

PRESS RELEASE (2020-02-10)



日本大学生物資源科学部

海洋生物資源科学科

〒252-0880 神奈川県藤沢市亀井野 1866

TEL : 0466-84-3356

E-mail:suo.rei @nihon-u.ac.jp

URL: <http://hp.brs.nihon-u.ac.jp/~kaiyo/index.html>

沖縄県石垣島産 *Symploca* 属海洋シアノバクテリアから 新規化合物を発見

研究成果のポイント

- ・石垣島で採取された海洋シアノバクテリアから、9 残基のアミノ酸から構成される新規鎖状ペプチドを発見し、heptavalinamide A と命名した。
- ・N 末端に存在する *N,N*-ジメチルバリンが D 体・L 体のどちらであるのかを決定するにあたり、誘導體化と高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) を組み合わせた高感度分析法を開発した。

研究成果の概要

私たちが病気になったときにお世話になるペニシリンやストレプトマイシンなどの抗生物質は、微生物から発見された化合物であることが広く知られています。実は海洋生物も、多種多様な化合物を生産しています。これまでにカイメン、ホヤ、シアノバクテリア (藍藻) などの海洋生物から、2 万を超える種類の化合物が見出されてきました。これら化合物の中には、がん細胞や病原菌を退治するといった効果を示すものも多く、その化学構造や作用メカニズムを土台として抗がん剤などの医薬品開発が行われてきました。

私たちはこのように魅力的な海洋生物から、医薬品や研究試薬としての利用が期待できるような化合物の探索研究に取り組んでいます。今回の研究では、沖縄県石垣島で採取した *Symploca* 属海洋シアノバクテリアから、がん細胞に対する毒性の強さを指標に、化合物探索を行いました。その結果、新規ペプチド化合物を発見し heptavalinamide A と命名しました。その構造を明らかにする過程で、heptavalinamide A に含まれている特殊なアミノ酸が D 体・L 体のどちらであるかを、高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) を用いて高感度で識別できる手法の開発にも成功しました。

研究成果の詳細

(研究背景)

海洋生物は長年にわたり、人類にとって有用な化合物の探索源として利用されています。これまでに発見された化合物の中には医薬品となったものも存在し、新規化合物の発見は化学分野のみにとどまらず、関連する広い学問分野に波及効果を与えてきました。今回私たちは海洋生物の一種であるシアノバクテリアから新規化合物を発見し、その化学構造の決定を行いました。

(研究方法)

石垣島川平湾で採取されたシアノバクテリアを有機溶媒で抽出し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて精製を行い、がん細胞に対して毒性を示す化合物を純度の高い状態で取り出しました (単離)。続いて、核磁気共鳴装置 (NMR)、および質量分析計 (MS) から得られたデータを用いて、単離した化合物の化学構造を明らかにしました。

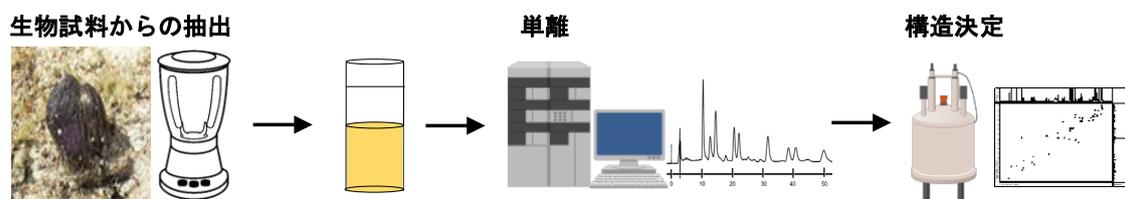


図1 本研究の流れ

(研究結果)

各種データの解析から、単離された化合物は 9 残基のアミノ酸が直鎖状につながったペプチドであると決定されました。9 残基のうち 7 残基が *N*-メチルバリン (バリンの窒素がメチル基により修飾されたもの) という特殊なアミノ酸であり、さらにこの特殊なアミノ酸 7 残基のうち 5 残基は連続している新規性の高い化学構造であることがわかったため、heptavalinamide A と命名しました※ (図2)。※ Hepta-はギリシャ語で7を意味します。

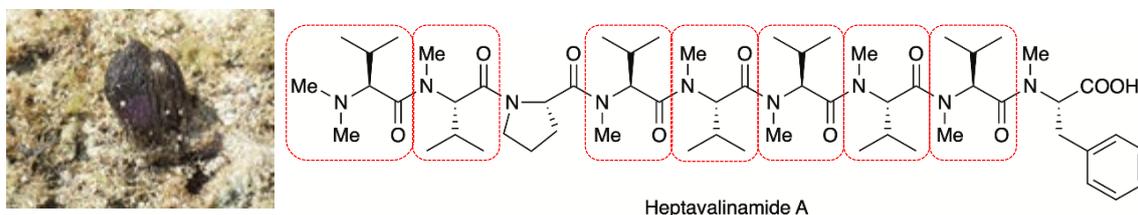
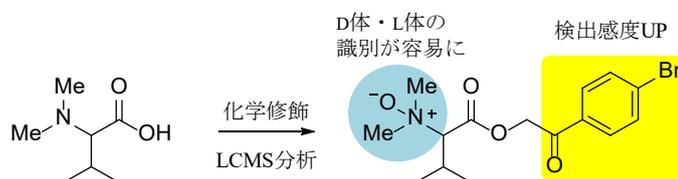


図2 *Symploca* 属海洋シアノバクテリアと heptavalinamide A の化学構造

アミノ酸は鏡合わせの分子構造をもつ *D*-アミノ酸と *L*-アミノ酸に分類されます。この関係は右手と左手 (向かい合わせですが、重ねることはできません) に似ています。今回、構成アミノ酸である *N*-メチルバリン、プロリン、および *N*-メチルアラニンが *D* 体・*L* 体のどちらであるか、については既存の化学的手法を用いてすべて *L* 体と決定することができま

した。しかし N 末端に存在する *N,N*-ジメチルバリンについては、従来の分析法では検出感度が低く D 体・L 体の判別ができなかったため、私たちは LC-MS を用いた高感度分析法の開発に取り組みました。その結果、ペプチドの加水分解によって得られた *N,N*-ジメチルバリンを図 3 のように化学修飾することで、LC-MS を用いて L 体と決定することに世界で初めて成功しました。



(今後の展望)

図3 *N,N*-ジメチルバリンの高感度分析法

海洋シアノバクテリアからは、マラリアやアフリカ睡眠病などに対して治療効果が期待される化合物が見出された報告が多くあります。今回発見した heptavalinamide A は、がん細胞に対して弱い毒性を示したものの、その他の生物に対してどのように作用するかについてはまだ調べておらず、今後この化合物の新たな機能がみつかることを期待しています。

発表論文の概要

研究論文名

Heptavalinamide A, an Extensively *N*-Methylated Linear Nonapeptide from a Cyanobacterium *Symploca* sp. and Development of a Highly Sensitive Analysis of *N,N*-Dimethylvaline by LCMS

著者

周防 玲 (東京大学農学部/日本大学生物資源科学部)
 渡邊 龍一 (国立研究開発法人 水産研究・教育機構)
 高田 健太郎 (東京大学農学部/北里大学海洋生命科学部)
 鈴木 敏之 (国立研究開発法人 水産研究・教育機構)
 及川 寛 (国立研究開発法人 水産研究・教育機構)
 糸井 史朗 (日本大学生物資源科学部)
 杉田 治男 (日本大学生物資源科学部)
 松永 茂樹 (東京大学農学部)

公表雑誌： *Organic letters* (American Chemical Society)

公表日：2020年02月05日

お問い合わせ先

日本大学生物資源科学部海洋生物資源科学科 増殖環境学研究室

助手 周防 玲 (すおう れい)

TEL 0466(84)3356 E-mail: suo.rei@nihon-u.ac.jp