

微生物由来生理活性物質の取得のための試み

河村達郎

微生物生産物は古くから様々な医薬品の探索源として活用されてきた。人智の及ばないユニークな構造こそが微生物生産物が興味深い生理活性を示す所以と考えられる。そこで筆者は、①従来通りの微生物培養液を用いたスクリーニング、②自ら作製した微生物生産物誘導体の化合物ライブラリーを用いたスクリーニング、という2つの戦略で微生物由来の生理活性物質の探索を試みた。そして、①の方法で小胞体ストレス応答制御因子 XBP1 の活性化を阻害する新規化合物 quinotrierixin 等を放線菌培養液中から単離し^{(1),(2)}、②の方法でアポトーシス抑制タンパク質 XIAP の機能を阻害する化合物を取得した。今回のセミナーでは後者のアプローチについて紹介する。

紹介論文

“Chemistry and biology of microbial probes modulating ER stress and apoptosis”,

Kawamura T., Keio University, Doctoral thesis, March 2010

要旨

天然由来の新しい化合物ライブラリーの構築を目的とし、微生物培養液抽出物に合成反応試薬を添加することで多数の微生物代謝産物を一度に誘導体(天然型非天然化合物)へと変換し、LC-PDA-MS を駆使してこれらを単離する一連の手法を確立し、実際に化合物ライブラリーを構築した。さらに、様々なアッセイ系を用いて『天然型非天然化合物』の生物活性評価を行い、3化合物に XIAP の阻害活性を見出した。XIAP はアポトーシス促進因子である caspase-3 などと結合することでアポトーシスを抑制するタンパク質である。多くのヒト腫瘍では XIAP の過剰発現が認められ、がんが治療抵抗性を示す一因と考えられている。我々が XIAP 機能阻害物質として見出した3化合物は、いずれも XIAP により阻害された caspase-3 の酵素活性を *in vitro* で濃度依存的に回復させた。さらに、このうちの1化合物 C38OX6 は内在的に XIAP が高発現しているヒト子宮頸がん HeLa 細胞の TRAIL および抗がん剤に対する感受性を向上させたことから、細胞レベルでも XIAP の機能を阻害する可能性が示唆された。

参考論文

SAR study of a novel triene-ansamycin group compound, quinotrierixin, and related compounds, as inhibitors of ER stress-induced XBP1 activation

Kawamura T. et al. & Imoto M.* (*Keio University)

⁽¹⁾ I. Taxonomy, fermentation, isolation, biological activities and SAR study. *J. Antibiot.* **61**, 303-311 (2008), ⁽²⁾ II. Structure elucidation. *J. Antibiot.* **61**, 312-317 (2008)