

講演番号：2E23p01

講演日時、会場：3月27日 14:00～ E校舎 23会場

久慈産琥珀に含まれる spiro lactone 構造を有する酵母 Ca^{2+} -シグナル伝達阻害物質

Yeast Ca^{2+} -signal transduction inhibitor, a spiro lactone compound derived from Kuji amber

○清水 栄作¹、越野 広雪²、高橋 優太¹、新田 久男³、木村 賢一¹ (¹岩手大院農、²理研、³久慈琥珀(株))

○Eisaku Shimizu¹, Hiroyuki Koshino², Yuta Takahashi¹, Hisao Shinden³, Ken-ichi Kimura¹
(¹Grad. Sch. of Agri, Iwate Univ., ²RIKEN, ³Kuji Kohaku Co. Ltd)

【目的】我々は、植物の樹脂の化石である琥珀を天然資源と捉え、 Ca^{2+} 超感受性の遺伝子変異酵母 YNS17 株 (*zds1Δ erg3Δ pdr1/3Δ* 株) を用いたスクリーニングにより、ロシア産琥珀 (約 4500 万年前) とドミニカ産琥珀 (約 2000 万年前) から、現代の植物にも含まれている既知の化合物を単離した。その一方で、久慈産琥珀 (約 8500 万年前) からは、現代の植物には含まれていない新規物質 15,20-dinor-5,7,9-labdatrien-18-ol (1) (kujigamberol と命名)^{1,2)}、13-methyl-8,11,13-podocarpatrien-19-ol (2)、並びに 15,20-dinor-5,7,9-labdatrien-13-ol (3) を見いだした。引き続き、本研究では久慈産琥珀中の新たな活性物質の探索を目的とした。

【方法・結果】活性物質の単離精製において、YNS17 株と 0.3 M CaCl_2 を懸濁した YPD 培地にサンプルを 5 μl 添加し、高濃度の Ca^{2+} 存在下で細胞周期が G_2/M 期で停止した酵母の生育回復活性 (生育円活性) を指標とした。久慈産琥珀 992.31 g からメタノール抽出、酢酸エチル抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)、並びに逆相 HPLC (65 %メタノール+0.1 %酢酸) にて活性物質を精製し、各種機器分析を用いて構造解析をすると共に、ヒト急性前骨髄性白血病細胞 HL60 を用いた MTT アッセイにて細胞毒性の測定を行った。最初に新規物質の単離精製を行い、1 (66.9 mg) をオイル状物質として単離した。さらに、分取した残りの画分 535.8 mg から 43.8 mg の白色粉末が得られた。HR-EI-MS の結果より分子式 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (分子量 250) を示し、UV 吸収は末端吸収で 1 と比較して非常に弱かった。各種 NMR より spiro lactone 環を有する化合物であることが示唆され、天然物の marrubiin の分解物としての報告はあるが、天然物資源からの単離精製の報告はこれまでにない物質と推定された。この化合物は、YNS17 株に対し 0.63 $\mu\text{g}/\text{spot}$ まで生育回復活性を示し、この値は 1 の 1/10 程度であった。また、HL60 細胞に対しては IC_{50} 値=38.4 μM を示し、1 とほぼ同じ活性であった。以上のことから、久慈産琥珀由来の生物活性物質はロシア産やドミニカ産琥珀とは異なり、すべて現代の植物に含まれていない物質であることから、久慈産琥珀は琥珀の中でも生物活性物質探索において極めてユニークな天然資源であると考えられる。その理由として、久慈産琥珀の年代の古さや地域特性、並びに K-Pg 境界 (約 6500 万年前) 以前の絶滅種が起源樹であるという可能性が考えられる。

1) Kimura, K., *et al.*, *Fitoterapia.*, **83**, 907 (2012)

2) Ye, Y. Q., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 4259 (2012) .

yeast Ca^{2+} -signal transduction, Kuji amber, spiro lactone