

# 質量情報を取り入れた新たな天然有機化合物の探索手法により、 放線菌が産生する新規抗生物質ストレプトアミナル類を発見

## －医薬品シーズとなる化合物の多様性の拡充に期待－

京都大学（総長：山極壽一）の掛谷秀昭 大学院薬学研究科教授、西村慎一 同助教、杉山龍介 同大学院生らの研究グループと、尾仲宏康 東京大学大学院農学生命科学研究科特定教授らの研究グループは、質量分析計で規則的に検出されるイオンピークのクラスタ（集団）に着目することで、微生物複合培養液から新規抗生物質ストレプトアミナル類を発見しました。イオンピーク・クラスタ情報を指標にする本探索手法は、天然資源が含有する新たな医薬シーズの発掘に貢献すると期待されます。

本研究成果は、2016年7月27日にドイツ化学会誌「*Angewandte Chemie International Edition*」にオンライン掲載されました。

### <背景>

植物や微生物、動物が含有する天然有機化合物には特異的な生物活性を示すものが多くみられ、それらは直接、あるいはその化学構造や作用機序を参考にして、抗生物質や抗がん剤といった医薬品創製に活かされてきました。1940年代にアオカビが産生するペニシリンが抗生物質として実用化されたことを契機に多くの天然有機化合物が報告され、その数は植物からは50-60万、微生物からは5万、海洋生物からは3万といわれます。ところが近年は天然資源からの新規化合物の報告数は減少傾向にあります。すなわち、創薬シーズの取得を目的に天然資源を探索しても、すでに報告されており開発の余地の少ない化合物の取得に終わることが多々あります。現在、この問題を回避するべく、新しい生物資源の開拓やゲノム解析による二次代謝産物の網羅的な探索など、新しい方法論が模索されています。

### <研究手法>

研究グループ<sup>1</sup>ではユニークな天然資源から、特徴的な生物活性を示す天然有機化合物の探索研究を行っています。近年では、放線菌とミコール酸含有細菌の複合培養液から抗真菌化合物 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (5aTHQ) 類を見出しました<sup>1,2</sup>。5aTHQ 類には少なくとも8つの類縁化合物が存在し、それらは質量の差が14であることから、質量分析計では14マスユニットおきに観測されるイオンピークのクラスタとして検出されます。この質量分析データは5aTHQ 類に特有のものであることから、異なるイオンピークのクラスタに着目することで新規の化合物群を容易に取得できると予想しました（図1）。すなわち、化合物データベース検索において232のイオンピークをクエリとするよりも、232から288のイオンピークをクエリとすることで当該化合物がデータベースに格納されている既知化合物と同一かどうか、正確に判断することができるのです。そこで14マスユニットおきに検出されるイオンピークのクラスタを同複合培養液から探索したところ、新たなイオンピーク・クラスタ ( $m/z = 270, 284, 298, 312, 326$ ) を見出しました。これらのイオンピークに相当する化合物はこれまでに報告されていなかったことから、目的のイオンピークを示す化合物を精製し、化学構造を解析したところ、ストレプトアミナルと命名した新しい構造を有する化合物であることが明らかになりました。

<sup>1</sup>京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻 システムケモセラピー（制御分子学）分野  
(URL : <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/>)

<sup>2</sup>東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻 微生物潜在機能探索寄付講座  
(URL : <http://microbial-potential.bt.a.u-tokyo.ac.jp/research/>)

ストレプトアミナルの化学構造は天然物のスペクトル解析と化学合成により決定しました。次に生物活性を検討したところ、本化合物は複数種のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して抗菌活性を示すことが明らかになりました(図2)。一方で、分子サイズのよく似た抗真菌化合物 5aTHQ類は全く抗菌活性を示しませんでした。このことは、ストレプトアミナル類に含まれるヘミアミナル構造による分子の3D構造が活性発現に寄与していることを示しています。ヘミアミナル構造はこれまでに限られた天然有機化合物にしか存在せず、ストレプトアミナル類は化学構造的にも非常に珍しい抗生物質といえます。

### <今後の展望>

天然有機化合物の質量分析データのデータベース化や、生合成遺伝子の網羅的解析を基盤にした新規化合物の探索方法の開発が試みられており、現在、既存のパーツからなる化合物(例えば、アミノ酸から構成されるペプチド性化合物)の同定・取得には威力を発揮しています。しかし全く新しい化学構造を持つ化合物を、大規模データの統計解析だけで取得することは非常に困難です。本研究では分子量14の違いという特徴を持った化合物群に注目することで、新しい炭素骨格を有する化合物群の取得に成功しました。このことは、天然資源に対して新しい検索方法を適用することで、天然有機化合物のケミカルスペース(化学種の多様性)を拡張することが可能であることを強く示唆しています。

### <書誌情報>

タイトル：“Discovery and total synthesis of streptoaminals, antimicrobial [5,5]-spirohemiaminals from the combined-culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*”

著者：Ryosuke Sugiyama, Shinichi Nishimura, Taro Ozaki, Shumpei Asamizu, Hiroyasu Onaka, Hideaki Kakeya

掲載誌：Angewandte Chemie International Edition

[DOI] <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201604126>

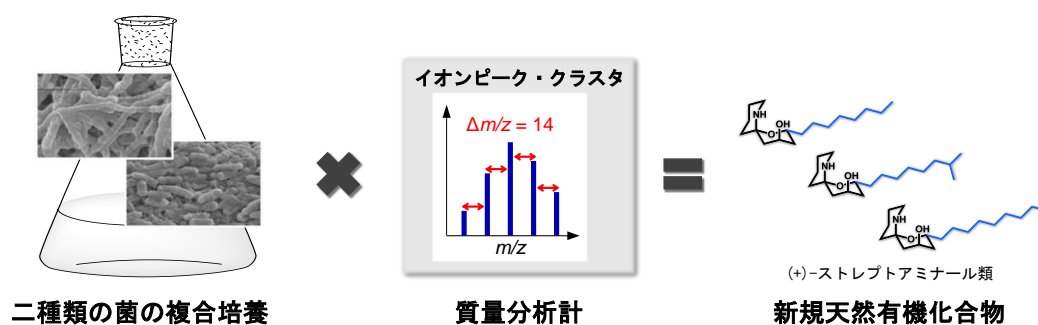
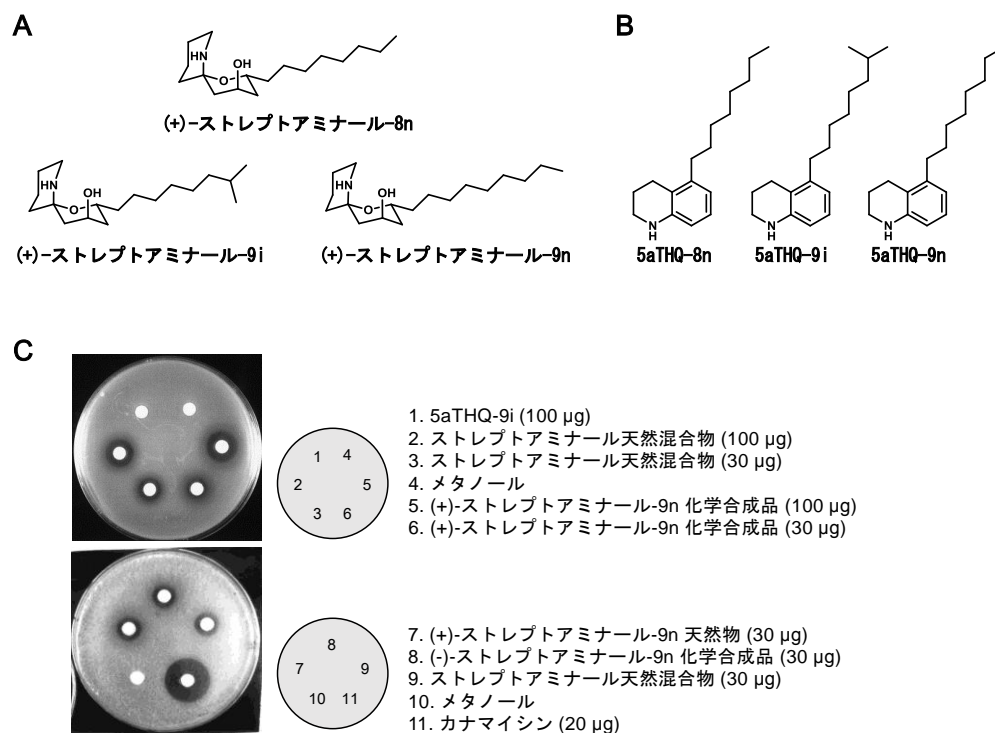


図1. イオンピーク・クラスター情報を用いた新規天然有機化合物の取得イメージ

放線菌 *Streptomyces nigrescens* HEK616 とミコール酸含有細菌 *Tsukamurella pulmonis* TP-B0596 を一つのフラスコで培養(複合培養)し、培養液を有機溶媒で抽出したものを質量分析計で分析を行った。質量差14のイオンピーク・クラスターを探索するというユニークなアプローチにより、新規抗生物質ストレプトアミナル類を発見した。



## 図 2. ストレプトアミナル類と 5aTHQ 類の化学構造と抗菌活性

A-B. ストレプトアミナル類と 5aTHQ 類の化学構造。両化合物群ともアルキル鎖の長さが異なる化合物が複数存在し、本研究により 3 種のストレプトアミナルを、以前の研究により 8 種の 5aTHQ の単離に成功している。図には母骨格に結合しているアルキル鎖の炭素数が 8-9 の化合物を示す。n (normal) や i (iso) はアルキル鎖の末端構造を表す。両化合物群とも炭素数は共通しており、酸化度の違いにより立体的な構造と平面的な構造が構築されている点が興味深い。

C. 抗菌活性。黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) を含む培地上に、化合物 (20-100 μg) を染み込ませたペーパーディスク (白い丸) を置き、一晚培養したもの。ストレプトアミナルを染み込ませたディスクの周りには菌が生えていない阻止円 (写真では黒く抜けている) がみられるが、5aTHQ-9i のディスクの周りには阻止円は見られない。メタノールは化合物を溶かしていた溶媒、カナマイシンは放線菌が産生する抗生物質 (コントロール実験)。