

海洋天然物ヘロナミド類の抗真菌作用メカニズムを解明 —新しい創薬シーズと創薬標的の提案に期待—

京都大学（総長：松本紘）の掛谷秀昭 大学院薬学研究科教授、西村慎一 同助教、杉山龍介 同大学院生らの研究グループと、松森信明 大阪大学大学院理学研究科准教授らの研究グループは、海洋由来の微生物が産生するヘロナミドという低分子化合物が細胞膜脂質を標的にして抗真菌活性を示すことを明らかにしました。

本研究成果は、米国化学会誌「Journal of the American Chemical Society」にオンライン掲載されました。

ポイント：

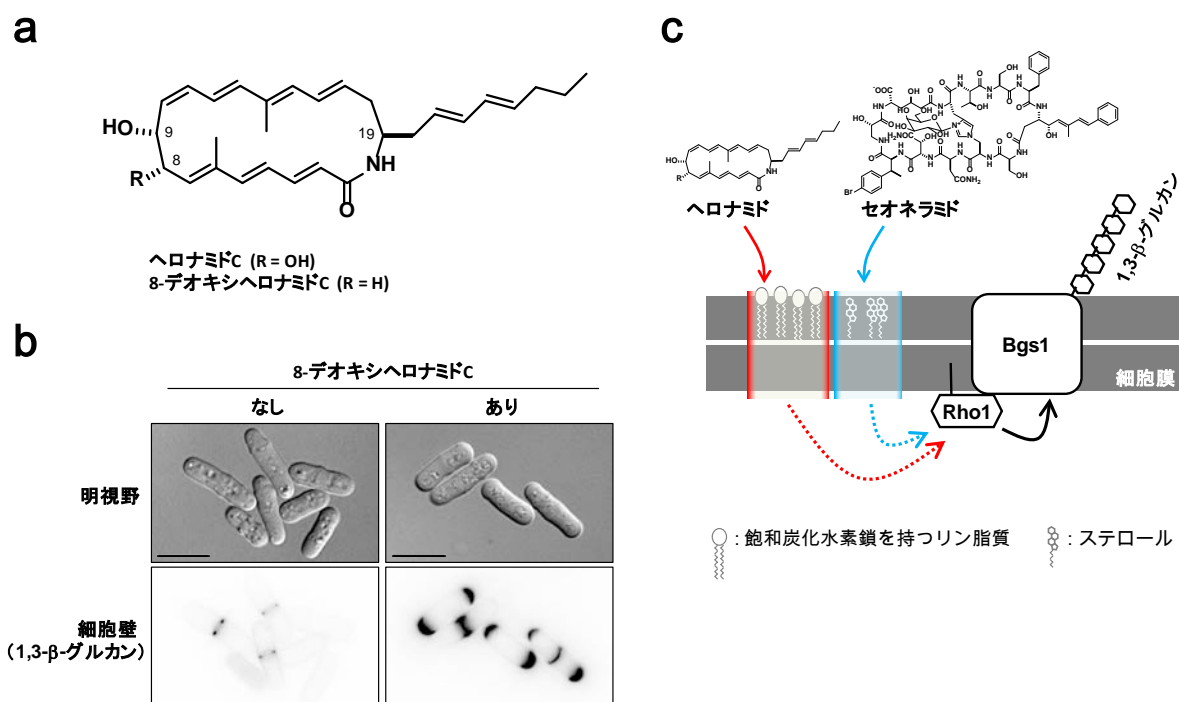
- ・抗真菌剤などのリード化合物として、新規海洋天然物 8-デオキシヘロナミド C 類を発見
- ・ヘロナミド類が細胞膜脂質を標的とするという新しい作用機構を解明
- ・抗真菌剤、抗がん剤、抗炎症剤などの新しい創薬シーズと創薬標的の提案に期待

生体膜は均一な構造ではなく微小な環境の集合体であり、微小環境では効果的なシグナル伝達や細胞骨格調節が進行すると考えられています。がんなどの疾患とも深い関連があり、創薬の観点からも生体膜微小環境の形成・維持機構の解明が望まれています。しかし、生体膜微小環境の組成や構造、構築・維持のメカニズムの理解は、他の生体分子集合体に比べて進んでいるとはいえ、同時に、創薬ターゲットとしての可能性も未知数です。当研究グループ¹⁾では、現在、研究課題の1つとして、生体膜微小環境の構築・維持メカニズムの解明を目指して、微小環境に作用する抗真菌化合物や抗腫瘍化合物の探索と作用機序解析研究を推進しています。

本研究ではまず、生体膜脂質に結合し、特徴的な表現型を誘導する化合物を天然資源から探索することから始めました。その結果、海洋由来のストレプトミセス属放線菌が有望な化合物を産生することを見出し、活性成分を精製・構造解析することでヘロナミド C と 8-デオキシヘロナミド C（新規化合物）を取得しました（図 a）。表面プラズモン共鳴（SPR）解析によって両化合物がスフィンゴミエリンに代表される飽和の炭化水素鎖を持つリン脂質に強く結合することが明らかとなり、顕微鏡観察からは細胞壁の異常合成という特徴的な現象を引き起こすことが分かりました（図 b）。この細胞壁の異常合成は、同研究グループらが以前に発見していた、海綿に含有されるセオネラミドという抗真菌化合物がエルゴステロールに結合することで誘導する効果とよく似ています（図 c）。この細胞壁異常には、細胞壁の主成分である 1,3-β-グルカンの合成に必要である Rho1 タンパク質と Bgs1 タンパク質が必要です。ヘロナミドが結合する膜脂質はエルゴステロールなどと脂質ラフトなどの脂質集合体を形成すると予想されることから、ヘロナミドは脂質集合体の機能を破綻させているのかもしれませんが。そして脂質集合体は Rho1 や Bgs1 タンパク質の機能調節をしている可能性があります。これらの詳細なメカニズムが

分かれば、生体膜における脂質分子の役割の一端が明らかになると期待できます。

細胞膜を標的にする抗真菌剤としてポリエン系抗真菌剤が古くから使われていますが、それらはエルゴステロールを標的にします。ヘロナミドはそれらとは異なる脂質分子を標的にしています。新しい作用機序を持つヘロナミドの抗真菌活性の発現機構をより詳細に明らかにすることで、新たな創薬シーズと創薬標的の提案に繋がるのが期待されます。また、ヘロナミド類はその化学構造から、ポリエンマクロラクタムという化合物グループに属します。ポリエンマクロラクタムは微生物が産生するポリケチド性化合物で、これまでに 10 余りの化合物の報告があり、化合物群としては比較的小さなグループを形成しています。重要なことに、いずれの化合物も、抗がん活性や抗炎症活性、抗真菌活性などの特徴的かつ強力な生物活性を示します。しかし、それらの作用機序は知られていませんでした。本研究によってヘロナミドの作用機序が明らかになったことで、他のポリエンマクロラクタム化合物についても、生物活性発現メカニズムが分かってくるかもしれません。そういった意味でも、本研究が、新たな創薬シーズと創薬標的の提案につながる事が期待されます。



(a) ヘロナミド C と 8-デオキシヘロナミド C の化学構造。

(b) 8-デオキシヘロナミド C が細胞壁異常を引き起こす様子。細胞壁の主成分である 1,3-β-グルカンを蛍光染色すると、8-デオキシヘロナミド C を処理することによる細胞壁の異常合成が確認されます。

(c) ヘロナミド類とセオネラミド類による細胞壁異常の推定メカニズム。ヘロナミドは飽和炭化水素鎖をもつリン脂質に、セオネラミドはエルゴステロールなどのステロールに結合します。その後のメカニズムの詳細はまだ未解明ですが、Rho1 タンパク質や Bgs1 タンパク質の活性を通して、細胞壁の異常合成が起こります。

- 1) 京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻システムケモセラピー（制御分子学）分野
(URL : <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/>)

書誌情報 :

“Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived *Streptomyces* sp.:
heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid membranes”

Ryosuke Sugiyama, Shinichi Nishimura , Nobuaki Matsumori, Yuta Tsunematsu, Akira Hattori,
Hideaki Kakeya.

DOI : 10.1021/ja500128u

J. Am. Chem. Soc. 2014 Mar 26. [Epub ahead of print].