

令和 2 年 2 月 4 日	発表者 宮本 順一郎
【Journal】 <i>J. Nat. Prod.</i> , <b>2019</b> , 82, 3432–3439	
【Title】 Phallusialides A–E, pyrrole-derived alkaloids discovered from a marine-derived <i>Micromonospora</i> sp. bacterium using MS-based metabolomics approaches	
【Affiliation & Authors】 University of Wisconsin Fan Zhang, Doug R. Braun, Shaurya Chanana, Scott R. Rajski, Tim S. Bugni	
【Abstract】 天然から発見された医薬品あるいはそのリード化合物は数多くあり、医薬品リード源として天然物は有用である。しかし、天然物創薬は低分子化合物の HTS と比較してコストが高いことから、近年は天然からの創薬研究は減少傾向にある。今後も天然からの新規化合物の発見を達成するためには、事前にユニークな化合物を含むサンプルを予測し、効率良く探索することが求められている。天然における有望なサンプルの選択方法として、principal component analysis (PCA) や MS/MS フラグメンテーションデータの活用が注目されている。PCA は LC-MS のデータよりサンプルをスコア付けし、ユニークな代謝物を有するサンプルを見つけ出すことができる。一方、MS/MS フラグメンテーションは分子の構造的特徴をよく反映することから、構造の推測と類縁体の予測に応用できる。筆者らは新規抗生物質の探索において、 <i>Micromonospora</i> sp.の細菌株 72 種に対して上記手法によりサンプルの PCA スコアを評価した。その結果、WMMA-2495 株のみが特異的に $m/z$ 403 のピークを持つことからこの株に注目した。Global Natural Products Social Molecular Networking (GNPS) を用いて、WMMA-2495 の MS/MS スペクトルより含有成分中の類縁体を予測し、 $m/z$ 403 とその類縁体と思われるピーク 5 種を単離し、構造解析した。各種 NMR スペクトルにより平面構造を確定した後、DP4 計算による糖部分の相対配置の判定、および ECD スペクトルの予測値と単離した化合物の実測値の比較による絶対配置判定により立体構造を決定した。これらの解析の結果、単離した化合物は新規ピロール誘導体アルカロイド phallusialides A-E ( <b>1-5</b> ) であった。 <b>1-5</b> の抗菌活性を評価した結果、 <b>1,2</b> がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌と大腸菌に対する中程度の活性を示した。以上より、筆者らは MS スペクトルを用いた統計学的な手法により、有望な天然サンプルを選択し、新規化合物を発見した。本研究は、LC-MS-PCA や GNPS などの計算化学が天然物からの医薬品リード探索分野でも有用であることを示した。	