

エナンチオマー及びジアステレオマーを生産する3種の *Aspergillus* 属真菌
の生合成機構に関する研究
Study on biosynthetic pathways of three *Aspergillus* fungi producing enantiomers
and diastereomers

熊本大学大学院生命科学研究部 塚本 佐知子

私たちは、3種の *Aspergillus* 属真菌が生産するプレニル化インドールアルカロイドの生合成機構の解明を行っている。本研究は、*A. protuberus*¹⁾ (能登半島で採取したイガイから単離) と *A. amoenus*²⁾ (ハワイの森林で採取したキノコから単離) が互いにエナンチオマー (鏡像異性体) の関係にある (±)-notoamide B と (±)-stephacidin A をそれぞれ生成するという私たちの発見から始まった。そして、Williams 教授 (米国コロラド州立大学、有機合成化学が専門) が前駆体と考えられる ¹³C ラベル化合物を合成し、それら化合物を用いて私たちが取込み実験を行い生成物の構造を解析することにより生合成経路の大部分を確立した。そして、Sherman 教授 (米国ミシガン大学、分子生物学が専門) とは、バイオインフォマティクス及び生化学的手法により、生合成過程で機能している酵素の多くを解明した^{3,4)}。また、notoamide B と stephacidin A のジアステレオマーに相当する versicolamide B と 6-*epi*-stephacidin A を主成分として生成する *Aspergillus* 属真菌が存在する可能性を推定し、Frisvad 教授 (デンマーク工科大学、真菌系統分類学が専門) から提供された *A. taichungensis*⁵⁾ (中国の土壌から単離) からこれら化合物の存在を確認することができた。(±)-Notoamide B、(±)-stephacidin A、(+)-versicolamide B および (+)-6-*epi*-stephacidin A は、共通の基質 (notoamide S) から分子内 Diels-Alder 反応によるビシクロ環の形成を介して生成したと考えられる。したがって、3種の真菌はそれぞれ notoamide S から Diels-Alder 反応に関して立体化学の異なる異性体を与える酵素を有していると考えられる。しかし、アルカロイド生合成酵素群のアミノ酸配列は3種の真菌において相同性が高いので、Diels-Alder 反応を触媒する酵素の構造には大きな違いはないと推定している。

3種の近縁の真菌において、Diels-Alder 反応により単一の基質から異なるエナンチオマーやジアステレオマーが生成するという発見は、これまで全く知られていないので、3種の *Aspergillus* 属真菌の生合成機構に関する研究は、学術的に大変興味深いと考えている。

1) Kato, H.; Yoshida, T.; Tokue, T.; Nojiri, Y.; Hirota, H.; Ohta, T.; Williams, R. M.; Tsukamoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2254–2256. 2) Greshock, T. J.; Grubbs, A. W.; Jiao, P.; Wicklow, D. T.; Gloer, J. B.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3573–3577. 3) Ding, Y.; de Wet, J. R.; Cavalcoli, J.; Li, S.; Greshock, T. J.; Miller, K. A.; Finefield, J. M.; Sunderhaus, J. D.; McAfoos, T. J.; Tsukamoto, S.; Williams, R. M.; Sherman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12733–12740. 4) Li, S.; Srinivasan, K.; Tran, H.; Yu, F.; Finefield, J. M.; Sunderhaus, J. D.; McAfoos, T. J.; Tsukamoto, S.; Williams, R. M.; Sherman, D. H. *MedChemComm* **2012**, *3*, 987–996. 5) Kagiya, I.; Kato, H.; Nehira, T.; Frisvad, J. C.; Sherman, D. H.; Williams, R. M.; Tsukamoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1128–1132.