

## 植物病原菌や毒素生産菌の無性生殖を引き起こす内因性の 新物質を発見！～農薬や抗生物質開発に繋がる成果～

名古屋大学大学院生命農学研究科の 西川 俊夫 教授らは、中国の浙江大学の 戚建华 (Jianhua Qi) 教授らとの国際共同研究によって、植物病原菌や毒素生産菌として知られているフザリウム菌 (*Fusarium*) の無性生殖を引き起こす内因性の物質を初めて発見しました。フザリウム属には、毒素を生産するカビや植物病原菌、人などの動物の病原菌が含まれます。従って、これらカビの繁殖を制御することは、毒素による農産物の汚染や農産物生産の被害を防ぎ、ヒトの健康維持のためにも極めて重要です。これらフザリウム属のカビは分生子と呼ばれる胞子の一種を形成、発芽する無性生殖という方法によって繁殖しますが、分生子の形成がどのように行われているか、これまでは詳しくわかっていませんでした。

本研究グループは、あるフザリウム菌の培養液およそ 200 L から、極めて低濃度で分生子形成を引き起こす物質 (FARI) をわずか 0.8 mg 取り出し、その化学構造を明らかにしました。また、同時に FARI の化学合成法を開発し、一方の光学異性体<sup>注1)</sup>だけがこの活性を示すこと、FARI はフザリウム属の多くのカビが生産し分生子形成を引き起こす物質であることを明らかにしました。

本研究によって、入手困難な分生子形成を誘導する内因性物質 FARI の化学合成による供給が可能になったため、この物質を使った分生子形成の分子メカニズムの研究が進展し、フザリウム菌の繁殖を制御する物質の開発が期待できます。

この研究成果は、ドイツ化学専門誌「アンゲバンテ・ヘミー国際版」で 5 月 6 日に accepted paper として公開されました。

この研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (基盤 B) 及び日中韓フォーサイト事業の支援のもとで行われたものです。

### 【ポイント】

1. 植物病原菌や毒素生産菌として知られているフザリウム属菌が繁殖（無性生殖）するときを使う分生子（胞子の一種）の形成を誘導する内因性物質（FARI）を初めて明らかにし、同時にその化学合成に成功しました。
2. FARIがフザリウム属のカビが生産する一般的な分生子誘導物質であることを明らかにしました。
3. この研究によって、分生子形成の分子メカニズムの解明や、繁殖を制御する物質の開発が期待できます。

### 【研究背景と内容】

フザリウム菌には、多くの植物病原菌が含まれ、重要な農産物を萎縮させるため、その繁殖は農産物の収量や品質に大きな影響を与えます。さらに、これらのカビが生産する毒素（カビ毒；マイコトキシン<sup>注2)</sup>による汚染も深刻です。これらのカビに感染した農作物を人を含む動物が摂取すると中毒症状を示します。免疫機能の低下した患者に感染すると重篤な真菌症<sup>注3)</sup>を引き起こすこともあり、その対策は長い間の社会的課題となっています。

これらフザリウム菌は、無性生殖という方法で繁殖することが知られています。すなわち、菌糸から分生子（無性胞子）を形成し、それを拡散させることによって繁殖を広げます（図1. フザリウム菌の生活環）。近年、その分生子形成の分子機構の研究が進みましたが、フザリウム属のカビが分生子形成を引き起こす機構（引き金）については、明らかになっていませんでした。

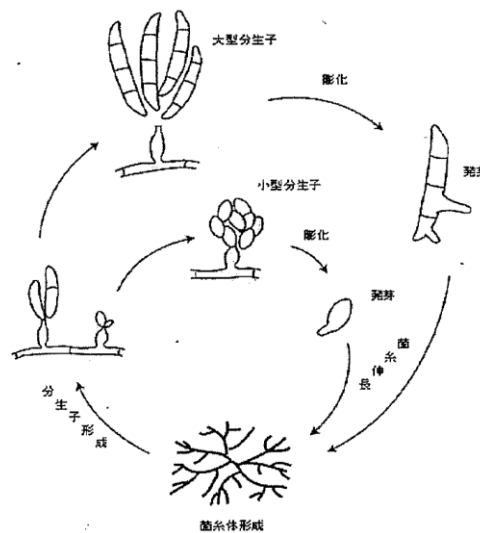


図1：フザリウム菌の生活環（「カビ検査マニュアルカラー図鑑」高島浩介監修 page 43,株式会社テクノシステム（2002年刊）より引用）

### 研究内容：

本研究グループの戚建华教授（中国浙江大学薬学院）らは、フザリウム菌の一種 *Fusarium graminearum* を大量培養（実際には、200 mL の三角フラスコ 2000 個を使った培養）して得た

200 リッターの培養液から、分生子形成を誘導する物質の抽出精製に取り組みました。クロマトグラフィー<sup>注4)</sup>による精製を繰り返し、FARI (Fusarium asexual reproduction inducer) と名付けた新物質をわずか 0.8 mg 単離することに成功しました。NMR、MS スペクトル<sup>注5)</sup>を駆使した構造解析の結果、FARI が炭素 15 個からなる新物質であることを明らかにしました。しかし、得られた FARI が微量だったため、この分子に一つ含まれる不斉中心の立体化学<sup>注6)</sup>までは明らかにできませんでした。そこで、名古屋大学のグループが、FARI の 2 つの光学異性体の化学合成を行いました。その結果、合成品の FARI のスペクトルは、天然物と完全に一致し、合成した一方の光学異性体 (S)-FARI のみが極めて強力な分生子形成誘導活性を示すことがわかり、立体化学を含む化学 FARI の化学構造を決定することができました(図 2 ; FARI の化学合成)。

さらに、FARI がフザリウム属に属する他のカビでも同様の分生子形成を誘導するかを調べました。化学合成した (S)-FARI を用いて、6 種類の代表的なフザリウム菌に対する活性評価の結果、全ての菌で分生子形成を強力に誘導することがわかりました。また、これら 6 種類のカビ自身が FARI を生産していることも確認しました。この研究では、LC-MS/MS<sup>注7)</sup>という超微量分析法が使われましたが、ここでも化学合成した重水素標識<sup>注8)</sup>された FARI-*d*<sub>2</sub> が必須でした。

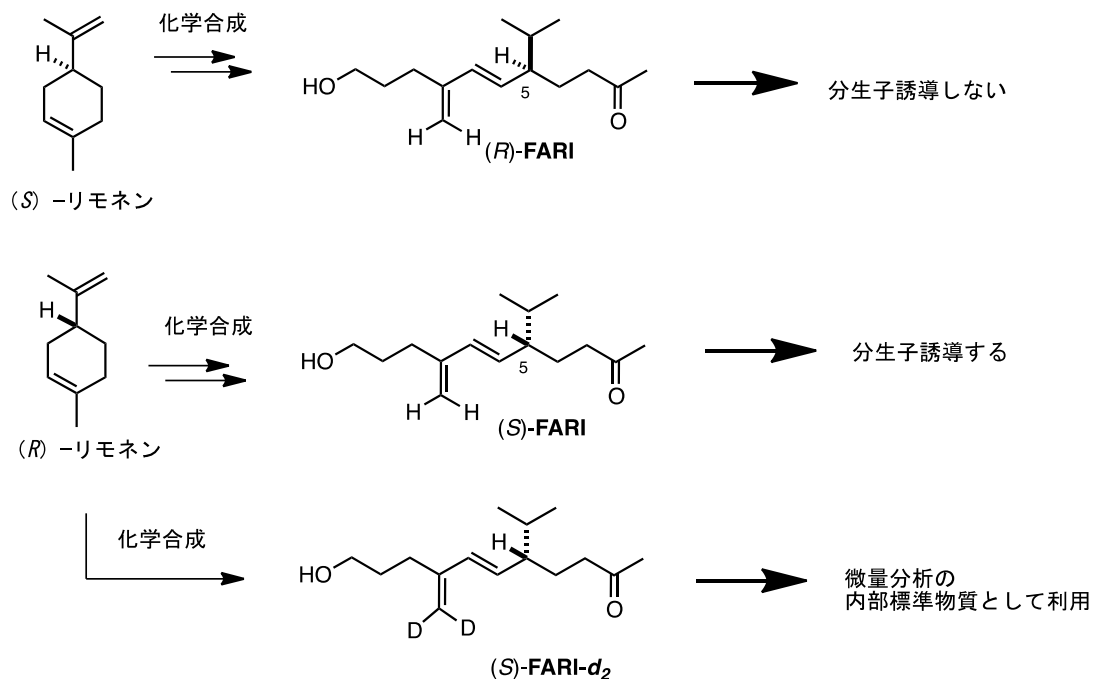


図 2 : FARI とその重水素標識体の化学合成

### 【成果の意義】

我々の生活に密接に関係しているフザリウム菌の増殖で極めて重要な役割を果たしている分生子の形成を誘導する内因性の物質 FARI を世界で初めて明らかにし、また、化学合成することができました。現在、FARI が結合する受容体をフザリウム菌から探す研究が進んでいますが、そこでも化学合成した FARI が重要な役割を果たすはずで、近い将来、FARI の受容

体の実態が明らかになり、分生子形成誘導の分子メカニズムの全容が明らかになることが期待されます。また、この受容体に作用するが、分生子形成を引き起こさない物質を探索することで、新しい抗生物質の開発にもつながることも期待されます。

#### 【用語説明】

1. 光学異性体：不斉中心を含む分子にある右手と左手の関係の異性体のこと。
2. マイコトキシン：カビが生産する低分子毒素
3. 真菌症：真菌（カビ）が侵入して発症する病気。フザリウム菌による感染症は、フザリウム症と呼ばれ、コンタクトレンズに関連した角膜真菌症などがある。
4. クロマトグラフィー：化合物を分離・精製する方法の一つ。シリカゲルを詰めたカラムが使われることが多い。
5. NMR（核磁気共鳴スペクトル）、MS（質量分析法）：いずれも有機化合物の化学構造を決定するために使う機器分析法。
6. 不斉中心の立体化学：一つの不斉中心に対し2つの異性体（光学異性体）が存在しその不斉中心を *R*, *S* で表記する。ここでの不斉中心の立体化学とは、*R* か *S* かということ。
7. LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析のこと。LC（液体クロマトグラフィー）によって分離した物質をMS（質量分析器）で検出、特定の分子量の分子だけをさらに分解し、特徴的な分解物の質量を測定する分析法。ごく微量での分析が可能。
8. 重水素標識：水素原子には質量数2の安定同位体があり、これを質量数1の水素と置換することを重水素標識という。FARI では2つの水素を重水素に置換した物質 FARI-*d*<sub>2</sub> を化学合成し、分析に用いた。

#### 【論文情報】

雑誌名：Angewandte Chemie International Edition

論文名：Identification of an Asexual Reproduction Inducer of Phytopathogenic and Toxicogenic *Fusarium*

(植物病原性、毒素原性フザリウム菌の無性生殖を誘導する物質の同定)

著者名：Jianhua Qi (戚建华),<sup>1\*</sup> Lihong Cheng,<sup>1</sup> Yujuan Sun,<sup>1</sup> Yushi Hirata (平田裕嗣),<sup>2</sup> Naoki Ushida (牛田直輝),<sup>2</sup> Zhonghua Ma,<sup>3</sup> Hiroyuki Osada (長田裕之),<sup>4</sup> Toshio Nishikawa (西川俊夫)<sup>2\*</sup> and Lan Xiang<sup>1\*</sup>

1：浙江大学 薬学院 連絡先：qijianhua@zju.edu.cn

2：名古屋大学 大学院生命農学研究科

3：浙江大学 バイオテクノロジー研究所

3：理化学研究所 環境資源科学研究センター 連絡先：osadahiro@riken.jp

DOI: [10.1002/anie.201803329](https://doi.org/10.1002/anie.201803329)