

研究区分	教員特別研究推進 プロジェクト支援
------	-------------------

研究テーマ	日本学術振興会 国際交流事業 研究拠点形成事業				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
	研究分担者	所属・職名	米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校・教授	氏名	Kendall Houk
		所属・職名	米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校・教授	氏名	Yi Tang
		所属・職名	米国スタンフォード大学・教授	氏名	Chaitan Khosla
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二

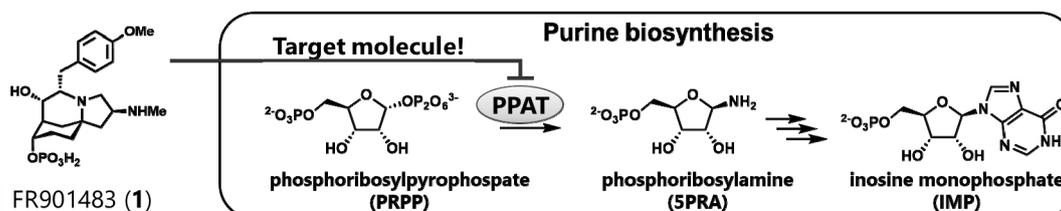
講演題目	含窒素三環性化合物 FR901483 の生合成および生産菌における自己耐性機構
------	---

研究の目的、成果及び今後の展望

【背景・目的】FR901483 (1) は *Cladobotryum* 属真菌が産生する強力な免疫抑制活性を有する化合物である。1 の作用機序は免疫抑制剤のシクロスポリンやタクロリムスとは異なると考えられているが、その詳細は明らかになっていない。1 は 2-アザビシクロ [3.3.1] ノナンにピロリジン環が縮合した複雑な骨格を有している。その強力な生物活性と特異な構造を有することから、全合成の標的として注目されており、全合成研究はこれまでに 10 件以上報告されている。しかしながら生合成研究に関しては、2 つのチロシンから形成されると示唆されてはいたものの、これまで報告はなかった。そこで我々は、その特異な骨格の形成機構の解明を目指した。また、その過程で生産菌の 1 に対する自己耐性機構に関わる酵素を見出したため、その詳細を明らかにするために研究を進めた。

【1 の生合成経路の解明】

1 の合成経路は次のように推定された。はじめに非リボソームペプチド合成酵素 (NRPS) による 2 つの L-チロシンが縮合し、(S,S)-dityrosyl piperazine (2) が生成する。次いで酸化的アザスピロ環化により N10-C1' 結合が形成し、C9 位の水酸化の後に C9-N10' 結合が開裂し、ケトアルデヒド中間体 (3) へと変換される。3 から位置および立体選択的アルドール縮合により、C9-C3' 結合が形成され、C4' の還元により生じたアルコール体がリン酸化されることで 1 が生合成されると推定された。そこで我々は、1 生産菌のゲノム中から NRPS およびリン酸基転移酵素を含むクラスターを探索した。その結果、12 個の遺伝子 (*frzA*~*frzK*) から構成されている *frz* クラスターを見出した。1 の生合成経路を明らかにするために、異種宿主 *Aspergillus nidulans* を用いた遺伝子の再構築を行い、1 の全合成に成功した。PurF-1 複合体の結晶構造から、1 の PPAT に対する結合部位が明らかとなった。また、変異導入した PPAT 活性試験より、FrzK の活性阻害回避に関わるアミノ酸残基を特定した¹。



【参考文献】

1. Sato, M., Sakano, S., Nakahara, M., Tamura, Y., Hara, K., Hashimoto, H., Tang, Y., Watanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 145, 26883-26889, 2023.