

GS04-7 脂質結合性天然物の活用—放線菌複合培養液より見出した新規アルカロイド群に関する研究

○杉山 龍介¹, 西村 慎一¹, 尾崎 太郎², 浅水 俊平², 尾仲 宏康², 掛谷 秀昭¹

¹京大院薬, ²東大院農

【目的】 生体膜脂質は二重膜構造の主成分であると同時に、シグナル伝達などの膜上の生命現象においては、それ自体が機能分子として働くと考えられている。膜脂質を標的とする天然物は多数知られ、例えばポリエンマクロライドに属するアムホテリシンBは抗真菌剤として臨床で利用されている。一方で、強い毒性や耐性菌の出現が常に問題となっており、新しい創薬シードの発見は必須である。演者らは、生体膜脂質と結合しユニークな表現型を示す天然物の探索と作用解析を行っている。本シンポジウムでは、放線菌とミコール酸含有細菌の複合培養液から見出した2種類の新規化合物群について報告する。

【結果】 分裂酵母のステロール生合成変異株を用いて、培養抽出物から5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (5aTHQ)類を単離した。アルキル鎖には多様性があり、炭素数や分岐位置の異なる類縁体がこれまでに8種得られている。酵母に対する生育阻害活性は脂質結合性の抗真菌化合物に特徴的なパターンを示し、アルキル鎖の構造に大きく影響された。ユニークな分子構造と相まって、5aTHQ類は新しいクラスの脂質結合物質として期待される。

続いて同培養抽出物のLCMS解析を行ったところ、5aTHQ類と似た多様性を示す化合物群が見られた。単離・精製後、NMR解析と全合成から絶対立体化学を含む分子構造を決定し、streptoaminals (STAMs)と命名した。STAM類は前述の阻害パターンを示さなかったが、酵母を含む様々な微生物に対し生育阻害活性を示した。また、両化合物群の生合成上のつながりについても興味深い知見が得られている。

