

p300 選択的ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤 NK13650 類の発見と構造

野川俊彦

天然物の構造決定において絶対配置を決定することは重要である。今回 p300 ヒストンアセチル基転移酵素 (histone acetyltransferase: HAT) 阻害剤として、糸状菌 *Penicillium* sp. NF13650 より単離した NK13650A は、分子中にクエン酸を含むペプチド様化合物である。このような化合物は、鉄イオンのキレーターであるシデロフォアとしてマイコバクテリアより見出されている。クエン酸を含むシデロフォアではクエン酸の C3 位にキラルを有するものがあり、その絶対配置は未決定であるものが多い。一部の化合物では合成的手法や円二色性スペクトルなどにより決定されている。今回の化合物もクエン酸に不斉炭素を含み、その絶対配置の検討が必要であった。そこで著者は従来の合成手法などとは異なる生合成に基づく方法を新たに検討した。これは生合成では厳密に立体が制御されていることを利用し、 ^{13}C ラベルした生合成前駆体をフィードすることによって生じた化合物の ^{13}C NMR スペクトルから決定する方法であり、この方法を用いてクエン酸の不斉炭素の立体を決定している。今回この方法に興味を持ち、我々の研究室でも化合物によっては応用できるのではないかと思い本論文を紹介することとした。

紹介論文

Discovery and characterization of NK13650s, naturally occurring p300-selective histone acetyltransferase inhibitors

Shigehiro Tohyama*, Arihiro Tomura*, et.al., and Tomio Morino (Institute of Microbial Chemistry, Japan and Nippon Kayaku, Japan)

JOC, ASAP (2012)

要旨

新しい p300 ヒストンアセチル基転移酵素 (histone acetyltransferase: HAT) 阻害剤を探索することを目的に、19,320 の微生物培養液を用いてスクリーニングを行った。その結果、4 種の培養液に活性を見出し、その中の 2 種は同じ代謝産物を含んでいたが同定することはできず、1 種は methylfervenuone と決定したが、これは p300 HAT に対して特異性を示さなかった。残りの 1 種は、糸状菌 *Penicillium* sp. NF13650 であり、これは新規化合物を含んでいることが予想された。各種クロマトグラフィーにより精製を行い、2 種のペプチド様化合物 NK13650A および NK13650B を単離した。それらの構造は、NMR や MS を含む各種分光学的手法に基づいて決定した。絶対立体配置は、マーフィー法により決定した。クエン酸部分のキラル中心は、生合成に基づいて ^{13}C ラベルした生合成前駆体を用いた新しい手法によって決定した。これらの化合物は、p300 HAT を既存阻害剤 Lys-CoA と同等の強さで選択的に阻害した。