

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	ゲノムマイニングを活用した新規ニトリル含有天然物の取得と生物活性評価				
研究組織	代 表 者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・講師	氏名	岸本 真治
	研究分担者	所属・職名	静岡県立大学薬学部修士 1 年	氏名	田村 翼
		所属・職名	静岡県立大学薬学部 4 年	氏名	高橋 陸人
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	静岡県立大学薬学部・講師	氏名	岸本 真治

講演題目
ゲノムマイニングを活用した新規ニトリル含有天然物の取得と生物活性評価
研究の目的、成果及び今後の展望
ニトリル基は立体障害が小さいにも関わらず、電子吸引力が高く水素結合のドナーとなり、代謝安定性が高い、といった他の官能基にはない特徴的な性質を併せ持つ官能基である。それゆえに医薬品や農薬の構造中にしばしば導入されており、薬学的に重要な官能基である。天然においてもバクテリアや植物がニトリル基含有天然物を生産している例が多数報告されており、ニトリル基は生物にとっても重要な官能基といえる。一方、豊富な二次代謝を行っていることが知られる糸状菌から見出されたニトリル基含有天然物は(-)-auranthine のみであり、バクテリアや植物と比較すると著しく少ない。生物の進化を考慮すると糸状菌の生産するニトリル基含有天然物が(-)-auranthine だけであるとは考えにくく、未発見のニトリル基含有天然物が多く眠っている可能性が高い。そこで、「糸状菌のニトリル基生合成遺伝子をもとにゲノムマイニングを行うことで効率よく新規ニトリル基含有天然物を獲得し、その生物活性を明らかにする」ことを目的として本研究を遂行した。 申請者が見出したニトリル基生合成遺伝子 <i>nitB</i> をもとにゲノムマイニングすることで、複数の糸状菌の生合成遺伝子クラスターに <i>nitB</i> のホモログ遺伝子が含まれていることがわかり、これらの遺伝子クラスターがニトリル基含有天然物を生合成する可能性が示唆された。また、<i>Aspergillus lentulus</i> で新たに (+)-auranthine の生合成遺伝子クラスターを発見しその機能を解明した。これまでに我々は日本由来の <i>A. lentulus</i> 株から母骨格を形成する非リボソームペプチド合成酵素遺伝子 <i>nitA</i> とニトリル基生合成を担う <i>nitB</i> で構成される(-)-auranthine の遺伝子クラスター (<i>nit</i> クラスター) を発見していたが、海外由来の <i>A. lentulus</i> 株では <i>nitA</i> の大部分が欠損し異なる非リボソームペプチド合成酵素遺伝子 <i>nitC</i> が新しく加わっていたのである。これにより同じ生物種でも日本由来株は(-)-auranthine、海外由来株は(+)-auranthine というエナンチオマーの関係にある化合物をそれぞれ生合成することが判明した (Kishimoto, S. et al. (2025) JACS, DOI: 10.1021/jacs.5c00470)。生物活性についてはまだ探索の途中であるが、このようにエナンチオマーの関係にある化合物を同一生物種が生合成している例は他になく、何らかの生物学的意義があつてこのような事象が起きているものと推察される。この生物活性が明らかになることで微生物がどのように二次代謝を進化させてきたのかについて新たな知見が得られると期待される。