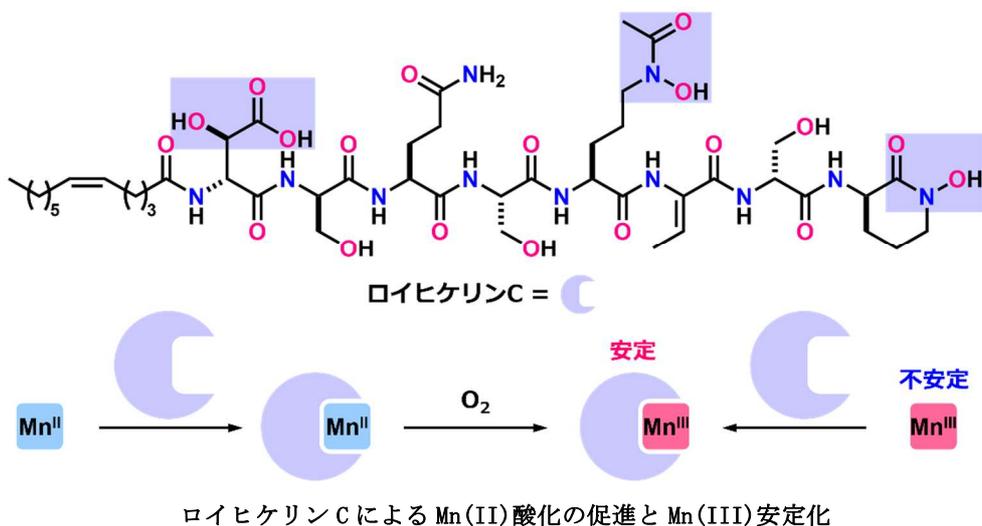


マンガン酸化を操る天然物 ——深海細菌が作るロイヒケリンCと金属との関わり——

発表のポイント

- ◆深海の海底火山由来の微生物が産生する天然物ロイヒケリンCとその構造類縁体の全合成に成功しました。
- ◆ロイヒケリンCが鉄(Fe)やマンガン(Mn)を捕捉する働きをもつことを明らかにし、自然界ではほとんど進行しない Mn(II)から Mn(III)への酸化の過程を促進する可能性を初めて示しました。
- ◆全合成による分子編集が未知の天然物の役割を明らかにするために有効であることを示しました。また、極限環境における細菌と金属との関わりを理解を深める成果です。



概要

東京大学大学院薬学系研究科の澤田瑞希 大学院生、柿澤大夢 大学院生、竹内碧 大学院生(研究当時)、伊藤寛晃 准教授、井上将行 教授の研究グループは、ハワイ島南東沖にあるロイヒ海底火山由来の細菌 *Halomonas* LOB-5 が産生する天然物ロイヒケリンCの全合成に成功し、本分子の鉄(Fe)やマンガン(Mn)といった金属イオンを捕捉する特異な働きを明らかにしました。本研究チームは、まず固相合成法により天然物ロイヒケリンCを効率的に作り上げる方法を初めて確立しました。さらに、ロイヒケリンCの構造を部分的に改変した人工類縁体の合成とこれらを使った解析によって、天然物ロイヒケリンCがFe(III)に対して強く結合できる上、自然界ではほとんど進行しないMn(II)をMn(III)へと酸化する過程を促進するとともに、非常に不安定なMn(III)を安定化できることを見出しました。これは、深海など極限環境に生息する微生物がどのように金属と関わるかをより深く理解する上で重要な成果です。また、全合成を利用した分子編集が天然物のもつ未知の役割を明らかにするために有効であることを実証しました。

発表内容

Halomonas LOB-5 は、ハワイ島南東沖、水深 1714 メートルのロイヒ海底火山由来の細菌で、ロイヒケリン C (図 1) と呼ばれるペプチド系天然物(注 1)を生産することが知られています。この分子は、細菌が鉄(Fe)を取り込むために分泌するシデロフォア(注 2)として働くことが予想されていました。さらに、ロイヒケリン C は産生細菌によるマンガン(Mn)酸化への関与も示唆されていました。しかし、詳細は一切明らかではありませんでした。マンガン(Mn)は、自然界で複数の状態をとりますが、海水中では主に Mn(II)として存在します。自然の状態では Mn(II)が Mn(III)へと酸化される速度は非常に遅く、ほとんど進みません。また、Mn(III)は非常に不安定です。細菌が Mn を酸化できる仕組みを詳細に明らかにするためには、不安定な Mn(III)をどう安定化しているのかを理解することが必要です。その鍵として、本研究チームは天然物ロイヒケリン C に注目しました。

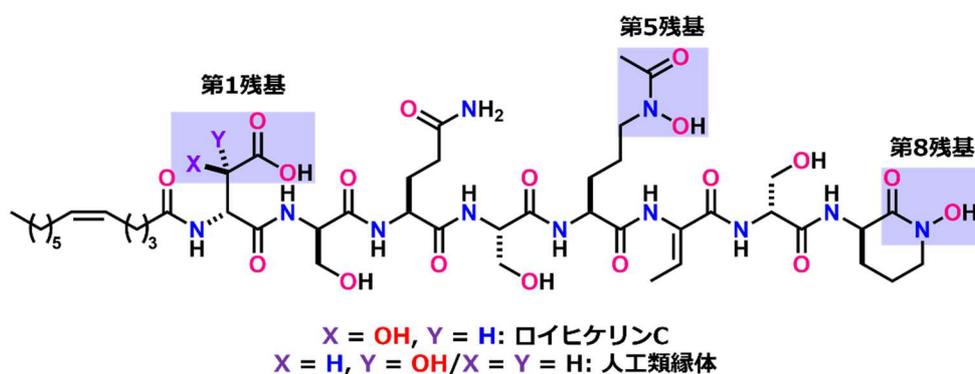


図 1: ロイヒケリン C と人工類縁体の化学構造式

まず、本研究グループは、ロイヒケリン C を化学合成によって調達できる方法を確立しました。本研究グループが開発した改良型無痕跡型 Staudinger ライゲーションと、固相合成法(注 3)を組み合わせることでロイヒケリン C の効率的な全合成(注 4)を実現しました。また、この方法で第 1 残基アミノ酸のもつ OH 基について立体配置を反転あるいは除去した人工類縁体も合成し、詳細な分子機能の解析を初めて可能にしました。

続いて合成した 3 種類の分子の金属へ結合する性質を比較したところ、天然物ロイヒケリン C は Fe(III)に対して非常に強く結合することが分かりました。これは、ロイヒケリン C の第 1 残基アミノ酸の OH 基が正しい立体配置のもとで第 5、第 8 残基のアミノ酸とともに Fe(III)に結合するためと考えられます。一方で、人工類縁体も Fe(III)に対して強く結合することが分かりました。

次に Mn に対する性質を比較したところ、Fe(III)の場合とは異なり、3 つの化合物のうち天然物ロイヒケリン C のみが通常は不安定な Mn(III)を安定化できること、人工類縁体はいずれも Mn(III)存在下で速やかに酸化され分解することが明らかになりました。さらに、酸素存在下で Mn(II)を Mn(III)へと酸化できるのは、3 種類の化合物のうち天然物だけであることも分かりました。以上の結果により、天然物ロイヒケリン C は Fe(III)へ強力に結合することに加えて、豊富に存在する Mn(II)を不安定な Mn(III)に変化させる際の安定化因子として働き、海水中ではほぼ進まない Mn(II)酸化反応が細菌によって効率良く進む理由の一端を、ロイヒケリン C が担っていることが考えられます。これらの結果は、深海に生息する Mn(II)酸化細菌の極限環境における生存戦略への理解などに繋がることが期待されます。また、全合成に基づく分子編集が、天然物の未知の機能を解明するための強力な方法となることを実証しました。

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

澤田 瑞希 博士課程

柿澤 大夢 博士課程

竹内 碧 博士課程 (研究当時)

論文情報

雑誌名 : JACS Au

題名 : Total Synthesis and Functional Analysis of Loihichelin C: Structural Basis for Mn(III) Stabilization and Mn(II) Oxidation

著者名 : Mizuki Sawada[‡], Hiromu Kakizawa[‡], Aoi Takeuchi, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue* ([‡]共同筆頭著者)

DOI : 10.1021/jacsau.5c01730

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacsau.5c01730>

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) (JP22H04970 : 研究代表者 井上将行)、基盤研究(C) (JP24K08612 : 研究代表者 伊藤寛晃)、学術変革領域研究(A) (JP23H04880、JP23H04889 : 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)]ならびに東京大学生命科学技術国際卓越大学院プログラム(WINGS-LST: 澤田瑞希、柿澤大夢、竹内碧)の支援を受けて実施しました。

用語解説

(注1) 天然物 : 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) シデロフォア : 細菌や植物が生存に必須のFe(III)を取り込むために産生する物質の総称です。自然界にはFe(III)が豊富に存在しますが、水に溶けにくいいため、これらの生物はシデロフォアと結合させてFe(III)を可溶化し、利用しています。

(注3) 固相合成法 : 不溶性の樹脂担体上で化合物を化学的に合成する手法のことです。反応の後処理がろ過のみであるため、迅速に目的とする化合物を作り上げることができます。

(注4) 全合成 : 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