

## 【背景と目的】

Resorcylic acid lactones (RALs)は、様々な菌類から単離が報告されているマクロライド化合物である。これらの化合物は共通して、resorcyate (2,4-dihydroxybenzoate)骨格および高度に還元された 14 員環から構成される 2 環性のマクロラクトン構造を持っている。RALs は一般的にポリケチド生合成経路によって生合成され、その基本骨格はわずか 2 種類の polyketide synthase (PKS)、還元型 PKS (reducing PKS, R-PKS) と非還元型 PKS (nonreducing PKS, NR-PKS) によって生合成されることが知られている。R-PKS は acetate ユニットの還元させてアシル中間体を生合成した後に NR-PKS へと基質を移し、NR-PKS によって 3 つの malonyl-CoA ユニットの縮合反応、アルドールタイプの環化反応が触媒され、最後にマクロラクトン化反応を行って RALs のラクトン環骨格が形成される。

一方、糸状菌 *Lasiodiplodia theobromae* の二次代謝産物から、抗白血病活性を持つ化合物として lasiodiplodin (**1**)、およびバレイショ塊茎形成誘導物質として(5*S*)-5-hydroxylasiodiplodin (**2**)が報告されている。これらは、他の一般的な RALs よりもマクロラクトン環の炭素数が 2 つ少ない 12 員環ではあるが、RALs に特徴的な構造を有している。このような構造的相同性より、lasiodiplodin 類の生合成機構についても、他の RALs と同様であると予想される。従って、本研究では *L. theobromae* における **1** および **2** の生合成機構の解明を試みた。

## 【方法と結果】

*L. theobromae* の培養液に 3 種類の  $^{13}\text{C}$  標識酢酸ナトリウム ( $[1-^{13}\text{C}]$ 、 $[2-^{13}\text{C}]$ 、 $[^{13}\text{C}_2]$ ) を添加して培養を行い、**1** および **2** を単離して  $^{13}\text{C}$  NMR および INADEQUATE スペクトルの測定を行った。その結果、**1** および **2** は 8 つの acetate ユニットの縮合から生合成されるオクタケチド化合物であることが示された。

さらに、推定される  $^2\text{H}$  標識中間体として  $[10, 10, 10-^2\text{H}]$  9-hydroxydecanoic acid およびその *N*-acetylcysteamine thioester を合成し、*L. theobromae* に添加して培養を行った。培養液から **1** および **2** を単離して、 $^2\text{H}$  NMR および FD-MS で分析を行った。その結果、**1** および **2** への  $^2\text{H}$  の導入 (いずれも標識率 1%程度) が確認され、これらの生合成経路には 9-hydroxydecanoyl 中間体が存在することが証明された。このことにより、他の RALs と同様に 2 種の PKS、即ち R-PKS および NR-PKS の存在が示唆された。また、9-hydroxydecanoyl ユニットの **2** へも導入されたことから、R-PKS と NR-PKS の他に **1** のラクトン環の 5 位に水酸基を直接導入する酸化酵素の存在も示唆された。

**2** の 5 位への水酸基の導入段階を明らかにするため、**1** を出発物質として **1** のメトキシ基の水素を  $^2\text{H}$  で置換した化合物を合成し、同様に *L. theobromae* に添加して培養を行った。培養液から **2** を単離して  $^2\text{H}$  NMR および FD-MS で分析を行った結果、非常に高い標識率 (35%) で **2** への  $^2\text{H}$  の導入が見られた。この結果より、**1** が直接水酸化を受けて **2** へと転換されることが示された。

## 【結論】

糸状菌 *Lasiodiplodia theobromae* において、RALs の一種である **1** および **2** の詳細な生合成経路を明らかにした。

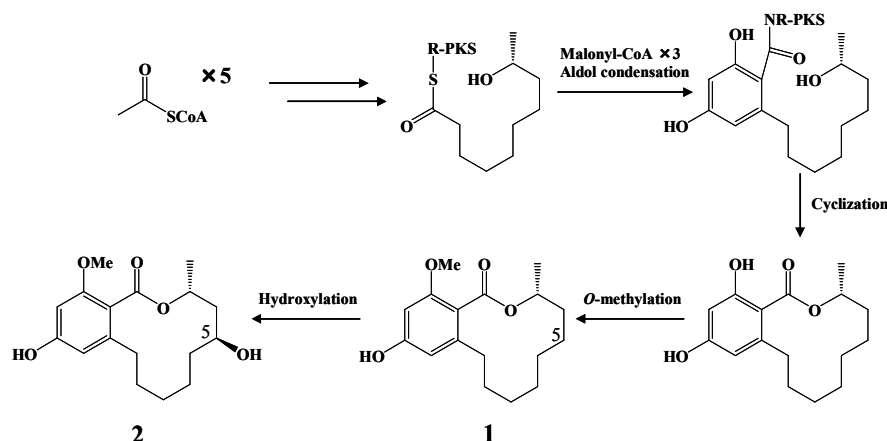


Fig. Proposed biosynthetic pathway of **1** and **2**.