

カメムシから見つかった新規幼若ホルモンの構造決 定:構造推理を出発点とする超微量天然物の構造決 定

	出版者:
	公開日: 2020-01-28
	キーワード (Ja):
	キーワード (En): Juvenile hormone, Structure
	determination, Heteropteran insect
	作成者: 小瀧, 豊美
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://repository.naro.go.jp/records/3343

日本農芸化学会許諾条件に基づき:商用、第三者による拡張配給を禁止

- 1 (1) 論文タイトル (主題・副題どちらも必ずご記入ください)
- 2 (和) カメムシから見つかった新規幼若ホルモンの構造決定
- 3 (副) 構造推理を出発点とする超微量天然物の構造決定
- 4 (英)A new juvenile hormone isolated from a Heteropteran insect
- 5 (副) A new isolation approach starting from prediction of hormone structure

7 (2) 著者名

6

10

19

- 8 (和)品田哲郎,1保野陽子,1 小滝豊美2
- 9 (英)Tetsuro Shinada,¹ Yoko Yasuno,¹ Toyomi Kotaki²
- 11 (3)著者ご所属
- 12 *1 大阪市立大学 大学院理学研究科, *2 農研機構 生物機能利用研
- 13 究部門
- 14 (4)要旨
- 15 (和:100字程度)
- 16 未解明であったカメムシの新規幼若ホルモンの構造を世界で初めて明らかにし
- 17 た. 標的分子の構造推理・有機合成を出発点する前例のないアプローチによっ
- 18 て、その構造を決定した.

20 (英: 30 語程度)

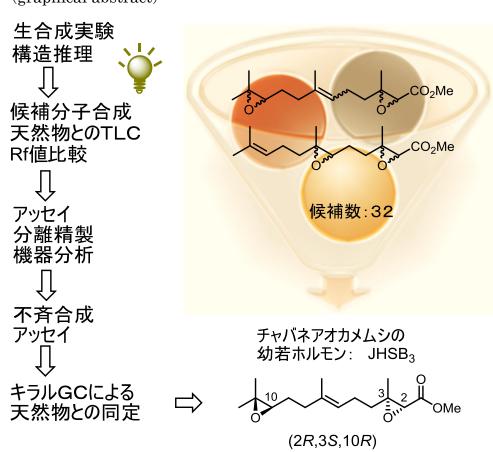
21 The first structure determination of new juvenile hormone isolated from a

22 heteropteran insect, *Plautia stali* is described. The structure determination

23 was successfully achieved by a new approach starting from speculation of

24 the target molecule.

25 (graphical abstract)



26

27

28

29

構造決定の対象となる天然物が超微量の場合、その構造が決定されるまでに 30 長い年月を要する場合が多い. 幼若ホルモン(JH)などの昆虫由来の生物活性天 31 然物の構造決定などが、その代表的な例である(1). 本稿ではチャバネアオカメ 32ムシ由来の新規 JH、JHSB3 の構造決定について紹介する(2). JH は昆虫の幼若 33 形質の維持を司る超微量ホルモンである. 1934 年にカメムシの一種である吸 34 血サシガメ(Rhodnius prolixus)を用いた実験から、その存在が明らかにされ 35 た. 1968 年, 大型のカイコガの一種, セクロピアサンを用いた実験によって JHI 36 が単離構造決定され、JH の構造がはじめて世に示された. その後、側鎖の炭素 37 数とエポキシドの数が異なる同族体が天然より確認されている(図1).一方 38 で、JH の発見を導いたカメムシの場合、その JH の構造は最近まで未決定であ 39 った. 40

$$R^1$$
 R^2 CO_2Me

JHI: $R^1 = R^2 = Et$

JHII: $R^1 = Et$. $R^2 = Me$ チョウ・ガの仲間 バッタ・他

JHIII $R^1 = R^2 = Me$

ハエの仲間 JHB_3

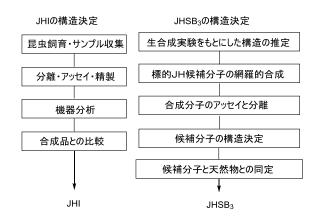
チャバネアオカメムシ JHSB₃

41

42

- 図1 代表的な幼若ホルモンの構造
- カメムシ由来の JH の構造決定は、JHI の場合とは大きく異なり、構造推理と 43
- 有機合成を出発点とすることを特徴とする(図2). 構造を的確に推理するこ 44

とが本戦略の要である、推理のための状況証拠は JH の生合成実験(アラタ体 45 培養)と質量分析を拠り所としている(図3). JH はアラタ体と呼ばれる内分 46 泌組織で生合成され、体内に分泌される.この仕組みを利用して、カメムシか 47 らアラタ体を摘出・培養することで、アラタ体が生産するであろう JH を検出 48 49 することが試みられた. 超微量のホルモンを検出するためには超高感度な分析 が必要となる. そのた、培養の際に JH の生合成前駆体をラジオアイソトープ 50 で標識した試薬が加えられた. 具体的には, JH のメチルエステル化がメチオニ 51 ンの S-メチル基に由来することに基づいて, S-メチル基をトリチウム標識した 5253 メチオニンが添加された、アラタ体培養生産物は順層の薄層クロマトグラフィ ーにより分析された. その結果, トリチウム標識された生産物が確認されたが, 54その Rf 値は、既知の JH 類とは一致せず JHIII と JHB3 の中間に位置した. ま 55 た、同条件下、培養条件に炭素数 15 の鎖状セスキテルペン、ファルネソールを 56 添加しところ生産物の量が増加した、これより、カメムシのアラタ体の生産物 57 はこれまでに報告されている JH 類と同じような分子極性を備えているが、新 58 規であることが示唆された、さらなる情報を得るために、アラタ体培養抽出物 59 の質量分析が行われた. その結果、複数のピークの中に JHIII (分子量 266、 60 $C_{16}H_{26}O_3$) より 16 分子量が大きい分子(分子量 282) が確認された. これに 61 ついて高分解能 MS 分析を行うと、分子式 $C_{16}H_{26}O_4$ が得られた. 62



64 図2 構造決定手順の比較

63

65

67

68

69

状況証拠

- •C15 (ファルネソール) 骨格を有する
- •メチルエステルが存在
- •TLC Rf値が既知のJH類と異なる
- •分子式:C₁₆H₂₆O₄

候補分子の構造 鏡像異性体を含む32の異性体

66 図3 候補分子の推理

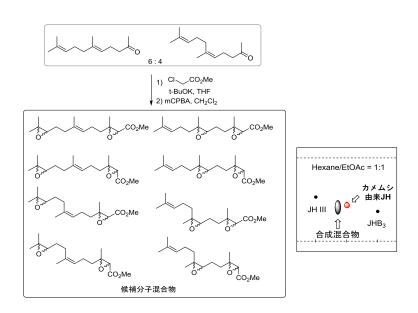
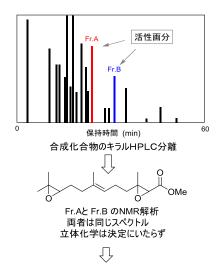


図 4 候補分子の合成と TLC 分析

70 上述の状況証拠をもとに、標的 JH を C15 の鎖状テルペンに 2 つのエポキシ

- 71 ドとエステルを一つ持つ, JHB3以外のビスエポキシ体と予想した. 平面式から
- 72 考えられる可能性 (異性体の数) は鏡像異性体を含めて 32 である. その中に目
- 73 的物が存在するかどうかを調べるために、可能な分子をすべて含む混合物が市
- 74 販品より 2 段階で合成された(図 4). 合成混合物は TLC 上でほぼワンスポッ
- 75 トに観測され、その Rf 値はアラタ体培養実験で確認されたものと同じであっ
- 76 た. また、弱いながら JH 活性 (チャバネアオカメムシの終齢幼虫が成虫に脱
- 77 皮しないこと)も確認された.これらの結果を踏まえて,混合物の分離と JH活
- 78 性試験が行われた.
- 79 ワンスポットの混合物を分離することは困難が予想されたが、順相のキラル
- 80 カラムを用いることで **20** 程度のフラクション (Fr) に分離できた. 各 Fr の JH
- 81 活性が調べられた結果, $A \ge B$ に強力な JH 活性が認められた. これらの NMR
- 82 解析から, A と B はいずれもファルネソール骨格上にエポキシドが 2,3 位; 10,
- 83 11位に配置されていることが示された(図5).しかし,2つのエポキシドが遠
- 84 隔に位置しているために相対立体配置の決定には至らなかった.



シャープレス不斉エポキシ化と不斉ジヒドロキシレーションを鍵とする候補分子合成

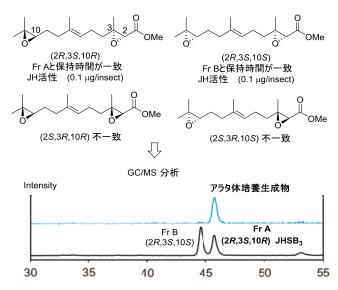


図5 構造決定に至る候補分子の絞り込み

85

86

機器分析による構造解析に限界があると判断され、有機合成による4つの光
学活性体の作り分けと構造の比較が行われた.鍵となるエポキシドの立体制御
は、生成物の不斉中心を試薬の選択によって任意に制御できる(経験則が成り
立っている)香月・シャープレス反応(3)とシャープレスジヒドロキシ化(4)により
行われた.10数段階かけて合成された各候補化合物がキラル HPLC にて分析
された結果、(2R,3S,10R)-体がAと、(2R,3S,10S)-体がBと一致した.これよ

り、 $A \geq B$ はジアステレオマーの関係にあることがわかった、候補が2つにな 93 ったところで、天然物との同定がガスクロマトグラフィー(GC)/MS により行わ 94 れた. 天然由来の JH はチャバネアオカメムシ約 60 頭分のアラタ体培養により 95 調製された、当初、通常の GC カラムで分離が試されたが分離することができ 96 なかったが、キラル GC カラムを用いることによってこの問題が解決された. 97 天然物由来の JH との比較を行うと、2R.3S.10R 配置である A がチャバネアオ 98 カメムシのアラタ体生産物と一致した. これより, チャバネアオカメムシの JH 99 構造が A であると結論付けられた. 本分子は新規であったことから JHSB3 と 100 101 命名された.このように,日本から初めて世界に発信する新規 JH は化学と生 物(有機化学と昆虫生理学)との緊密な連携・協力・相互理解によってもたら 102 103 された. 独特のにおいが印象的なカメムシであるが、それ以上に、イネ・果樹・大豆 104 などに与える被害や、吸血サシガメが媒介するトリパノソーマの一種、シャー 105 ガス病の被害は深刻なものとなっている. 農業・伝染病の被害を食い止めると 106 いう観点から,カメムシの防除・対策は重要な課題となっている.近年,核内 107 JH 受容体が同定され、その役割と情報伝達機構の理解が大きく進歩しつつあ 108 109 る(5) . 新規 JH は JH 受容体が関与する情報伝達の扉を開く重要な鍵となる う. また, JHSB3 は他の昆虫とは異なる新規な構造なので, 特異性に目を付け 110 たカメムシ選択的な防除剤を考える手立てともなろう、基礎から応用への今後 111 の展開が期待される. 112

文献欄は番号順に並べて下さい.

著者名が 10名を超える文献は、10名を記載し、以降を " $et\,al$." および「ほか」と記載してください.

1 【文献】

- 2 1) (a) 山下 興亜: 化学と生物, **26**, 355 (1988). (b) 是枝 正人 & 中西 香爾: 化学
- 3 と生物, **10**, 138, (1972). (c) 小林 勝利: 化学と生物, **5**, 201 (1967).
- 4 2) (a) T. Kotaki, T. Shinada & H. Numata: Psyche J. Entom., 2012, Article ID 924256,
- 5 http://dx.doi.org/10.1155/2012/924256, (2012). (b) T. Kotaki, T. Shinada, K. Kaihara,
- 6 Y. Ohfune & H. Numata: Org. Lett., 11, 5234 (2009).
- 7 3) T. Katsuki & V. Martin: Org. React., 48, 1 (1996).
- 8 4) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze & K. B. Sharpless: Chem. Rev., 94, 2483 (1994).
- 9 5) M. Jindra, X. Bellés & T. Shinoda: Curr. Opin. Insect Sci., 11, 39 (2015).

11

10

12

13

14

15

16

17

18

19

20

プロフィール

<御芳名と御所属>品田 哲郎, 大阪市立大学大学院理学研究科 (Tetsuro Shinada, Graduate School of Science, Osaka City University)

<略歴> 1992 年 神戸女子薬科大学大学院後期博士課程修了/1992 年 テキサス A&M 大学化学科博士客員研究員/1994 年 (財サントリー生物有機科学研究所博士客員研究員/1996 年大阪市立大学理学部物質科学科講師/2004 年同准教授/2010 年同、現在に至る

<研究テーマと抱負> 天然物化学

<趣味> バドミントン

<所属研究室ホームページ>http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/henkan/

顏写真



<御芳名と御所属> 保野 陽子, 大阪市立大学大学院理学研究科(Yoko Yasuno, Graduate School of Science, Osaka City University)

<略歴> 2008 年慶應義塾大学理工学部応用化学科卒業/2011 年大阪市立大学大学院理学研究科前期博士課程修了/2014 年大阪市立大学大学院理学研究科後期博士課程修了/2014 年大阪市立大学大学院理学研究科博士研究員/2016 年同助教,現在に至る

<研究テーマと抱負>天然物ケミカルバイオロジー

<趣味> テニス観戦

<所属研究室ホームページ>http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/henkan/

顔写真



<御芳名と御所属> 小滝豊美, 農研機構生物機能利用研究部門(Toyomi KOTAKI, Institute of Agrobiological Sciences, NARO)

<略歴>1983 年東京農工大学農学部卒業/1985 年東京農工大学農学研究科修士課程修了/1985 年農林水産省入省農業研究センター研究員 複数の異動・職場の独立行政法人化等を経て、2016 年農研機構生物機能利用研究部門主席研究員、この間に博士(農学)現在に至る

<研究テーマと抱負> 昆虫の成長・生殖、特にカメムシの卵巣発育と休眠の制御に関する生理学的な研究

<趣味> 家庭菜園

顏写真



キーワード

1.	Juvenile hormone
2.	Structure determination
3.	Heteropteran insect
4.	
_	