

22PO-am063S

新奇ポリケチド scopranone 生合成における 2-pyranone 中間体の解析

○出町 歩¹, 金田 幸歩², 内田 龍児³, 長光 亨^{1,2}, 新家 一男⁴, 池田 治生⁵, 供田 洋^{1,2} (¹北里大院薬, ²北里大薬, ³東北医薬大薬, ⁴産総研, ⁵北里生命研)

【背景・目的】 Scopranone (SP) 類は放線菌 *Streptomyces* sp. BYK-11038 株から見出した骨分化阻害活性物質であり、新奇な 2 つのスコップ構造及び 3-furanone 構造を有する¹⁾。我々は *S. avermitilis* 大規模欠損株 (SUKA 株)²⁾を用いて SP 類の異種発現系を構築し、モジュラー及び II 型ポリケチド合成酵素 (PKS) を含む SP 生合成遺伝子群を同定した。さらに各種の生合成遺伝子破壊株を作製し、スコップ構造の生合成経路を明らかにした³⁾。本研究は、3-furanone 構造の生成に関与する遺伝子及び本経路に重要な中間体の同定を目的とする。

【方法・結果】 SP 生合成遺伝子群を含む 65 kb の BAC クローン上の monooxygenase 遺伝子を破壊して SUKA 株へ導入したところ、非破壊株では検出されない新規化合物の蓄積が確認された。目的化合物の生産性が良好な monooxygenase 遺伝子及び cytochrome P450 遺伝子の二重破壊株の培養物をメタノール及び酢酸エチルで抽出した後、シリカゲルカラムを用いたクロマトグラフィーにより精製し、当該化合物を約 61 mg 取得した。1D 及び 2D NMR スペクトルを用いた構造解析の結果から、本化合物は 2-pyranone 骨格を有する生合成中間体であることが判り、prescopranone (PSP) と命名した。PSP の構造から 3-furanone 骨格は脱炭酸を伴う環縮小反応で生合成されることが示唆された (図)。また、PSP の骨分化阻害活性についても合わせて報告する。

1) *Org. Lett.* **19**, 5980-5983, 2017 2) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 2646-2651, 2010
ACS synth. Biol. **2**, 384-396, 2013 3) 出町ら、日本薬学会第 138 年会、金沢、2018

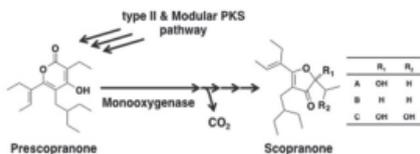


図. scopranone 類の推定 PKS 後修飾経路