



## 神経興奮物質カイノイド類の生合成中間体の同定及び生理活性評価 Identification of biosynthetic intermediates of neuroexcitants kainoids and evaluation of the biological activities

前野優香理<sup>1</sup>、小瀧裕一<sup>2</sup>、寺田竜太<sup>3</sup>、長由扶子<sup>1</sup>、此木敬一<sup>1</sup>、山下まり<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup> 東北大院農, <sup>2</sup> 福島学院大, <sup>3</sup> 鹿児島大院連合農)

記憶喪失性貝毒ドウモイ酸 (Domoic acid, DA, **1**) 及び駆虫物質カイニン酸 (Kainic acid, KA, **2**) は、三置換ピロリジン構造を有する神経興奮物質であり、カイノイドと総称される。カイノイドはその化学構造中にグルタミン酸部位を有するため、神経細胞のイオンチャンネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) のアゴニストとして作用する<sup>[1]</sup>。カイノイドが脳に侵入すると、海馬などの iGluR が過度に活性化され細胞死が起こり、記憶障害などを引き起こす。カイノイドの生産生物として一部の珪藻類や紅藻類が報告されていたが、生産生物からその生合成中間体は同定されていなかった。

我々はカイノイドの生合成経路の解明を目的として、生合成中間体の探索を行ってきた。そしてこれまでに紅藻ハナヤナギ *Chondria armata* から 6 種の新規 DA 類縁体を単離・構造決定し、それらの化学構造、及び DA 生産珪藻を用いた安定同位体標識体の投与実験から、DA の生合成経路を提唱した<sup>[2]</sup>。さらに、カイノイドの代表的化合物である KA についても、新規類縁体の探索を行った。その結果、KA 生産紅藻マクリ *Digenea simplex* から 4 種の新規 KA 類縁体を単離・構造決定し、KA の生合成及び代謝経路を推定した。単離した DA 及び KA の新規類縁体のうち、それぞれ 3 種を Figure 1 に示す。KA と DA の生合成中間体の化学構造の類似性から、カイノイドの生合成メカニズムは共通していることが示唆された<sup>[3]</sup>。

さらに、単離した KA の新規類縁体についてはマウスへの脳室内投与試験を行い、生理活性評価を行った。その結果、KA の 4-イソプロペニル基が  $\alpha$  配置で結合することが活性発現に重要であることを支持した<sup>[3]</sup>。現在、DA の類縁体については生理活性評価に向けて量を確保すべく、DA 環化酵素を用いた酵素合成を試みている。

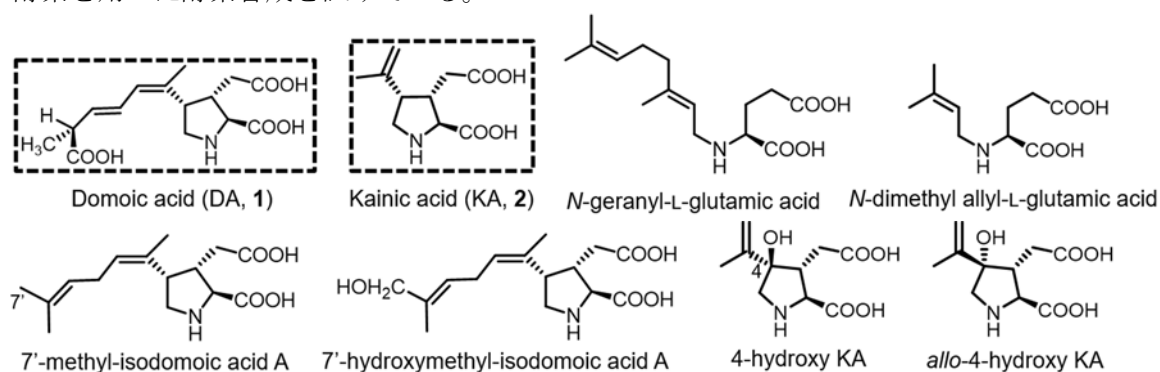


Figure 1. Structures of DA, KA, and newly isolated analogs of them.

### <参考文献>

- [1] Maloney, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 485–498.  
[2] Maeno, Y.; Kotaki, Y.; Terada, R.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M. *Sci. Rep.* **2018**, 8, 356.  
[3] Maeno, Y.; Terada, R.; Kotaki, Y.; Cho, Y.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 1627–1633.

### 発表者紹介

氏名 前野 優香理 (まえの ゆかり)

所属 東北大学大学院農学研究科

学年 博士課程後期二年

研究室 天然物生命化学分野

