



## 微生物の二次代謝物質

山 田 靖 宙\*

すなどりのいと賢らに 清らなる網をうてども  
空翔ける奇しき翼のおとなひをゆめだにしら  
ず。また知らず日に夜をつぎて 溝のうち泥  
土の底 鬱憂の網に待つもの 久方の光に飛  
ぶを。(鷺の歌より, エミール・ヴェルハ  
レン 上田 敏訳)

生物はその生命を維持するために必須であるタンパク質, 核酸, 脂質, 糖類とこれを構成するアミノ酸, ヌクレオチド, 脂肪酸等の物質を合成し, これらの物質は一次代謝物質とよばれている。これに対して, 二次代謝物質とよばれる物質群がある。これらの物質はその存在が生命の維持とは関係がなく, 又それらの生体内での役割も判然としていない。二次代謝物質は動植物, 微生物によって豊富に生産され, 人類に大いに利用されている。中でも微生物は土壤中に多量に生棲し, 種が多く, 増殖が速く, 取扱いが容易であり, 強力な化学反応性を有しているので, これを利用して有用な一次, 及び二次代謝物質の生産が盛んに行われている。微生物の二次代謝物質では抗生物質, 酵素阻害剤等医薬, 農業に利用出来る物質が数多い。これらの二次代謝物質の構造を観察すると, 多種多様であり, 自然の有機合成力に改めて感服させられる。又生物がこれらの物質を合成する経路も実に合理的で無駄がなく, 教えられる事が多い。このコラムの夢はバラ色という題にはいかにもささやかではあるが, この欄をかりて私達の研究室で今後取り上げてゆく微生物の二次代謝物質に関する話題を簡単に紹介したい。

### 1) Patulin の生合成

Patulin (8) は *Penicillium urticae* (カビ) より 1943年に単離された抗生物質, 毒素であ

る。 *P. expansum*, *P. claviforme*, *P. roqueforti*, *P. lapidosum*, *Aspergillus clavatus*, *A. giganteus*, *A. terreus*, *Byssosclamyces nivea* 等, 多くのカビにより生産される。又 expansin, clavatin, claviformin などの別名を持ち, その生産菌は世界中に広く分布している。抗生物質として分離されたが毒性が強く, いわゆる mycotoxin (カビの生産する毒素) として有名である。低分子化合物ではあるが,  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エノールラクトン, ヘミアセタール結合をしたアルデヒド基とアルコール基を含み, 官能基が多く構造決定が1940年代では困難で提出された構造は誤りであった。1949年に Woodward 等が合成により推定される構造を証明し, はじめてその構造が明らかになった。 *P. urticae* の Patulin 生合成経路の概略を Fig. 1 に示し

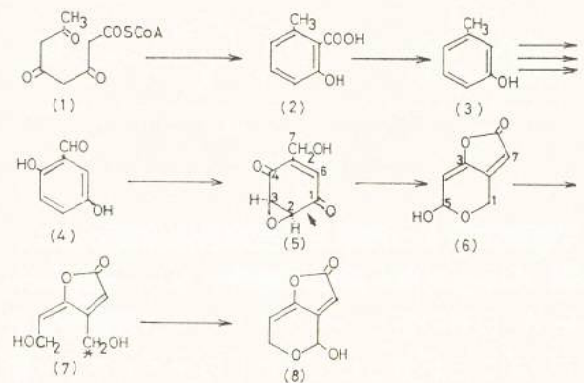


図 1

た。4つの酢酸分子から成る tetraketide (1) が環化して 6-methylsalicylic acid (2) となり脱炭酸して *m*-cresol (3) になる。さらに酸化が進行して gentisaldehyde (4) を経て phyllostine (5) という物質になる。(5) は矢印で示した  $C_1$ - $C_2$  の結合が開裂してエノールラクトン環とヘミアセタール環をまき, neopatulin (6) となる。(6) は ascradiol (7)

\*山田靖宙 (Yasuhiro YAMADA), 大阪大学, 工学部, 教授, 農学博士, 生物有機化学

に還元され、再度\*印のアルコール基がアルデヒド基に酸化されて patulin (8) となる。(5) 以下の生合成経路を明らかにしたのは関口等であり、興味のある方は最近の総説<sup>1)</sup>を参照されたい。Phyllostine は *Phyllostica sp.* という赤クローバー黒葉枯病の病原菌が生産する毒素であり、ascradiol (7) は *A. clavatus* より分離された毒素である。注目すべき点はこれらの生産物又は生合成中間体が属、種を越えて広く分布している点である。Patulin を生産する *P. urticae* の野性株は Phyllostine とか ascradiol を蓄積しないが遺伝的変異により、これらの物質を蓄積する様になる。たとえば(5)と(6)の間の酵素が遺伝的に欠損した *P. urticae* の変異株は phyllostine をその培地中に多量に蓄積し、patulin は生産しない。*P. urticae* の様に二次代謝物質の豊富な微生物はその生合成経路の一部を block すると思いがけない他の二次代謝物質を生産しはじめることがある。我々は最近(6)と(7)の間が block された突然変異株 (SII) が新しいマクロライド系物質 patulolide A (9) を生産することを発見した<sup>2)</sup>。Patulolide A はカビ、酵母に対し

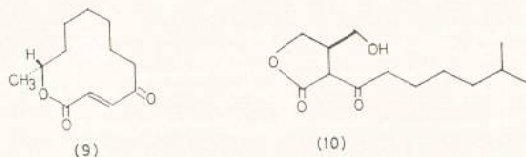


図 2

て制菌力をもつ興味ある生理活性物質である。SII 株の生産物を詳細に検索すると、patulolide A 以外の新しいマクロライドが数種含まれていることが分った。これらのマクロライド類と patulin の生合成経路がどのように関連しているかは、今後の面白い研究課題である。冒頭の象徴詩の一節が意味する様に生理活性のある有用な物質を土壌、その他の自然界からひたすらにスクリーニングする仕事も非常に大切であるが、同時に既知の二次代謝物質の流れを遺伝子操作その他により変換し、その生物の予想外の潜在能力をひき出すことも、微生物利用上の一つの有利な手段といえる。さて、Fig. 1 の生合成経路上、合成反応の観点から大変興味

を引かれるのが(5)から(6)への反応である。この反応では、酸化、還元を伴わず、(6)の C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> の結合が切れ、C<sub>1</sub> のカルボニルは C<sub>4</sub> のカルボニル基とエノールラクトンを形成する。エポキシ環を構成していた C<sub>2</sub> はアルデヒド基となり C<sub>7</sub> 位の水酸基とヘミアセタール結合して patulin の骨核が一気に出来上ることになる。この反応中には C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> 軸を中心として 180° の回転が起こっている。エポキシ環とカルボニル基の間の C-C 結合が開裂する化学反応の例は少なく、光化学反応によるエポキシノン類の反応とプロスタグランジン系物質で一つの反応が知られているにすぎない。私達は今後、この酵素の反応のしくみを明らかにしたいと考えている。

## 2) 放線菌のオートレギュレータ

放線菌は二次代謝物質の種類豊富な細菌類であり、多くの有用な抗生物質、生理活性物質が単離されている。このような放線菌中で二次代謝物質の生産制御をはじめ菌の形態の変化を誘導する物質(オートレギュレータ)が最近注目されつつある。最も有名な物質はソ連の Kholkhlov 等<sup>3)</sup>により発見された *Streptomyces griseus* の streptomycin 生産を支配する A factor (10) である。低分子のラクトン型の物質で、*S. griseus* 以外の数種の放線菌にもその存在が認められ、その生合成を支配する遺伝子の研究も別府等<sup>4)</sup>により活発に進められている。阪大醸酵工学科に於ても以前から照井、柳本等<sup>5)</sup>により、放線菌、*Streptomyces virginiae* の一種のオートレギュレータ、IM の研究が行われていた。*St. vegriniae* は staphylomycin (virginiamycin) を生産するが、IM はその生産を誘導する物質である。*St. virginiae* の培養初期に IM を培地に添加すると抗生物質の生産が早期に開始される。その構造はまだ明らかではないが、A factor と同様ラクトン構造をもつ低分子化合物である。これらのオートレギュレータはいずれも ng/ml の微量で強い活性を示し、微生物の一種のホルモンともいえる物質である。この種のオートレギュレータは放線菌に種々の二次代謝物質の合成を誘導する活性があり、近縁関係の放線菌の眠っている遺伝子

を起こして、その潜在能力を発揮させる可能性がある。又その機構を解明してゆくと、既知の放線菌から新たな有用物質の生産を誘導することや、その生産能力を向上させることも可能である。

文 献

- 1) 関口順一, 醸酵工学会誌, 61, 129 (1983)
- 2) J. Sekiguchi, H. Kuroda, Y. Yamada, H. Okada Tet. Lett., 26, 2341 (1985)
- 3) A.S. Khokhlov, L.N. Anisova, I.I. Tovarova, E.M. Kleiner, I.V. Kovalenko, O.I. Krasilnikov, E.Y. Kornitskaya, S.A. Pliner, Allg. Mikrobiol., 13, 647 (1973).
- 4) 堀之内末治, 別府輝彦, 化学と生物, 22, 209 (1984)
- 5) 柳本正勝, 山田靖宙, 照井堯造 醸酵工学会誌, 57, 6 (1979).

