

27U-am10

微生物二次代謝産物からのミトコンドリア標的にした農薬リード化合物の探索
○渡邊 善洋¹, 須賀 拓弥¹, 成沢 里美², 岩月 正人^{1,3}, 中島 琢自³, 野中 健一^{1,3},
塩月 孝博⁴, 篠原 康雄⁵, 一丸 直哉⁶, 浅見 行弘^{1,3}, 三芳 秀人⁷, 大村 智³, 塩見 和朗^{1,3}
(¹北里大感染制御, ²北里大理, ³北里生命研, ⁴農生資研, ⁵徳島大院薬, ⁶京都学園大バイオ環境, ⁷京大院農)

【目的】近年ミトコンドリアの電子伝達系複合体 I を阻害するフェンピロキシメート、フェナザキンやピリミジフェンなどの殺ダニ剤に続き、キノコより単離・構造決定された複合体 III を標的とするストロビルリン系化合物が植物病原菌の殺菌剤として上市され、安全性の面からもミトコンドリアを標的とした化合物が農薬として十分に実用化できることが示されている。そこで、本研究では微生物二次代謝産物を探索源とし、薬剤高感受性出芽酵母を用いてミトコンドリアを標的とした農薬リード化合物の取得を目指した。

【方法】含グルコース培地上では薬剤高感受性出芽酵母に生育阻害を示さず、含グリセロール培地上でのみ生育阻害を示す微生物培養物をペーパーディスク法により選抜した。さらに、含グリセロール培地上での野生型出芽酵母の生育阻害と比較し、薬剤高感受性出芽酵母を選択的に阻害する検体を選抜した。活性物質取得の為に各種クロマトグラフィーを行い、活性物質を単離した。その後、各種機器分析器による測定結果からその化学構造解析を行った。

【結果および考察】放線菌および糸状菌培養物合計 8,281 検体よりスクリーニングを行い、糸状菌 FKI-6817 培養物を選抜した。糸状菌 FKI-6817 株を培養後、各種クロマトグラフィーにより活性物質として FKI-6817 を単離した。各種 NMR による構造解析から新規化学構造を有する活性物質であると決定した。FKI-6817 は、含グリセロール培地上で優先的に薬剤高感受性出芽酵母の生育阻害を示した。加えて、単離ミトコンドリアを用いたアッセイにおいて ATP 排出抑制を示した。以上の結果から、FKI-6817 はミトコンドリアの ATP の排出を抑制し、含グリセロール培地上で優先的に薬剤高感受性出芽酵母の生育阻害を示していると考えられる。