

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	新規化合物セルディノン生産菌が産生する二次代謝産物の網羅的解析
キーワード	① 微生物、② 脂質異常症、③ sterol <i>O</i> -acyltransferase 阻害剤

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	セキ レイコ 関 怜子
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	北里大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	北里大学 薬学部 助教
プロフィール	2018年に北里大学大学院修士課程を修了。卒業後は3年間化粧品メーカーで研究・試験業務に携わる。2021年に同学に着任し現在に至る。微生物が産生する二次代謝産物の生物活性相関の解明に取り組んでいる。

1. 研究の概要

カビなどの微生物が生産する二次代謝産物(分子量 300~1,500 程度の低中分子化合物)は、多様な構造を有している。その中でも生物活性を示す化合物は、抗生物質をはじめ様々な「治療薬の種」として利用されてきただけでなく、その標的分子の解明により、生体内シグナル経路の新たな発見につながるなど研究ツールとしても生命科学の発見に大きく寄与してきた。

近年、我が国では5人に1人が動脈硬化症に伴う心疾患や脳血管疾患によって死亡している。そしてその患者数は依然として増加傾向にある。現在の治療では、スタチン系薬剤がこれら疾患の第一選択薬として用いられているが、その効果は30%程の患者に限られている [1]。つまり、患者数が多いのにも関わらず、治療薬の選択肢が少ないことが課題として挙げられる。そこで本研究では、脂質異常症に着目し、生体内のコレステリルエステル(中性脂質)の蓄積を制御する化合物を微生物の培養液中より探索を行った。スクリーニングは細胞を用いた評価系で行い、コレステリルエステルの生成酵素である sterol *O*-acyltransferase (SOAT) 阻害活性を指標に行った。SOATにはSOAT1とSOAT2の2つのアイソザイムが報告されている [2]。中でもSOAT2を選択的に阻害することは副作用を示さず脂質異常症の治療ができると期待されているため [3]、SOAT2 選択的な阻害剤の探索を行った。

先行研究において、カビの培養液中に抗がん活性が報告されていたFD549と新規化合物セルディノンAおよびBを単離した(図1) [4]。FD549とセルディノンBは目的のSOAT2 選択的阻害剤であり、セルディノンAは両アイソザイム阻害剤であった。

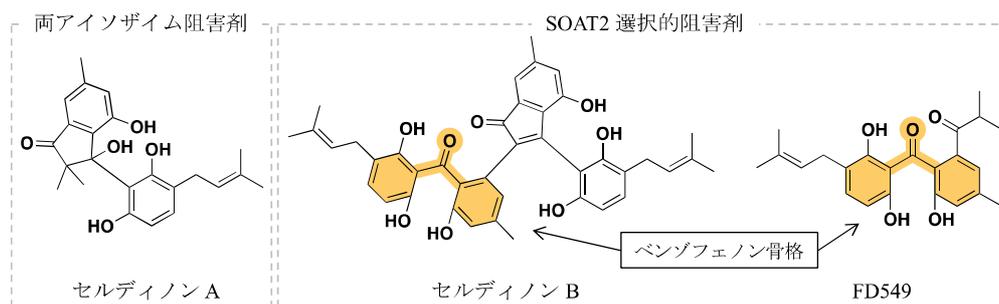


図1 これまでに取得した化合物

2. 研究の動機、目的

SOAT2 選択的阻害剤である FD549 とセルディノン B は共通してその構造中にベンゾフェノン骨格を有していた。このことから、ベンゾフェノンが選択的阻害に重要な部位であると仮説を立てた。この仮説が明らかになれば、脂質異常症の創薬デザインに貢献することができる。そこで、ベンゾフェノンは SOAT2 選択的阻害活性に重要であるかを検証することを目的とし、セルディノンの生産菌を用いてさらに類縁化合物を単離することとした。

3. 研究の結果

ベンゾフェノン化合物を探索するために、セルディノン生産菌の培養液中から分子量やその UV 吸収波長が類似しているものに着目した。今回、セルディノン生産菌から新たに新規化合物 2 成分、既知化合物 5 成分を単離した。新規化合物については未発表のため、既知化合物について明らかになったことを以下に示す。本研究で取得した化合物の骨格はベンゾフェノン、キサントンおよびデブシドンであった (図 2)。単離した 5 成分について、SOAT 阻害活性とアイソザイム選択性を評価した結果、キサントン、デブシドン共に、SOAT アイソザイムに対する選択性はなくなり、さらにセルディノン B や FD549 と比べて SOAT 阻害活性は低下することが明らかになった。さらに、アルゴシン I はベンゾフェノン骨格であるが、SOAT 両アイソザイム阻害剤であった。アルゴシン I は今回の研究において、非極性溶媒中ではベンゾフェノンではなくアセタール構造で存在することが明らかとなり、2 つのパターンの化学構造で存在することから SOAT2 への選択性がなくなったと考えられた。

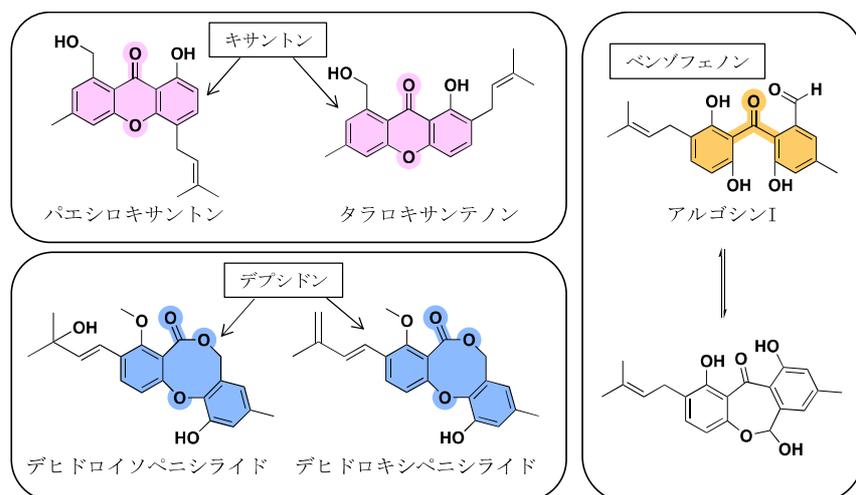


図2 今回取得した化合物

4. 研究者としてのこれからの展望

微生物が産生する二次代謝産物は、抗生物質をはじめとした様々な「治療薬の種」となっています。しかし近年、そういった天然物化学の分野は、製薬会社の撤退により衰退傾向にあります。現在までに発見されている微生物は地球上に存在するとされているわずか数%とも言われており、私はこの天然物化学という分野に無限の可能性を感じ、魅了されてきました。私は、今後も微生物が産生する二次代謝産物に着目した研究に取り組み、積極的に学術論文や学会で発表することで魅力を発信し続けるとともに、研究を通して社会に貢献できるような研究者になりたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究に対しご支援いただき誠にありがとうございました。今回の研究では、脂質異常症に向けた治療薬の候補となる化合物の探索を行い、治療薬として重要な部位に関する知見を深めることができました。こういった知見をより深めることができれば、将来脂質異常症への治療薬のドラッグデザインに貢献できると期待しています。本研究により得られた結果については、学術論文および各種学会にて公表する予定です。既に、第 143 回年会日本薬学会にて研究結果を報告し、さまざまな大学・企業の方と充実したディスカッションをするこ

とことができました。このような貴重な時間を過ごすことができたのも本支援があつてこそだと考えております。また、今回の奨励金は私にとって初めての外部競争的資金であり、大変励みになりました。今後も、微生物の産生する二次代謝産物と生物活性に関する研究に取り組み、社会に貢献できるよう精進します。改めてこの度はご支援ありがとうございました。

参考文献

- [1] P. Libby, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46**, 1225-1228 (2005)
- [2] R. A. Anderson, *J. Biol. Chem.*, **273**, 26747-26754 (1998)
- [3] L. L. Rudel *et al.*, *Curr. Opin. Lipidol.*, **12**, 121-127 (2001)
- [4] Ohshiro T. *et al.*, *J. Antibiot.* **71**, 1000-1007 (2019)