

GS04-1 糸状菌ポリケタイドの非酵素的二量化反応の発見と多様な分子創出への応用

○塚田 健人¹, 山本 崇史¹, 浅井 禎吾¹, 大島 吉輝¹

¹東北大院薬

天然物の化学構造は分子骨格と修飾様式において極めて多様性に富んでいる。特に、骨格レベルの多様性は、創薬研究における新規ターゲット分子や新たな作用機序をもつ活性物質の探索シーズとして魅力的である。二次代謝物生合成経路において、分子骨格の多くは酵素により構築される。一方で、構造中に電子豊富な芳香環や長い共役系を含む化合物など、高い反応性を示す生合成中間体の非酵素的な反応もまた、分子骨格の多様性を生み出す要因の一つである。非酵素反応は、基本的に前駆物質の化学的性質に起因している。そのため、これらの反応を応用した有機合成化学的なアプローチにより、天然物の骨格多様性を一挙に拡大できる可能性がある。

我々は、ケミカルエピジェネティクスとリボソーム標的薬剤耐性株を用いた手法により、糸状菌 *Chaetomium indicum* の休眠型 chaetophenol 経路を発見した。この経路に生合成される多様な芳香族ポリケタイドの中には、ヘテロもしくはホモ二量化により構築されたユニークな多環式骨格からなる複数の化合物が存在した。3通りの結合様式を示すこれらの二量体はラセミ混合物として得られ、非酵素的な反応の関与が示唆された。そこで、推定前駆体の生合成遺伝子を *Aspergillus oryzae* にて異種発現し、複数の培養条件下でそれぞれ生産される代謝物を精査したところ、非酵素的な新規二量化反応を発見するに至った。本シンポジウムでは、chaetophenol 類生合成にヒントを得た、非酵素反応の探索とそのメカニズムの解明、さらにそれらを利用した多様な非天然ポリケタイドの創出について紹介する。