  $[1-^{13}\text{C}, ^2\text{H}_3]$ -酢酸ナトリウムを用いた同位体取込実験により、その生合成経路を解析し、astellifadieneの環化に至るメカニズムを明らかにしました。



図：生合成遺伝子ゲノムマイニングから新規セスタテルペンastellifadiene発見へ

今回の成果は、未知の構造を有する化合物の生産、ひいては新規医薬品開発の発見に繋がるものとして期待されます。また、多彩な構造を持つ天然化合物を作り出す、生体内部での神秘的な生合成酵素の役割を化学的に解明していく活動を加速するものです。

本成果は、ドイツ化学会誌『Angewandte Chemie International Edition』に掲載されました。

## 論文情報

[Astellifadiene: Structure Determination by NMR Spectroscopy and Crystalline Sponge Method, and Elucidation of its Biosynthesis. Matsuda Y, Mitsuhashi T, Lee S, Hoshino M, Mori T, Okada M, Zhang H, Hayashi F, Fujita M, Abe I, Angew Chem Int Ed Engl. doi: 10.1002/anie.201601448 \(2016\)](#)

## 補足説明

- ・ セスタテルペン：セスタテルペン (sesterterpenes) は、5個のイソプレン単位を含み、基本的に骨格の炭素原子数は25である。
- ・ ゲノムマイニング：微生物などの全ゲノムを決定し、未利用遺伝子を網羅的に研究する手法である。現在、ゲノム情報に基づいた天然有機化合物の生合成研究によく使われている。
- ・ 高感度NMR：核磁気共鳴 (NMR) 分光法は有機化合物の構造決定において広く利用されている方法である。高磁場NMR装置に極低温プローブを装着し感度が向上することで、従来検出困難だった微量有機化合物成分の構造解析を実現させることは可能となる。
- ・ 結晶スポンジ法：試料の結晶化を必要としない新しい単結晶X線構造解析法である。結晶化が難しい炭水素化合物の立体構造決定に有力な方法であり、NMRでは原理的に決定できない有機化合物の絶対構造 (右手と左手の関係にある構造のどちらか) を決定できる。

## 関連リンク

- 1 [東京大学 大学院薬学系研究科 薬科学専攻 天然物化学教室](#)
- 2 [東京大学 大学院工学系研究科 応用化学専攻 藤田研究室](#)
- 3 [JST ACCELプロジェクト](#)