

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 4 月 13 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2009
課題番号：19580120
研究課題名（和文）農薬・医薬リード化合物の創製を目指す天然生理活性物質の生物有機化学的研究

研究課題名（英文） Bioorganic Research on Biologically Active Natural Products towards Development of Agrochemical and Medicinal Lead Compounds

研究代表者

清田 洋正（KIYOTA HIROMASA）
東北大学・大学院農学研究科・准教授
研究者番号：30234397

研究成果の概要（和文）：生物活性天然有機化合物に関して、探索および合成研究、生物検定を行った。全合成達成：抗生物質ポリナクチン類アナログ、植物毒素 T-β-L、ピリキュオール類、海洋忌避物質プテロエノン、植物ホルモンジャスモン酸類、鶏胃潰瘍形成物質ジゼロシン。部分合成：気菌糸誘導物質パママイシン類、スピロファンジン類、抗生物質エナシロキシニン類、血管新生阻害物質コルチスタチン。単離・構造決定：エナシロキシニン類、タキサン類、リモノイド類、新規骨格エチノピン。

研究成果の概要（英文）：Bioorganic research on biologically active natural products have been achieved. Total synthesis: analogs of polynactin antibiotics, phytotoxin T-beta-L and pyricuols, marine antifeedant pteroenone, plant hormone jasmonic acids, and gizzerosine. Patial synthesis: antibiotics pamamycis, spirofungins and enacyloxins, and anti-angiogenetic cortistatins. Isolation and structure elucidation: enacyloxins, taxanes, limonoids and echinopines.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：生物生産化学・生物有機化学

キーワード：抗生物質・植物毒素・海洋天然物・ジャスモン酸・タキサンジテルペノイド・単離構造決定・全合成・構造活性相関

1. 研究開始当初の背景

人類を飢餓や疾病の恐怖から救う手段の一つに、農薬や医薬などの化学品を用い、目的に応じて生命現象をコントロールすることが行われてきた。そして、新規な疾病や耐性菌などに対抗するため、新規な作用機構を示す新しい薬剤が求められていた。

2. 研究の目的

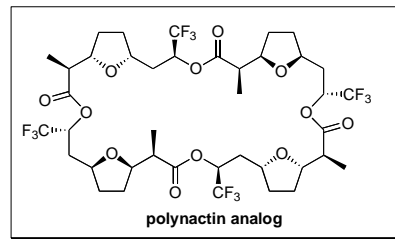
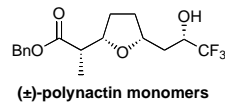
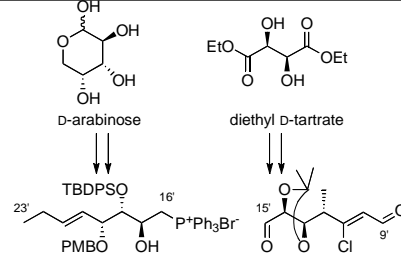
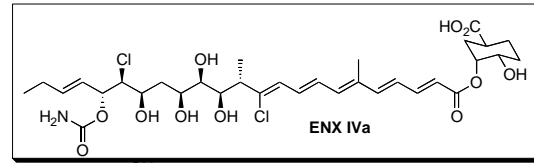
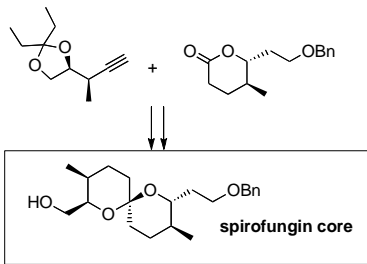
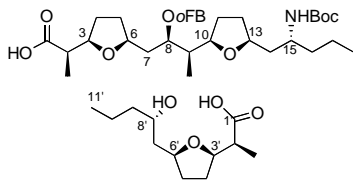
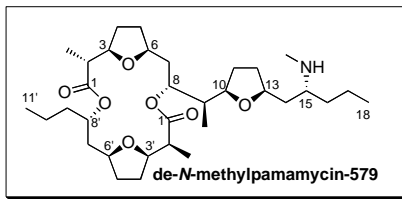
生物活性を示す低分子有機化合物の研究を通じて、新規な農薬・医薬のリード化合物を開発する。そのために必要な、発端となる生命現象の解明、鍵となる天然活性物質に関する有機化学的研究（構造決定、全合成、生合成、構造活性相関）を行う。

3. 研究の方法

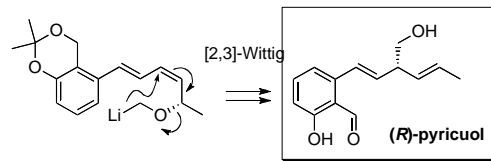
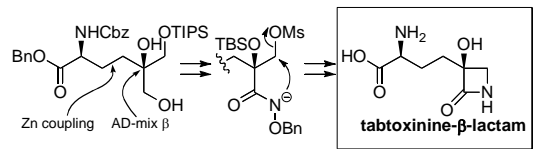
特異な生物活性や新規な骨格を有する化合物を種々の樹木成分から探索する。構造既知の上記化合物を全合成・アナログ合成し、生物検定を通じてリード化合物を創出する。

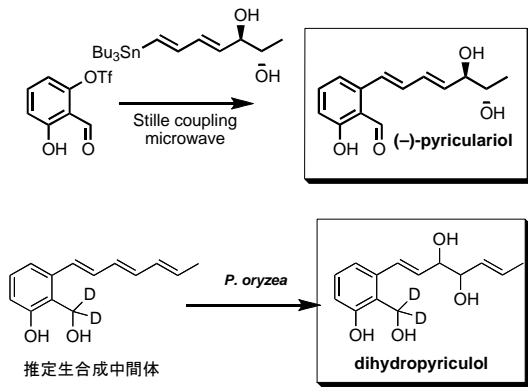
4. 研究成果

(1) 抗生物質 ①放線菌気菌糸形成物質パマイシン類：北半球及び南半球部の合成を達成した。鎖状ポリエンポリオール型抗生物質エナシロキシン：C9'-C15'、C16'-C23'部分の合成を達成した。スピロファンジン：コアスピロアセタール部分の合成を達成した。②抗生物質ポリナクチンのCF₃アナログを合成した。③エナシロキシンの全立体構造を決定した(C13'-15'位)。

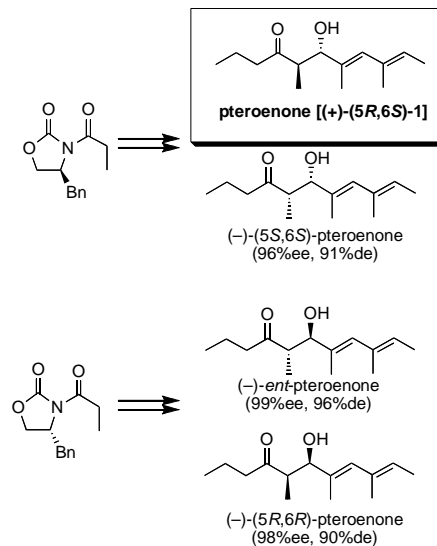
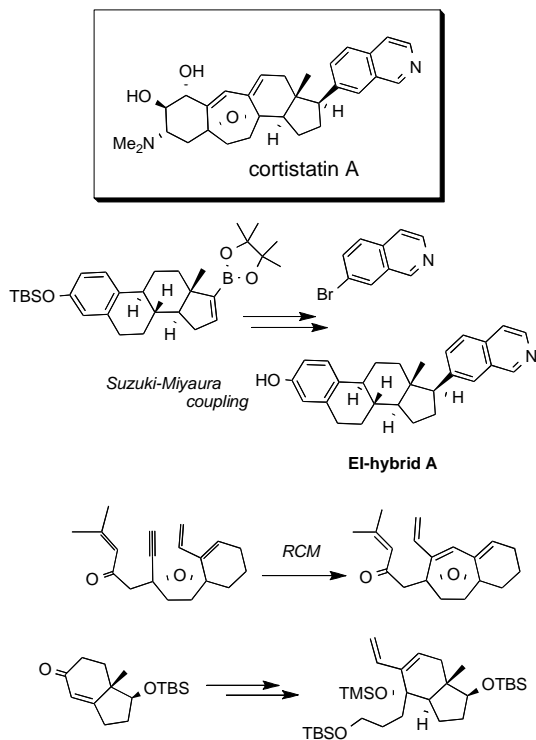


(2) 植物毒素 ①タバコ野火病原物質タブトキシシン-β-ラクタム：全合成を達成した。イネいもち病菌毒素ピリキュオール：全合成を達成し、植物生長阻害活性試験を行い構造活性相関を明らかにした。活性発現にはサリチルアルデヒド部分と側鎖の両方が必要であることがわかった。②サリチルアルデヒド型毒素の推定生合成中間体(重水素ラベル体)を合成し、いもち菌によってピリキュオールに変換されることを明らかにした。

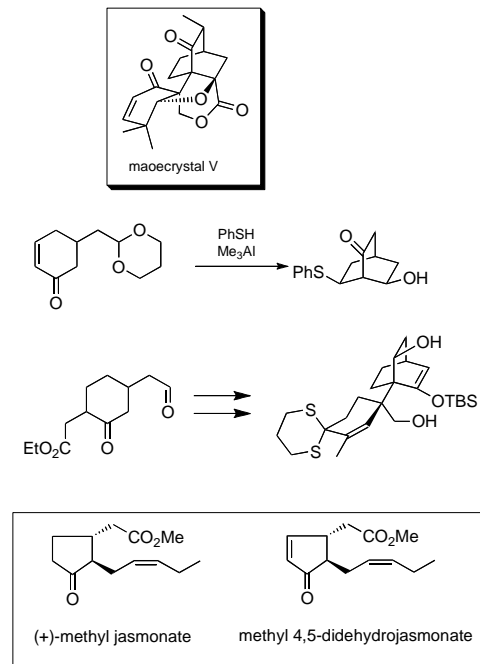




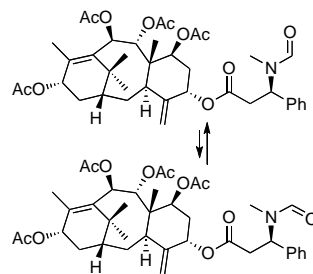
(3) ①インドネシア産海綿より単離されたの強力な血管新生阻害物質コルチスタチン類の BC 環モデル合成を達成した。鍵段階に Nicholas 反応と閉環メタセシス反応を利用した。アナログ化合物 EI-hybrid A の改良合成に成功した。②プテロエノンの四立体異性体を anti-および syn-アルドール反応を利用して合成し、魚類防御試験を行った。同じ南氷洋でも生息域から離れた場所の魚類にはプテロエノンは忌避活性を示さないことを明らかにした。

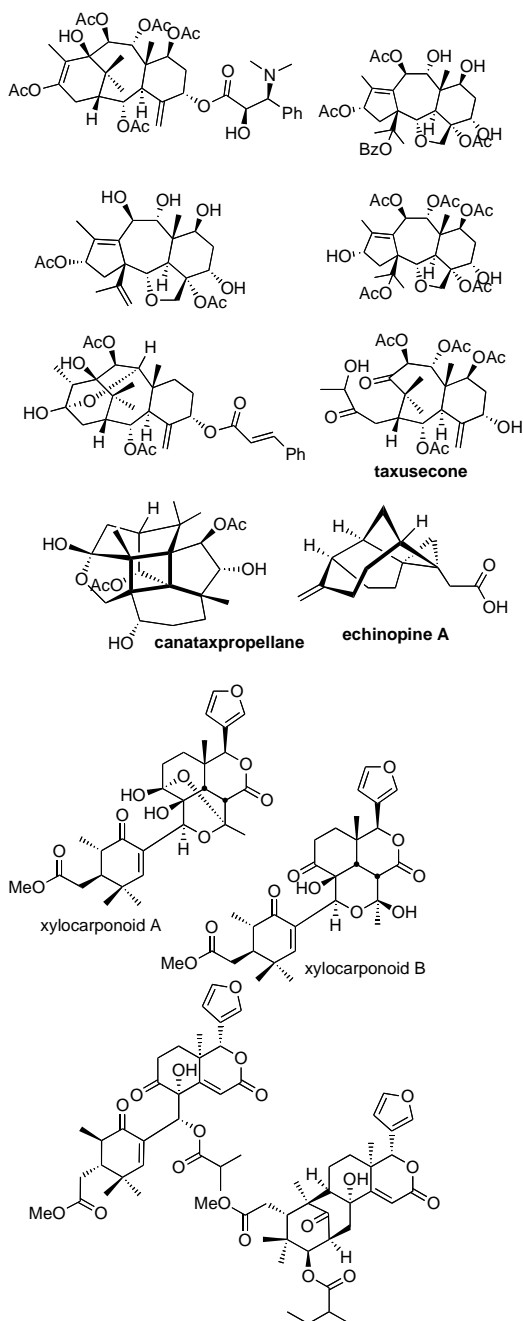


(4) ①抗ガン活性物質マオエクリスタルの骨格合成を行った。②ジャスモン酸誘導体の白血病細胞分化誘導活性を測定し、天然型が非天然型より強力であることを明らかにした。



③イチイ・カヤ・マングローブ・ハーブから新規タキサン類・リモノイド類および新規骨格セスキテルペンなどを単離構造決定した。





5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 36 件)

1. K. Tanaka, Y. Nakamura, A. Sasaki, R. Ueda, Y. Suzuki, S. Kuwahara, H. Kiyota, Synthesis and Plant Growth Inhibitory Activity of Both Enantiomers of Pyricuol, a Phytotoxin Isolated from Rice Blast Disease Fungus *Magnaporthe grisea*, *Tetrahedron*, 査読有、65 巻、2009 年、6115-6122
2. Y. Sato, H. Kamiyama, T. Usui, T. Saito, H. Osada, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Biosci.*

Biotechnol. Biochem., 査読有、72 巻、2008 年、2292-2297

3. A. Miura, S.-y. Takigawa, Y. Furuya, Y. Yokoo, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有、2008 年、4955-4962.

4. M. Dong, B. Cong, S.-H. Yu, F. Sauriol, C.-H. Huo, Q.-W. Shi, Y.-C. Gu, L. O. Zamir, H. Kiyota, *Org. Lett.*, 査読有、10 巻、2008 年、701-704.

5. H. Kiyota, T. Takai, Y. Shimasaki, M. Saitoh, O. Nakayama, T. Takada, S. Kuwahara, *Synthesis*, 査読有、2007 年、2471-2480.

〔学会発表〕 (計 22 件)

1. 五十嵐涉、星川浩輝、古川博之、八尾坂学、山田てい子、桑原重文、清田洋正、抗生物質 enacyloxin 類の C9'-C23' 部分の合成研究、日本農芸化学会 2010 年度大会、2009 年 3 月 28 日、東京

2. 佐々木郁香、田中功二、中村葉子、上田留美、貫名学、桑原重文、鈴木雄二、清田洋正、サリチルアルデヒド型イネいもち病菌毒素類の全合成研究、香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2009 年 11 月 7 日、奈良

3. 浅尾洋樹、島崎泰治、佐々木郁香、桑原重文、清田洋正、抗腫瘍活性物質 maocrystal V の合成研究、日本農芸化学会 2009 年度大会、2009 年 3 月 29 日、福岡

4. 田中功二、佐々木郁香、中村葉子、桑原重文、清田洋正、イネいもち病菌毒素 pyricuol 及び関連化合物の合成研究、有機合成シンポジウム、2008 年 11 月 8 日、東京

5. 佐藤勇気、神山洋、長田裕之、桑原重文、清田洋正、血管新生阻害活性物質 cortistatin 類アナログの合成と生物活性、日本農芸化学会東北支部大会、2007 年 11 月 10 日、仙台

〔図書〕 (計 3 件)

1. X.-H. Su, M. Dong, Q.-W. Shi, Y.-C. Gu, H. Kiyota, Narosa 社、*Natural Products: Chemistry, Biochemistry and Pharmacology*, 2008 年、270-292.

2. M. Dong, M.-L. Zhang, Q.-W. Shi, Y.-C. Gu, H. Kiyota, Narosa 社、「*Natural Products: Chemistry, Biochemistry and Pharmacology*」、2008 年、247-269.

3. Y.-F. Wang, Q.-W. Shi, H. Kiyota, Research Signpost 社、「*Chemistry of Natural Products: Recent Trends and Developments*」、2007 年、43-59.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清田 洋正 (KIYOTA HIROMASA)

東北大学・大学院農学研究科・准教授

研究者番号：30234397