

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：23201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05848

研究課題名(和文) 超希少放線菌群における二次代謝能の全容解明を通じた新規創薬資源の開拓

研究課題名(英文) Exploration of new source for drug screening through the comprehensive analysis of secondary metabolism in super rare actinomycetes

研究代表者

五十嵐 康弘 (Igarashi, Yasuhiro)

富山県立大学・工学部・教授

研究者番号：20285159

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：放線菌は抗生物質など医薬品の生産微生物として利用されてきたが、主要な放線菌属からは新規化合物を得ることが困難な状況にある。本研究では二次代謝遺伝子の分布が属により異なると予測し、化合物報告がない放線菌属を調査した。その結果、複数の希少放線菌属(Catellatospora, Krasilnikovia, Pseudosporangium, Allokutzneria)から初めて新規化合物を見出すことに成功した。これにより、化合物報告のない放線菌属がこれまで研究されてきた放線菌属と同等の二次代謝能をもつことが明らかとなり、未研究属が新規化合物探索のための新たな分類群となることを示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

さまざまな抗生物質が放線菌により生産され、これまで70年以上にわたって感染症治療に役立てられてきた。それ以外にも、抗癌剤、抗寄生虫薬、農業用薬剤など多岐にわたる医薬品が放線菌により生産されている。一方で、長期にわたる探索の結果、分離の容易な放線菌からは新規化合物が得にくくなり、新たな探索源の開拓が求められていた。本研究では新薬探索に有用な微生物群の調査を行い、これまで研究されていない放線菌属が優れた物質生産能をもち、多様な新規化合物を生産することを初めて明らかにした。この知見は、今後の微生物からの医薬品探索において役立つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Actinomycetes have been utilized as a producer of medicines including antibiotics for many years, but discovery of new bioactive compounds from commonly studied actinomycetes is getting more difficult. In this study, based on the assumption that gene distribution for secondary metabolites is different at the genus level, we investigated the secondary metabolism in actinomycete genera from which no bioactive compounds have been reported. As a result, we succeeded in discovering the first natural products from unstudied rare actinomycete genera such as Catellatospora, Krasilnikovia, Pseudosporangium, and Allokutzneria. This result indicates that unstudied genera also possess high potential in secondary metabolism and thus should be considered as an untapped source of new compounds in drug discovery program.

研究分野：天然物化学

キーワード：希少放線菌 二次代謝物 生理活性物質 多様性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

微生物の中でも特に放線菌が生産する化合物は有用な生物活性と共に構造多様性に優れている。アミノグリコシド、マクロライド、テトラサイクリンに代表される抗菌物質は放線菌により生産され、これまで70年以上にわたって感染症治療に役立てられてきた。抗生物質以外では、抗癌剤、糖尿病治療薬、抗寄生虫薬、免疫抑制剤、農業用薬剤など多岐にわたる医薬品が放線菌から発見され、実用化されている。一方で、長期にわたる探索の結果、分離の容易な普通種の放線菌からは新規化合物が得にくくなり、新たな分類群の開拓が求められている。放線菌綱には51科あり、全体として約300属が知られているが、このうち7科に属する放線菌属しか二次代謝能が確認されておらず、残りの科についてはほぼ手つかずの状態と推測される。放線菌の中で最も物質生産能の高い *Streptomyces* 属からはこれまでに8000種類以上もの化合物が発見されている。一方で、*Micromonosporaceae* 科に含まれる29属のうち、*Micromonospora*, *Actinoplanes*, *Salinispora* 属が二次代謝能に優れ、これら3属から800種類以上の化合物が発見されている。しかし驚くべきことには、2017年にデータベース調査をした時点では、*Micromonosporaceae* 科29属のうち化合物報告のある属はわずかに9属であり、20属からは化合物が報告されていなかった。他方で、DNA データベースを検索すると、そのような化合物報告のない属のゲノム中に、平均して6個から40個の二次代謝生合成遺伝子クラスターが存在していた。これらの事実から、化合物報告がされていない未研究放線菌属が新規化合物の探索源としての可能性を秘めていると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、これまでに化合物報告のない、あるいは報告数が非常に少ない放線菌属の物質生産能、すなわち二次代謝能を明らかにすることである。これにより新規化合物の発見効率が低下している *Streptomyces* 属等に替わる、新たな探索源を示すことができ、放線菌からの医薬品探索をより効率的に進めることが可能になる。第二の目的は、得られた新規化合物の中に、優れた生物活性のものがあれば、それをリードとして創薬研究を展開することである。第三の目的は、得られた新規化合物の構造新規性が高く、生合成上の特徴が認められれば、生合成遺伝子、生合成酵素の解析へと展開することである。

3. 研究の方法

本研究で調査対象とする放線菌属は、希少放線菌の中でも特に分離頻度が低く、一般的な手法では分離することが難しい。実際に我々の研究室では二十年以上にわたり、さまざまな環境から放線菌分離を行ってきたが、そのような希少属を分離した経験はない。したがって、自力での分離・収集は効率的でないと判断されたため、公的カルチャーコレクション(製品評価技術基盤機構・バイオテクノロジーセンター、以下NBRC)と山梨大学生命環境学部・山村英樹准教授から菌株の提供を受け、二次代謝物解析を行うこととした。

入手した放線菌株は、前培養ののち、三種類の液体培地で振とう培養した。温度は30℃、培養日数は生育の様子を見ながら7~14日間行った。その後、1-ブタノールで抽出し、その一部を濃縮後、DMSOに再溶解し、HPLCで分析した。検出されたピークのUVスペクトルを研究室内で構築した既知化合物のUVデータベースと照合し、新規性を判定した。新規性が示唆されたHPLCピークは単離し、構造解析へ進めた。また、化合物報告のない属については、照合の結果に関わらず、生産物を単離し、構造解析へと進めた。構造解析はNMR、MSスペクトルの解析を中心に行い、必要に応じて誘導体化、DFT計算による配座解析、化学シフト予測等を取り入れて行った。生物活性は、抗菌活性、細胞毒性、植物生長活性、抗寄生虫活性等について評価した。

4. 研究成果

以下に本研究で調査した放線菌各属の二次代謝物解析の結果を述べる。

1) *Micromonosporaceae* 科

Phyohabitans 属

本研究に着手した時点では、*Phyohabitans* 属放線菌からはステロイド系化合物が1件報告されているのみであったが、DNAデータベースによると同属のゲノム公開株はポリケチドや非リボソームペプチドの生合成遺伝子クラスターが10個以上保有しており、新規化合物の生産が期待された。しかし同属は環境からの分離頻度が低く、自力での分離・収集が困難なため、公的カルチャーコレクション(NBRC)から7株を入手し、研究に用いた。まずこれらを16S rRNA 遺伝子配列に基づき系統解析した。その結果、これまでに同属には5種が承認されているが、7株のうち4株は *P. suffuscus* と、1株は *P. rumicis* と、また2株は *P. flavus* と近縁のクラスターを形成することがわかった。次にこれら7株を三種類の液体培地で培養し、生産物をHPLCにより解析した。HPLCで検出されたピークのUVスペクトルを比較すると、興味深いことに、*P. suffuscus* に属する4株は概ね同じ化合物を生産していた。一方で、*P. flavus* に属する1株はそれとは全く異なる

化合物を生産していた。*P. flavus* に属する 1 株と *P. ramicis* に属する 1 株は、いずれも不飽和脂肪酸のみを生産していた。

そこで次に、*P. suffuscus* に属する RD002984, RD003013, RD003215 株が生産する二次代謝物を単離し、構造解析した。RD002984 株からは主生成物として、 δ -ラク톤を末端に有する鎖状ポリケチド (phytohabitols A, B, C) が得られた。Phytohabitols はポリケチド鎖に複数のメチル基とヒドロキシ基が置換し、skipped diene を有する新規化合物で、誘導体化、MPA 法、JBCA 解析等を組み合わせて絶対配置を決定した。Phytohabitols は、 δ -ラクトン上のアルキル鎖の異なる三つの類縁体として得られた。これらの化合物は、細胞毒性の見られない濃度範囲で、EC17 ヒト食道がん細胞の遊走を IC₅₀ 値 8~15 μ M で阻害した。また、アメリカトリパノソーマ症 (シャーガス病) の原因寄生虫 *Trypanosoma cruzi* の生育を IC₅₀ 値 6~18 μ M で既存薬剤ベンツニダゾール (IC₅₀ 値 16 μ M) と同程度に阻害した。さらに RD003013 株からは、プレニル化修飾された芳香族ポリケチド (phytohabinone) とハロゲン化ピロール構造をもつ脂肪族ポリケチド (phytohabimicin) が新規化合物として見出された。Phytohabinone はナフトキノン母核にプレニル基が二個置換した構造を持ち、グラム陽性細菌に弱い抗菌性を示し、マウス白血病 P388 に対しては IC₅₀ 値 1.7 μ M で細胞毒性を示した。一方で、phytohabimicin は既知化合物 calcimycin と共通の炭素骨格を有していたが、生合成スターターとなるピロール環が塩素原子 2 個置換されている点と生合成末端がチアゾール環である点が既知の関連化合物とは異なっており、*Phytohabitans* 属が固有の修飾酵素をもつことが示唆された。Phytohabimicin は EC17 ヒト食道がん細胞の遊走を 10 μ M で有意に阻害するとともに、グラム陽性細菌、酵母の生育を強く阻害した (MIC 0.19~0.37 μ g/mL)。RD003215 株もまたこれら 3 化合物を生産したが、その他にも未知の芳香族化合物を生産していた。Habipyranquinone A, B, C は、ナフトキノン骨格にプレニル基が一個置換したメロテルペノイドで、-lapachone の新規類縁体であった。特に habipyranquinone B と C はベンゼン環上にアミノ基が置換する点が特徴的であった。また isatin 骨格にメトキシ基が二個置換し、ケト基がヒドロキシ基に還元された新規化合物も得られた。これらの化合物の抗菌性は弱く、habipyranquinone B のみがグラム陽性細菌 *Staphylococcus aureus* と *Kocuria rhizophila* に MIC 50 μ g/mL で抗菌活性を示した。また、habipyranquinone A と isatin の新規類縁体は、P388 細胞に対しそれぞれ IC₅₀ 値 29, 14 μ M で細胞毒性を示した。

NBRC より入手した未研究属 *Xiangella* sp. RD004123 株は、培養スクリーニングにより A16 液体培地中で多様な二次代謝物を生産することから、候補株として研究を進めることとした。そこで分類位置を再分析したところ、16S rRNA 遺伝子配列は *Micromonospora phaseoli* のタイプ株に最も近かったが、走査電子顕微鏡による画像解析では、*Micromonospora* 属に典型的な基底菌糸に単一の胞子を着生する像は見られず、鎖状に連鎖した胞子形成が観察された。さらに、アミノ酸や糖など細胞壁成分を化学分析したところ、*Phytohabitans* 属に特有の成分パターンが認められた。また、全ゲノム配列のデジタル DNA-DNA ハイブリダイゼーションでは *Phytohabitans* 属と同じクレードを形成するが、既知種との完全一致は見られなかったことから、新種 *Phytohabitans aurantiacus* RD004123^T を提唱するに至った。これまでに、本株の生産物のうち 5 化合物の構造を決定した。そのうち 4 化合物 (RD4123A~RD4123D) は 3-amino-2-carboxycyclohex-2-enone 構造に、*o*-aminophenol が 2 位カルボキシ基とアミド結合を形成した新規化合物であった。いずれも 1 ないし 2 個の不斉点を持ち、その絶対配置は NMR 解析と ECD 計算により決定した。残り 1 化合物 (RD4123E) は、二分子の 2-amino-3-hydroxybenzoic acid が縮合した 4-quinazolinone 誘導体であることを NMR 解析と DFT 計算による化学シフト予測により決定した。いずれの化合物も抗菌活性は示さなかったが、P388 細胞に対する細胞毒性は認められ、RD4123B が最も強い活性 (IC₅₀ 値 13 μ M) を示した。

Catellatospora 属

Catellatospora sp. RD067858 株は A3M 液体培地で培養すると、複数の未知 UV スペクトルをもつ化合物を生産した。そこで培養抽出物から分画、精製を行い、3 つの新規化合物 (catellatolactams A, B, C) を得た。Catellatolactam A の構造は、NMR および MS データに基づき、ベンゼン環を有する 13 員環マクロラクタムであることを明らかにした。一方で、catellatolactam B では、マクロ環鎖状部分にエポキシドが形成されていることに加えて、ベンゼン環と鎖状部分が架橋することにより 2-インドリノン環が形成されていた。不斉点 3 個に対応する 4 つの相対配置について、NMR 化学シフト値を量子化学計算により求め、実測値と比較することにより、相対配置を決定した。絶対配置は ECD スペクトルの理論計算と実測スペクトルの比較により決定した。また catellatolactam C は、catellatolactam B のインドリノン環部分に 3-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸 (AHBA) が窒素原子を介して結合した新規構造を有していた。Catellatolactam C の相対配置と絶対配置は量子化学計算による実測データとの比較により決定した。Catellatolactam はいずれも抗菌活性、細胞毒性を示さなかったが、いずれの化合物も 1~10 μ M でレタス発芽種子の根伸長を 1.2~1.3 倍促進し、catellatolactam B が最も強い活性を示した。Catellatolactam 類は、その構造的特徴から AHBA を生合成スターターとするポリケチドと考えられた。同様の経路により生合成される化合物は、放線菌から複数報告されているが、catellatolactam B や C のようにインドリノン環をもつ化合物は前例がない。Catellatolactam 類は、*Catellatospora* 属放線菌から発見された最初の新規化合物であり、ここで得られた結果は、同属放線菌の新規化合物探索源としての有用性を示している。

Catellatospora sp. ITN6-2 は、共同研究者の山梨大学・山村英樹准教授の研究グループにより山梨県の土壌から分離され、16S rRNA 遺伝子の相同性から *Catellatospora* 属放線菌と同定された。ITN6-2 株は A3M 液体培地で培養したときのみ、当研究室のデータベースには存在しない未知 UV スペクトルをもつ化合物を生産した。そこで培養抽出物から分画、精製を行ったところ、2つの新規化合物 (catellatopyrrole A, B) を得ることができた。それらの構造は NMR と MS により解析した。Catellatopyrrole A の MS スペクトルでは、190, 192, 194 に強度比 9:6:1 の分子イオンピークが検出され、塩素原子を 2 個含むことがわかった。さらに NMR データの解析により、本化合物はピロール環上に 2 個の塩素原子をもち、5 位にアシル側鎖を有する新規化合物であると決定した。一方で、catellatopyrrole B の MS スペクトルでは、224, 226, 228, 230 に強度比 27:27:9:1 の分子イオンピークが検出されたことから、塩素原子 3 個の存在が示唆された。NMR 解析により、catellatopyrrole A と同様の塩素原子 2 個が置換したピロール環が存在し、5 位アシル側鎖にも塩素原子 1 個が置換した構造であると判明した。Catellatopyrrole A と B はいずれも非常に弱い抗菌活性を細菌類、酵母に対して示した一方で、マウス白血病細胞の増殖を IC₅₀ 値 24~28 μM で阻害した。また、いずれの化合物も 1~10 μM でレタス発芽種子の根伸長を 1.2~1.3 倍促進した。この促進活性は、植物ホルモンのゼアチンと同程度のものであった。ジクロロピロール構造は微生物二次代謝物にしばしば認められ、プロリンを前駆体としてピロール環の塩素化により生合成されることが知られている。これまで報告されている関連化合物はいずれもピロール環 5 位でポリケチド鎖が伸長する様式で生合成されているが、catellatopyrrole ではピロール環 5 位のアシル鎖末端がアルキル基となっており、従来の関連化合物とは生合成様式が異なると推測された。

Pseudosporangium 属

Pseudosporangium 属放線菌からは化合物報告が全くなされていないが、ゲノム公開株の DNA 配列中には 10 個以上の PKS および NRPS 生合成遺伝子クラスターが存在しているため、本属の生産物を調査することとした。NBRC から入手した同属放線菌 20 株を培養スクリーニングによる代謝物解析に供したところ、RD062863 株が顕著な物質生産を示したため、単離精製し、新規環状ペプチド (pseudosporamide) と oligomycin 系の新規マクロライド (pseudosporamicin A, B, C) を得ることができた。Pseudosporamide は、*N*-アセチルチロシン、プロリン、トリプトファンがこの順に配列したトリペプチドであり、チロシンヒドロキシ基のメタ位とインドール環 5 位との間に結合を形成し環化している。このビアリアル結合は軸不斉を有し、絶対配置が S_a であることを ECD と NMR 化学シフトの DFT 計算により決定した。また pseudosporamicin 類はスピロアセタール環側鎖にヒドロキシ基を有さない点で、既知の関連化合物とは異なっていた。Pseudosporamide は P388 細胞の増殖を IC₅₀ 値 11 μM で阻害し、pseudosporamicin 類はより強い活性を示した (IC₅₀ 値 0.12~3.7 μM)。また pseudosporamicin 類は炭疽病菌 *Glomerella cingulata* に優れた抗菌活性を示した (MIC 0.78~1.56 μg/mL)。

Krasilnikovia 属

Krasilnikovia 属放線菌からは化合物報告が全くなされていないが、ゲノム公開株の DNA 配列中には 20 個以上の二次代謝生合成遺伝子クラスターが存在しており、物質生産能が示唆された。そこで NBRC から *Krasilnikovia* 属を 7 株入手し、三種類の液体培地で物質生産を比較した。その結果、4 株に有意な物質生産を認め、単離、構造解析により RD002737 株からはフラボノイドを、RD004863 株と RD004949 株からは既知化合物 BE-54238A を同定した。一方で、RD003821 株は A11M 培地で培養したときにこれらとは異なる化合物を生産しており、3 つの新規化合物 (krasilnikolide A, B, detalosylkrasilnikolide A) を得ることができた。Krasilnikolide A と命名した主生産物は、NMR 解析により 20 員環マクロライドにデオキシ糖が付加した構造をもつことを明らかにした。糖の絶対配置を ^{3,4}J_{HH} および ^{2,3}J_{CH} 結合定数に基づき解析し、6-デオキシタロースであると決定した。しかし糖の 1 位については、-アノマー、-アノマーいずれとも判断しがたい結合定数パターンを示し、立体を決定することができなかった。そこで、6-デオキシタロースと同じくアキシシャルの 2 位ヒドロキシ基をもつマンノースをモデル化合物として選定し、その -および -メチルグリコシドについて 1 位周辺の ^{2,3}J_{CH} 結合定数を測定し、配座解析した。その結果、1 位プロトンと 2 位炭素の結合定数 ²J_{C2,H1} が通常の鎖状オキシメチン系とは異なる大小関係の結合定数を示すことがわかり、krasilnikolide A の 6-デオキシタロースは -グリコシド結合をもつと決定した。さらに糖の絶対配置は、6-デオキシタロースとシステインメチルエステル、イソチオシアネート化合物との反応により誘導されるジアステレオマー分離を利用し、L 体と決定した。マクロライド骨格は剛直な構造であったため、ROESY 相関と結合定数の解析により絶対配置を決定することができ、6-デオキシタロースの絶対配置と関連付けることにより、krasilnikolide A の絶対配置を決定した。Krasilnikolide B は、NMR および MS 解析により、krasilnikolide A よりメチレン 1 個分大きい分子であることがわかり、さらに二次元 NMR 解析により krasilnikolide A のメチル基の一つがエチル基に置き換わった類縁化合物であると決定した。Krasilnikolide B の NMR 化学シフトはプロトン、カーボンいずれも krasilnikolide A の値に酷似しており、比旋光度、ECD スペクトルも krasilnikolide A のものに非常に近いものであったことから、同一の絶対配置を持つと結論した。もう一つの化合物は、krasilnikolide A から 6-デオキシタロースが失われたアグリコンであり、detalosylkrasilnikolide A と命名した。その絶対配置は、NMR

データ, 比旋光度, ECD スペクトルの比較に基づき, krasilnikolide A と同一と決定した。Krasilnikolide A は, グラム陽性細菌 *Staphylococcus aureus* と *Kocuria rhizophila* に抗菌活性を示し, krasilnikolide B と detalosylkrasilnikolide A は *Kocuria rhizophila* にも抗菌活性を示した。一方で, いずれの化合物もマウス白血病細胞の増殖を阻害し, detalosylkrasilnikolide A が IC₅₀ 値 3.9 μM で最も強い活性を示した。20 員環マクロライドは放線菌以外にも海洋動物などから報告されているが, 6-デオキシタロースによる修飾を受けたマクロライドは, krasilnikolide 類が最初の例である。また, krasilnikolide 類は *Krasilnikovia* 属放線菌から単離された最初の化合物であり, 本結果は, 同属放線菌が新規化合物探索源として有用であることを示唆するものである。

2) *Pseudonocaridaceae* 科

Allokutzneria 属

Pseudonocaridaceae 科に属する *Allokutzneria* 属放線菌からはこれまで化合物報告が全くないが, ゲノム公開株の DNA データによると同属には一株あたり 30 個以上の二次代謝生成遺伝子クラスターが存在しており, 高い物質生産能が期待された。そこで NBRC から 2 株を入手し, 培養生産物を調査したところ, RD064190 株が A3M 液体培地で培養した際に複数の未知化合物を生産することがわかった。実際に, 培養抽出物から分画, 精製を行うことにより, 4 つの新規化合物 (allopteridic acid A, B, C および allokutzmicin) を単離した。Allopteridic acid A は, 六員環アセタール構造をもつポリケチドであり, 相対配置は NMR 解析により, 絶対配置は ECD 理論計算により決定した。炭素骨格と不斉炭素の位置は, 当研究室で以前に *Streptomyces* 属放線菌から単離した pteridic acid A に一致しており, 共通の生合成起源をもつ可能性が示唆された。Allopteridic acid B は, allopteridic acid A と同様に六員環を有していたが, メタノール 1 分子が脱離しており, アセタール環の代わりにジヒドロピラン環が形成されていた。また allopteridic acid A の六員環上のヒドロキシ基が, allopteridic acid B ではメトキシ基に置換された上, 立体配置が逆転していた。Allopteridic acid B の絶対配置は, allopteridic acid A との ECD スペクトルの比較, また生合成の共通性から決定された。Allopteridic acid C は, allopteridic acid A と同一の平面構造に, デオキシアミノ糖が結合した全体構造を有していた。糖部位の相対配置は NMR により解析し, バンコサミンと決定した。バンコサミンは放線菌特異的に生産される異常糖の一つであり, これまでに L-体しか報告されていないことより, 絶対配置は L 型と推定した。ポリケチド由来の部分の立体構造は, NMR により詳細に解析した結果, アセタール環上のメトキシ基とヒドロキシ基の立体が allopteridic acid A のものとは反転した立体配座を有していた。また, これら allopteridic acid とは全く異なる炭素骨格の鎖状ポリケチド化合物として allokutzmicin が得られた。この化合物は, 両末端にグアニジノ基とカルボキシ基を有し, 炭素鎖中には一つのエポキシド, 共役ジエンと非共役ジエンを一つずつ有していた。これらの相対立体配置は結合定数ならびに関連化合物の化学シフト文献値との比較により決定した。カルボキシ基近傍にはメチル基とヒドロキシ基の不斉点が計 4 個存在しており, NMR 解析により相対配置を決定した。Allopteridic acid はいずれも抗菌活性と細胞毒性を示さなかったが, レタス発芽種子の根伸長を 1~10 μM で 1.2~1.4 倍促進した。一方で, allokutzmicin は酵母に対する弱い抗菌作用とマウス白血病細胞に対する弱い細胞毒性を示し, レタス発芽種子の根伸長を 10 μM で 20% 程度阻害した。Allopteridic acid に関連する天然物は, *Streptomyces* 属放線菌が生産する pteridic acid の一例のみである。両者は, 生合成上の関連も深いと考えられたが, pteridic acid が二環性スピロケタール構造を形成していることに対し, allopteridic acid は単環アセタールもしくはジヒドロピラン単環であり, さらにデオキシ糖による修飾も受けており, pteridic acid とは構造的に大きく異なる新規化合物であった。また allokutzmicin は, 広義では clethramycin に代表される, 放線菌に特異的な巨大鎖状ポリエン化合物に属するものの, 既知化合物に比べて炭素鎖長がおよそ半分であること, 共役ポリエン, ポリオール構造を持たない点が異なっており, 新規性が認められた。以上の結果は, *Allokutzneria* 属が新規骨格化合物の探索源として有望であることを強く示唆している。

これらの結果は, 化合物報告のない放線菌属が, これまで研究されてきた放線菌属と同等の二次代謝能をもつことを示している。本研究で調査した放線菌属のうち, *Catellatospora*, *Krasilnikovia*, *Pseudosporangium*, *Allokutzneria* 属については本研究で初めて新規化合物が単離, 構造決定された。このこともまた未研究の放線菌属が, 新規化合物探索源として高い可能性のあることを示唆している。得られた新規化合物のうち, trehangelin E は植物ホルモンより強い根生長促進作用を有しており, 植物生長制御剤としての応用が期待できる。また, catellatolactam や catellatopyrrole, allopteridic acid のように構造新規性が高い化合物は, 生合成上の新規性が期待される。このうち catellatopyrrole 生合成遺伝子の解析研究は既に開始されている。未研究放線菌属の化合物研究が進んでいない理由の一つは, 分離難度の高さにあると考えられ, 今後, そのような希少放線菌属の分離技術を確立していくことも, 放線菌由来天然物からの創薬の実現のためには極めて重要な課題と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 S. Saito, N. Oku, Y. Igarashi	4. 巻 75
2. 論文標題 Mycetoindole, an N-acyl dehydrotryptophan with plant growth inhibitory activity from an actinomycete of the genus Actinomycetospora	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 44-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-021-00474-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 S. Saito K. Indo N. Oku H. Komaki M. Kawasaki Y. Igarashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Unsaturated fatty acids and a prenylated tryptophan derivative from a rare actinomycete of the genus Couchioplanes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2939-2949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.17.203	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 S. Satio, K. Atsumi, T. Zhou, K. Fukaya, D. Urabe, N. Oku, Md. R. U. Karim, H. Komaki, Y. Igarashi	4. 巻 16
2. 論文標題 A cyclopeptide and three oligomycin-class polyketides produced by an underexplored actinomycete of the genus Pseudosporangium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1100-1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.16.97	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Lu Shiyang, Zhou Tao, Fukaya Keisuke, Harunari Enjuro, Oku Naoya, Urabe Daisuke, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Krasilnikolides A and B and Detalosylkrasilnikolide A, Cytotoxic 20-Membered Macrolides from the Genus Krasilnikovia: Assignment of Anomeric Configuration by J-Based Configuration Analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2796 ~ 2803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.2c00781	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Shun, Xiaohanyao Ye, Zhou Tao, Nakajima-Shimada Junko, Tashiro Etsu, Triningsih Desy Wulan, Harunari Enjuro, Oku Naoya, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Phytohabitols A-C, -Lactone-Terminated Polyketides from an Actinomycete of the Genus <i>Phytohabitans</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1697 ~ 1703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.2c00137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harunari Enjuro, Mae Shunsuke, Fukaya Keisuke, Tashiro Etsu, Urabe Daisuke, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 75
2. 論文標題 Bisprenyl naphthoquinone and chlorinated calcimycin congener bearing thiazole ring from an actinomycete of the genus <i>Phytohabitans</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 542 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-022-00559-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu Chang, Zhang Zhiwei, Fukaya Keisuke, Urabe Daisuke, Harunari Enjuro, Oku Naoya, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Catellatolactams A-C, Plant Growth-Promoting Ansamacrolactams from a Rare Actinomycete of the Genus <i>Catellatospora</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 1993 ~ 1999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.2c00331	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Triningsih Desy W., Zhou Tao, Fukaya Keisuke, Harunari Enjuro, Oku Naoya, Urabe Daisuke, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 75
2. 論文標題 Cyclic enaminones and a 4-quinazolinone from an unidentified actinomycete of the family <i>Micromonosporaceae</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 610 ~ 618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-022-00558-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lu Shiyang, Harunari Enjuro, Oku Naoya, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 75
2. 論文標題 Trehangelin E, a bisacyl trehalose with plant growth promoting activity from a rare actinomycete <i>Polymorphospora</i> sp. RD064483	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 296 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-022-00519-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu Chang, Yamamura Hideki, Hayakawa Masayuki, Zhang Zhiwei, Oku Naoya, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 75
2. 論文標題 Plant growth-promoting and antimicrobial chloropyrroles from a rare actinomycete of the genus <i>Catellatospora</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 655 ~ 661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-022-00567-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Triningsih Desy W., Harunari Enjuro, Fukaya Keisuke, Oku Naoya, Urabe Daisuke, Igarashi Yasuhiro	4. 巻 76
2. 論文標題 Species-specific secondary metabolism by actinomycetes of the genus <i>Phytohabitans</i> and discovery of new pyranonaphthoquinones and isatin derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 249 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41429-023-00605-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 C. Liu, Z. Zhang, K. Fukaya, N. Oku, E. Harunari, D. Urabe, Y. Igarashi	4. 巻 76
2. 論文標題 Isolation and structure determination of allopteridic acids A-C and allokutzmicin from an unexplored actinomycete of the genus <i>Allokutzneria</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	6. 最初と最後の頁 305-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齋藤駿、印藤寛二、奥直也、小牧久幸、五十嵐康弘
2. 発表標題 希少放線菌Couchioplanes属が生産する二次代謝物の解析研究
3. 学会等名 第35回日本放線菌学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤駿、渥美幸大、深谷圭介、占部大介、小牧久幸、五十嵐康弘
2. 発表標題 未研究希少放線菌Pseudosporangium属が生産する二次代謝物の精密解析
3. 学会等名 日本放線菌学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十嵐康弘，齋藤駿，春成円十郎，奥直也
2. 発表標題 属レベルで未研究の放線菌における二次代謝能の解析
3. 学会等名 日本放線菌学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Lu, T. Zhou, K. Fukaya, E. Harunari, N. Oku, D. Urabe, Y. Igarashi
2. 発表標題 Krasilnikolides A-C, cytotoxic 20-membered macrolides from a rare actinomycete of the genus Krasilnikovia
3. 学会等名 日本放線菌学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 D. W. Triningsih, T. Zhou, K. Fukaya, E. Harunari, N. Enomoto, M. Hamada, N. Oku, D. Urabe, Y. Igarashi
2. 発表標題 Study on taxonomy of an unidentified actinomycete and its new metabolites: cyclic enaminones and a quinazolinone
3. 学会等名 日本放線菌学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 C. Liu, Z. Zhang, K. Fukaya, D. Urabe, H. Yamamura, M. Hayakawa, N. Oku, E. Harunari, Y. Igarashi
2. 発表標題 Three ansamcrolactams and two chlorinated pyrroles with plant growth-promoting activity from two Catellatospora strains
3. 学会等名 日本放線菌学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------