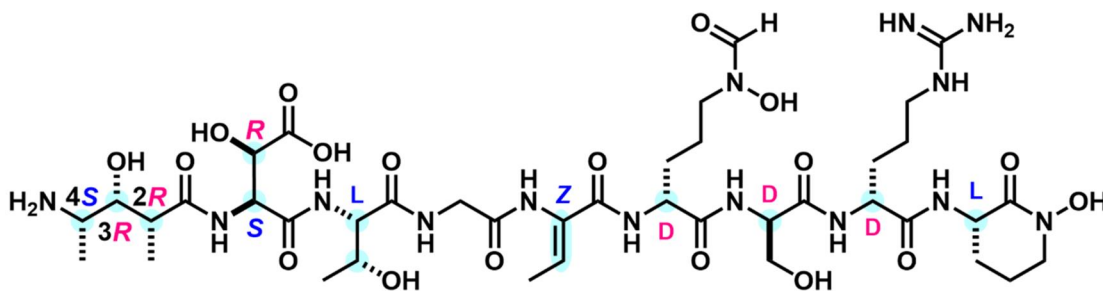


金を作る天然物の謎を解明

——デルフチバクチン A の完全構造決定と金イオン還元機構解明——

発表のポイント

- ◆金塊表面に生息する細菌が生産し、金イオンから単体の金を形成する天然物デルフチバクチン A の、全ての立体化学を含む完全な化学構造と金イオンの還元メカニズムを世界で初めて明らかにしました。
- ◆デルフチバクチン A を効率的に化学合成するための方法論を新たに確立し、活用によってデルフチバクチン A の構造と機能を解明しました。
- ◆本研究成果は、有毒な金イオンから金を形成する新たな構造基盤としてデルフチバクチン A の活用を可能にします。



構造決定したデルフチバクチン A の化学構造式

概要

東京大学大学院薬学系研究科の竹内碧 大学院生(研究当時)、柿澤大夢 大学院生、澤田瑞希 大学院生、森田航輔 学部生、伊藤寛晃 准教授、井上将行 教授の研究グループは、東京農工大学の野口恵一 教授との共同研究により、金塊表面に生息する細菌が生産し、有毒な金イオンを単体の金へと速やかに還元して無毒化する天然物デルフチバクチン A の完全な構造を世界で初めて決定し、金イオンの還元メカニズムを明らかにしました。デルフチバクチン A は金をナノ粒子として形成する生体由来分子として 2013 年に報告されて以来、多くの研究者の興味を集めてきましたが、発見から 12 年を経てもなお一部の立体化学の情報は不明のままでした。本研究ではデルフチバクチン A として可能性をもつ全てのジアステレオ異性体の迅速合成を実現し、データ解析によってデルフチバクチン A の完全な構造を初めて決定しました。また、合成した全てのジアステレオ異性体の水溶液中における金イオン還元速度を比較し、デルフチバクチン A の金ナノ粒子形成メカニズムを明らかにしました。本成果は、デルフチバクチン A が細菌の進化の過程で金イオンの還元に立体化学まで含めて最適化された構造をもつことを示唆します。また、本天然物が有毒な金イオンの除去や、多様な形状をもつ金ナノ粒子を形成するための新たな構造基盤として活用可能となることが期待できます。

発表内容

Delftia Acidovorans は、金塊表面に生息できるバクテリアです。金イオン (Au(III)) が存在する金塊表面はバクテリアにとって有害な環境ですが、*Delftia Acidovorans* は Au(III) を還元し、無毒である単体の金のナノ粒子へと変換できるデルフチバクチン A と呼ばれるペプチド系天然物 (注 1) を生産することで生存できます。この優れた Au(III) 還元能をもつデルフチバクチン A は多くの研究者の興味を集めてきましたが、一部の立体化学は既存法で決定することが困難であり、完全な化学構造については Au(III) の還元メカニズムとともに単離に関する最初の報告から 12 年を経てもなお未知のまま残されていました。

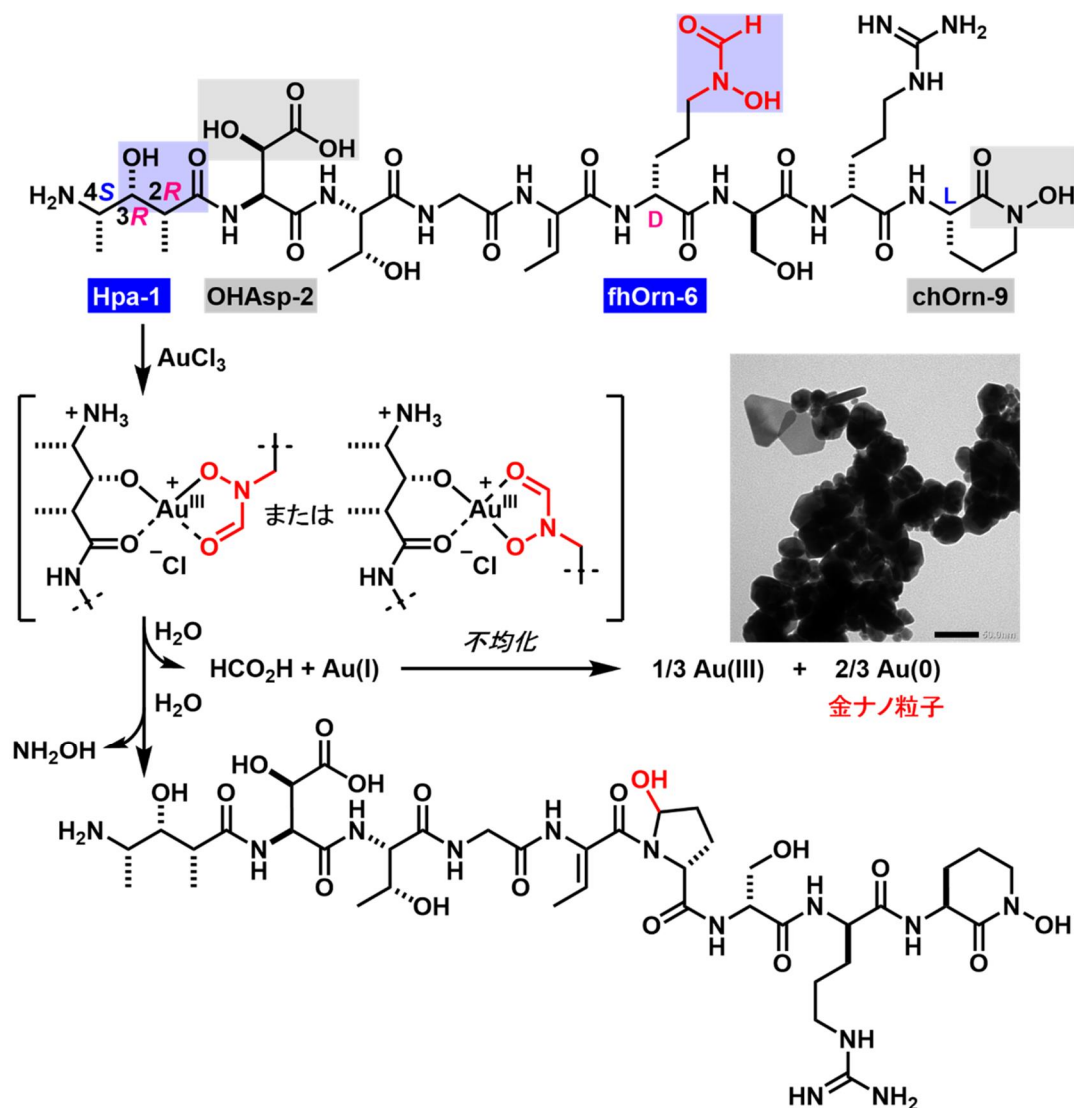


図 1：想定されるデルフチバクチン A の金ナノ粒子形成メカニズム

本研究では、まずデルフチバクチン A を迅速に化学合成できる新規方法論を確立しました。固相担体を利用して迅速にユニットを連結できる固相合成法と、通常のペプチド合成の方法論では構築できない不飽和アミノ酸ユニットを構築できる無痕跡型 Staudinger ライゲーシオン法を組み合わせ、天然物デルフチバクチン A として可能性のある 16 種類のジアステレオ異性体を全て全合成 (注 2) することに成功しました。続いて、合成した全てのジアステレオ異性体

の構造データをバクテリアが生産したデルフトチバクチン A のデータと比較することで、デルフトチバクチン A の完全な化学構造が図 1 に示すものであることを世界で初めて決定しました。

続いて、デルフトチバクチン A の未知の金イオン還元メカニズムを解明することを目指し、分子の機能を解析しました。デルフトチバクチン A には金属イオンに結合する可能性のあるアミノ酸を 4 つもちますが(図 1, Hpa-1, OHAsp-2, fh0rn-6, ch0rn-9)、通常金イオンと結合するために必要となるのはこのうち 2 つであるため、どのアミノ酸が金イオンとの結合に関与しているかを、合成したジアステレオ異性体の金イオン還元速度を比較して明らかにすることを試みました。その結果、16 種類のジアステレオ異性体の中で天然物であるデルフトチバクチン A が最も還元速度が大きく、還元反応には Hpa-1 と fh0rn-6 (図 1)が関与していることが示唆されました。さらに、Au(III)とデルフトチバクチン A を混合した際に生じる生成物の構造を解析し、fh0rn-6 が酸化されることで Au(III)が還元され、最終的に単体である金のナノ粒子が生じることを初めて明らかにしました。本成果は、これまで全く未知であったデルフトチバクチン A の顕著な Au(III)還元能の根幹を詳らかにした世界初の成果です。また、バクテリアの進化の過程の中で立体化学まで含めてデルフトチバクチン A の構造が最適化されたことを示唆するものであり、本天然物の構造を応用した金イオン除去や金ナノ粒子形成へ向けた道筋を拓きました。

発表者・研究者等情報

東京大学大学院薬学系研究科・薬学部

井上 将行 教授

伊藤 寛晃 准教授

竹内 碧 博士課程 (研究当時)

柿澤 大夢 博士課程

澤田 瑞希 博士課程

森田 航輔 学部生

論文情報

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

題名 : Complete Structure of Delftibactin A and Its Function in Reductive Formation of Gold Nanoparticles

著者名 : Aoi Takeuchi, Hiromu Kakizawa, Mizuki Sawada, Kosuke Morita, Keiichi Noguchi, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue*

DOI : 10.1021/jacs.5c05308

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5c05308>

研究助成

本研究は、日本学術振興会(JSPS)[科学研究費補助金 基盤研究(S) (22H04970 : 研究代表者 井上将行)、基盤研究(C) (21K05286 : 研究代表者 伊藤寛晃)、学術変革領域研究(A) (23H04880、23H04889 : 研究代表者 伊藤寛晃)、特別研究員奨励費(JP22KJ1146 : 竹内碧、JP24KJ0972 : 柿澤大夢)]の支援を受けて実施しました。

用語解説

(注1) 天然物は、自然界に存在する物質で、主に微生物や動植物が生産する有機化合物(天然有機化合物)のことです。このうち、特にペプチドに該当するものをペプチド系天然物と呼びます。

(注2) 単純な構造をもつ化合物から、多段階の化学変換を組み合わせることで目的の化合物を作り上げることです。

問合せ先

(研究に関する問合せ)

東京大学大学院薬学系研究科

教授 井上 将行 (いのうえ まさゆき)

Tel : 03-5841-1354 E-mail : inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

(報道に関する問合せ)

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp