

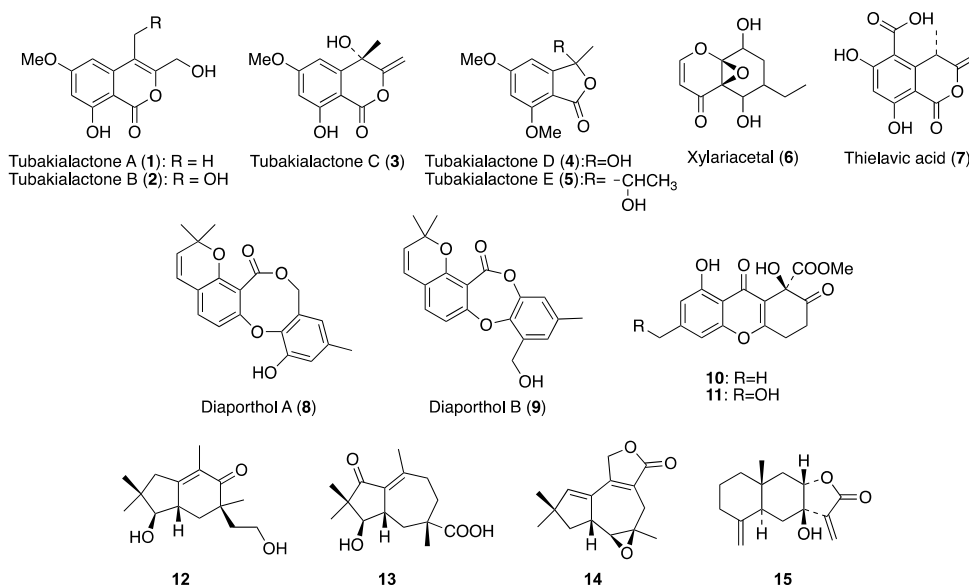
平成 29 年度  
医療生命薬学助成研究概要

## 植物内生菌を中心とした真菌エキスライブラリの 整備と各種炎症疾患治療薬候補化合物の探索

研究代表者：中島健一（医療生命薬学研究ユニット）  
研究分担者：富田純子（医療生命薬学研究ユニット）  
研究分担者：鈴木裕可（医療生命薬学研究ユニット）  
研究分担者：塚 陽子（医療生命薬学研究ユニット）

植物内生菌は、植物（宿主）に病徴を示すことなく植物組織内に生育する微生物の総称であり、自然界に存在するほぼ全ての植物は組織に内生菌を有している。植物内生菌の役割については未解明の点も多いが、宿主植物から住環境の提供を受ける代わりに、宿主に対して、成長促進、環境ストレス耐性の向上、捕食者からの摂食抑制などの利益をもたらすことで相利共生の関係を築いていると考えられている。過去の研究報告では、植物内生菌からは多くの新規化合物が単離報告されており、その骨格や生合成経路も多岐に及ぶことから、新規医薬資源として大いに興味が持たれる。さらに、島国である本邦には、多くの固有植物が生育していることを考慮すると、内生菌にも多様性及び独自性の高さが期待できる。そのため、植物内生菌の二次代謝産物に関する研究は、国内の生物資源の化学的多様性を明らかとする点で意義深く、新規医薬品開発に繋がる重要な生物資源の発掘にも繋がり得ると考えた。

今回の研究では、国内各地で採集した植物から内生菌の分離培養を行い、得られた菌株が産生する二次代謝産物を単離した。その結果、2年間の研究期間に、300種に及ぶ菌株を分離し、そのうち7菌種から15種の新規化合物（1-15）を単離した。また、その他の菌株からも70余种に及ぶ化合物を単離同定した。各化合物の詳細な構造解析は原著論文に譲るが、本研究で単離した新規化合物のうち、11種はポリケタイド、4種はセスキテルペノイドであった。ドクダミ *Houttuynia cordata* から分離した *Tubakia* 属真菌の菌体抽出物からは、*Tubakialactone* A-E (1-5) と命名した3種のイソクマリン及び2種のフタリドを単離報告した。また、*Xylaria* 属及び *Thielavia* 属の菌株からは、2種の新規化合物 *Xylariacetal* (6) 及び *Thielavic acid* (7) を同定した。さらに、メロテルペノイドである *Diaporthol* A (8) 及び B (9) は、キハダの葉部から分離した *Diaporthe* 属真菌から、真菌に特有の化合物群であるテトラヒドロキサントン誘導体 (10, 11)



は、イワヒバ葉部から分離した *Talaromyces* 属真菌から単離された。以上のように、植物内生菌が産生するポリケタイドの骨格は多様性に富んでいることが示唆された。一方で、セスキテルペノイドであった化合物 **12-14** は、いずれもハネセンナ葉部から分離した担子菌であるシワタケ *Phlebia tremellosa* から単離された。従来、*Phlebia* 属に分類される菌類からは、sterpurane 型や isolactarane 型のセスキテルペノイドから派生した特徴的な骨格を有するセスキテルペノイドが単離報告されているが、**12** 及び **13** はいずれも sterpurane 骨格から派生した新規骨格を有する化合物であり、**14** は過去にシワタケのみから報告のある merulane 型の骨格を有する 2 例目の化合物であった。

本研究において示唆された植物内生菌の産生する化合物の新規性及び多様性の高さは非常に興味深く、今回の研究を基盤として、日本各地で採集した多種多様な植物から内生菌のさらなる単離を試みている。今後、ライブラリの拡充を行うとともに、分離菌の培養条件や宿主植物成分との共培養による新規化合物の産生誘導を目指した検証を進める予定である。今回の研究では、化合物 **8** 及び **9** にヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 の遊走阻害作用を、化合物 **15** に NF- $\kappa$ B 経路の阻害を介した抗炎症作用を見出しているが、今後、内生菌が産生する化合物の利用を目指し、様々な研究者にエキス及び化合物ライブラリを提供していきたいと考えている。

#### 【謝辞】

愛知学院大学医療生命薬学研究所 医療生命薬学助成により、本研究を実施できましたことに感謝申し上げます。

#### 【研究成果発表】

##### 論文発表

1. **Nakashima, K., Tomida J.,** Hirai T., Morita Y., Kawamura Y., Inoue M. A new isocoumarin derivative from an endophytic fungus *Thielavia* sp. isolated from *Crassula ovata*. *Heterocycles*, **94**, 117-121 (2017).
2. **Nakashima K., Tomida J.,** Tabata M., Hirai T.,

Morita Y., Kawamura Y., Inoue M. A new chromone derivative from an endophytic fungus *Xylaria* sp. isolated from *Ardisia crenata*. *Heterocycles*, **94**, 308-313 (2017)

3. **Nakashima K., Tomida J.,** Hirai T., Morita Y., Kawamura Y., Inoue M. Tubakialactones A–E, new polyketides from the endophytic fungus *Tubakia* sp. ECN-111. *Tetrahedron Lett.*, **58**, 2248-2251 (2017)
4. **Nakashima, K., Tomida, J.,** Kamiya, T., Hirai T., Morita, Y., Hara, H., Kawamura, Y., Adachi, T., Inoue, M. Diaporthols A and B: Bioactive diphenyl ether derivatives from an endophytic fungus *Diaporthe* sp. *Tetrahedron Lett.*, **59**, 1212-1215 (2018).

##### 学会発表

1. **中島健一、富田純子、**河村好章、井上 誠：マンリョウ由来植物内生糸状菌 *Xylaria* sp.より単離した新規 pyranacetal 誘導体に関する研究. 日本生薬学会第 63 回年会 2016 年 9 月 (富山)
2. **中島健一、富田純子、**平居貴生、森田雄二、河村好章、井上誠：ドクダミ葉部由来糸状菌 *Tubakia* sp. の二次代謝産物に関する研究. 日本生薬学会第 137 年会 2017 年 3 月 (仙台)
3. **中島健一、富田純子、**神谷哲朗、平居貴生、森田雄二、原宏和、足立哲夫、河村好章、井上誠：キハダ葉部由来内生糸状菌 *Diaporthe* sp. の二次代謝産物に関する研究. 日本生薬学会第 64 回年会 2017 年 9 月 (千葉)
4. **中島健一、富田純子、**平居貴生、森田雄二、河村好章、井上誠：シワタケ培養菌糸体に含有されるセスキテルペノイドに関する研究. 日本生薬学会第 138 年会 2017 年 3 月 (金沢)
5. **中島健一、富田純子、**平居貴生、河村好章、井上誠：植物内生菌 *Talaromyces* sp. ECN211 株から単離した新規ポリケタイドに関する研究. 日本生薬学会第 65 回年会 2018 年 9 月 (広島)
6. **中島健一、野尻悠斗、富田純子、**平居貴生、河村好章、井上誠：Xylaria 属植物内生真菌が産生する新規セスキテルペンの NF- $\kappa$ B 阻害作用. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本生薬学会東海支部合同学術大会 2018 2018 年 11 月 (静岡)