

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 9 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22580119

研究課題名（和文） 植物保護を指向した生物活性天然物の合成研究

 研究課題名（英文） Synthetic studies on biologically active natural products
aiming at plant protection

研究代表者

滝川 浩郷（TAKIKAWA HIROSATO）

神戸大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号：40271332

研究成果の概要（和文）：有機合成化学・天然物化学の視点から、「植物保護」をキーワードとし植物保護に関連する生物活性天然物の合成化学的研究を行った。具体的には、根寄生雑草の種子発芽刺激物質であるストリゴラクトン類と昆虫成長制御活性物質であるデカチュリン類の合成などを行った。

研究成果の概要（英文）：Syntheses of biologically active natural products have been studied. The practical synthetic targets are strigolactones, decaturins, and others. Strigolactones are germination stimulants for the seeds of root parasitic weeds such as *Striga* and *Orobancha*, and decaturins are antiinsectans isolated from *Penicillium* sp. Their syntheses may contribute to "plant protection".

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：生物活性天然物、ストリゴラクトン、根寄生雑草、デカチュリン、摂食阻害活性物質

1. 研究開始当初の背景

(1) ストライガやオロバンキ等の根寄生雑草の種子は、宿主が生産する化学物質を感知した後に発芽し、宿主に寄生することが知られている。その寄生によりアフリカを中心とした広い地域で重要作物が極めて甚大な被害を被っており、アフリカにおいては、食糧生産を阻害する最大の生物的要因とさえ言われている。ストリゴラクトン（以下 SL）は根寄生雑草の種子発芽刺激物質として単離された天然物の総称であるが、根寄生雑草の

「自殺発芽」による防除法の開発研究など、それらの研究は多面的かつ精力的に展開されてきた。自殺発芽とは、宿主が存在しない状態で根寄生雑草種子を人為的に発芽させ、枯死に至らしめることを指す。また、最近、SL 類が菌根菌の共生に関与するとの報告、植物の「枝分かれ抑制ホルモン」であるとの報告が相次いだため、SL 類は今最も注目を集めている天然物群のひとつである。さらに、前例のない新規部分構造を有する天然物 sorgomol、solanacol の単離・構造決定も相

次ぎ、ストリゴラクトン類の持つ構造多様性、それに起因する構造と生物活性の相関などへと興味の対象も拡大している。

(2) デカチュリン類は、*Penicillium* 属より単離された昆虫成長制御物質であり、ニコチン酸を含むポリケチド部とジテルペン部がスピロ不斉炭素を介して連結した極めて特異かつ特徴的な構造を有している。その特異な構造の全合成は有機合成化学的に困難な課題と位置づけることができる。デカチュリン類合成を阻む最大の障壁は、スピロ不斉炭素を含む特徴的部分構造の構築にあるが、研究代表者は類似構造を有するアレロパシー活性物質プレビオン類の合成研究において独自に開発したスピロ環構築法を駆使し、デカチュリン類の合成化学的研究を目指した。

(3) その他の生物活性天然物で植物（作物）保護に資する可能性があるものの合成も検討する。

2. 研究の目的

(1) 高い注目を集める SL 類の研究は精力的に展開されているが、それらが天然に極めて微量しか存在しないことが各種研究の大きな障害となっている。これは有機合成化学的アプローチが必要不可欠であることを示唆しており、SL 類を合成化学的に安定供給することは、関連諸分野に多大なる貢献となり得る。実際、代表者らは広範な天然および人工 SL 類を化学合成し、関連研究者らにそれらを供給してきた。その合成サンプルライブラリーの充実度は世界屈指と自負しているが、本研究での合成標的分子となる sorgomol および solanacol には、従来の SL 類には見られない部分構造が存在しているため、それらを化学合成する意義はさらに大きい。即ち、それらの合成によって、構造と生物活性の相関、種による発芽刺激物質への感受性の差異などに関する新規知見獲得が期待される。当然ながら、これらの期待される成果は発芽刺激物質としてのみならず植物ホルモンとしての SL 研究にも資するものと期待できる。

(2) デカチュリン類はヨトウガ幼虫成長抑制作用を有すると報告されているが、類似部分構造を有する pyripyropene 類にコレステロールアシル基転位酵素阻害活性が、brevione 類には植物生長制御作用があることが知られている。また、研究代表者は brevione 類に DNA ポリメラーゼ阻害活性があることを独自に見出しており、デカチュリン類には新規環境調和型農薬リードあるいは新規医薬リードとなり得る可能性が期待される。従って、デカチュリン類の医薬リ

ードとしての可能性探索を念頭に、全合成研究のみならず各種アナログ類の合成、およびそれらの活性・機能の評価を目的とした。

3. 研究の方法

(1) Sorgomol の合成：標的分子合成の重要中間体である 3 環性ラクトンをナザロフ環化を用いて合成する。鍵中間体を、ラセミ体合成ではあるが、sorgomol の世界初の合成へと導く。また、光学活性体合成法の確立を目指し、酵素分割法を検討する。

(2) Solanacol の合成：我々がその誤りを証明した solanacol 提唱構造の合成法に基き、改訂構造の合成を目指す。ただし、この合成法には致命的な欠点があるので、その改良合成法を検討する。酵素を用いた速度論的分割を鍵反応として用い、その光学活性体合成法を確立する。

(3) 酵素分割を用いた 4-HO-GR24（新規合成ストリゴラクトンアナログ）の光学活性体の合成法を確立する。この成果は solanacol の光学活性体合成に直結する。

(4) Decaturin C の合成研究：Decaturin C 合成の鍵中間体となるビニルエポキシドの調製法確立を目指し、各段階の条件最適化などに取り組み、鍵中間体ビニルエポキシドの調製法を確立する。その後、独自に開発したスピロ環形成反応を駆使して decaturin C の光学活性体合成を目指す。

(5) 大豆のフィトアレキシンである glyceollin I の合成：クライゼン転位、鈴木・宮浦クロスカップリングを鍵反応とする新規合成法の確立を試みる。

4. 研究成果

(1) Sorgomol のラセミ体合成：ヨードアセトニトリルをアルキル化剤として用いる簡便なラセミ体合成法を確立した。

(2) Sorgomol の光学活性体合成：ラセミ体合成の鍵中間体の酵素分割を詳細に検討し、最適な分割条件を見出した。現在、光学活性体合成の完成が目前である。

(3) Solanacol のラセミ体合成：ナザロフ環化を鍵反応とする合成経路を確立し、ラセミ体合成を達成した。

(4) Solanacol の光学活性体合成：酵素分割を用いた solanacol の光学活性体合成法を確立し、その合成を達成した。現在、合成経路の最適化を継続中である。

(5) 4-HO-GR24 の光学活性体合成：もっとも広く用いられている合成 SL アナログである GR24 の 4 位を水酸化した 4-HO-GR24 を独自に

デザイン・合成した。酵素分割を用いる光学活性体合成も達成した。

(6) 天然物の構造改定：天然由来の aectrol および orobanchol の絶対立体配置に誤りがあることを証明し、正しい絶対立体配置を決定した。

(7) *Striga gesnerioides* の種子発芽を誘導する人口 SL (4-HO-GR24) を見出した。人口 SL で *S. gesnerioides* 種子発芽を誘導した世界最初の化合物である。

(8) *Striga gesnerioides* の種子発芽 “阻害” を初めて見出した。種子発芽阻害という現象が初めて見出されたことにより、根寄生雑草防除の新たな可能性を提示した。

(9) Decaturin C の合成：独自に開発したスピロ環化法を駆使し、光学活性体合成を達成した。

(10) Glyceollin I の合成：鈴木・宮浦クロスカップリングを基盤とした独自の新規形式合成法を確立した。現在、更なる改良と glyceollin I の合成を検討中である。

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 8 件)

- 1) Noriko Motonami, Kotomi Ueno, Hitomi Nakashima, Saki Nomura, Masaharu Mizutani, Hirosato Takikawa, Yukihiro Sugimoto, Bioconversion of 5-deoxystrigol to sorgomol by the sorghum, *Sorghum bicolor* (L.) Moench, *Phytochemistry*, 査読有, 74, in press, 2013.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.02.017>
- 2) Masashi Tanaka, Yukihiro Sugimoto, Masaki Kuse and Hirosato Takikawa, Synthesis of 7-oxo-5-deoxystrigol, a 7-oxygenated strigolactone analog, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 77, 832-835, 2013.
<http://dx.doi.org/10.1271/bbb.130020>
- 3) Kimiharu Nakazaki, Kojiro Hayashi, Shintaro Hosoe, Takuya Tashiro, Masaki Kuse and Hirosato Takikawa, First synthesis of decaturin C, an antiinsectant diterpenoid isolated from *Penicillium thiersii*, *Tetrahedron*, 査読有, 68, 9029-9034, 2012.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.067>

- 4) 上野琴巳、滝川浩郷、杉本幸裕、ストリゴラク톤の生物活性を担う立体化学の重要性、*化学と生物*、査読有、51, 36-42, 2013.
- 5) Kotomi Ueno, Saki Nomura, Satoru Muranaka, Masaharu Mizutani, Hirosato Takikawa, and Yukihiro Sugimoto, *Ent-2'-epi-Orobanchol* and Its Acetate, as Germination Stimulants for *Striga gesnerioides* Seeds Isolated from Cowpea and Red Clover, *J. Agric. Food Chem.*, 査読有, 59, 10485-10490, 2011.
DOI: 10.1021/jf2024193
- 6) Kotomi Ueno, Mami Fujiwara, Saki Nomura, Masaharu Mizutani, Mitsuru Sasaki, Hirosato Takikawa, and Yukihiro Sugimoto, Structural Requirements of Strigolactones for Germination Induction of *Striga gesnerioides* Seeds, *J. Agric. Food Chem.*, 査読有, 59, 9226-9231, 2011.
DOI: 10.1021/jf202418a
- 7) Saiko Kitahara, Takuya Tashiro, Yukihiro Sugimoto, Mitsuru Sasaki, Hirosato Takikawa, First synthesis of (±)-sorgomol, the germination stimulant for root parasitic weeds isolated from *Sorghum bicolor*, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 52, 724-726, 2011.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.12.010>
- 8) Hirosato Takikawa, Hiromasa Imaishi, Aya Tanaka, Satoshi Jikumaru, Mami Fujiwara and Mitsuru Sasaki, Synthesis of optically active strigolactones: Enzymatic resolution and asymmetric hydroxylation, *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有, 21, 1166-1168, 2010.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.04.016>

[学会発表] (計 10 件)

- (1) 田中政志、久世雅樹、滝川浩郷、7-Oxoorobanchol の合成、日本農芸化学会 2013 年度大会 (2013 年 3 月 25 日、仙台)
- (2) 河野雄太、久世雅樹、滝川浩郷、Glyceollin I の合成研究、日本農芸化学会 2013 年度大会 (2013 年 3 月 25 日、仙台)
- (3) 河野雄太、久世雅樹、滝川浩郷、プレロカルパン骨格の新規構築法に関する研究、日本農芸化学会関西支部会 第 477 回講演会 (2012 年 12 月 1 日、神戸)。
- (4) 田中政志、久世雅樹、滝川浩郷、7 位が

酸素化された Strigolactone 類の合成研究、日本農芸化学会 2012 年度大会 (2012 年 3 月 24 日、京都)

- (5) 藤原真美、杉本幸裕、滝川浩郷、Solanacol の光学活性体合成に関する研究、日本農芸化学会関西支部第 472 回講演会 (2011 年 12 月 10 日、神戸)
- (6) 上野琴巳、野村早紀、藤原真美、村中聡、水谷正治、佐々木満、滝川浩郷、杉本幸裕、根寄生雑草 *Striga gesnerioides* 種子発芽刺激物質の立体化学、第 53 回天然有機化合物討論会 (2011 年 9 月 27 日、大阪)
- (7) 藤原真美、杉本幸裕、滝川浩郷、Solanacol の合成研究、日本農芸化学会 2011 年度大会 (2011 年 3 月 26 日、京都)
- (8) 中崎公治、林康次郎、佐々木満、滝川浩郷、昆虫成長制御活性物質 Decaturin C の合成、日本農芸化学会 2011 年度大会 (2011 年 3 月 26 日、京都)
- (9) 北原彩子、佐々木満、滝川浩郷、根寄生雑草種子発芽刺激物質 Sorgomol の合成、日本農芸化学会関西支部第 467 回講演会 (2010 年 12 月 4 日、神戸)
- (10) Hirosato Takikawa, Mami Fujiwara, Saiko Kitahara, Synthetic studies on natural and unnatural strigolactones, SATREPS-JSPS AA Scientific Platform Program Joint Seminar on *Striga* spp., the food security scourge in Africa, (2010 年 9 月 14 日、兵庫)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

(1) 名称：根寄生植物発芽調節剤及びそれを用いる根寄生植物の防除方法

発明者：杉本幸裕、滝川浩郷、佐々木満

権利者：神戸大学

種類：特許

番号：特願 2011-111819, PCT/JP2012/60817

出願年月日：2011 年 5 月 18 日 (国際出願日：2012 年 4 月 23 日)

国内外の別：国内/国外

(2) 名称：根寄生植物発芽阻害剤およびそれを用いる根寄生植物の防除方法

発明者：杉本幸裕、滝川浩郷、佐々木満

権利者：神戸大学

種類：特許

番号：特願 2012-061700, PCT/JP2013/54683

出願年月日：2012 年 3 月 19 日 (国際出願日：2013 年 2 月 25 日)

国内外の別：国内/国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

滝川 浩郷 (TAKIKAWA HIROSATO)

神戸大学・農学研究科・教授

研究者番号：40271332