

# 一有機合成化学者のストリゴラクトン研究 一天然物合成から雑草防除への応用まで一

東京大学大学院農学生命科学研究科

滝川 浩郷

## 1. はじめに

ストリゴラクトン（以下 SL）とは、元来、根寄生雑草（*Striga* 属、*Orobanche* 属など）の種子発芽刺激物質として単離された一連の化合物群の総称であり、その歴史は 1966 年の strigol (Fig. 1) の単離に始まる<sup>1)</sup>。その後の約 40 年間、SL は知る人ぞ知る化合物であったが、2005 年以降その状況は一変する。SL がある種の共生菌との共生シグナルであること<sup>2)</sup>、植物の枝分かれを制御するホルモンであること<sup>3)</sup>が相次いで報告されたことによって、SL は植物生理学を中心とした領域で最も注目を集める天然物となった。現在も、多数の研究者による多角的な研究が進められているが、SL 研究の歴史を振り返ると、有機合成化学が果たしてきた役割は極めて大きい。即ち、初期の SL 研究における最大の障壁は天然物の希少性であり、提唱構造の確定や生物活性評価を可能にする化学合成サンプルの供給は重要な意味を持っていた。また、後に詳述するが、SL 利用による根寄生雑草防除の可能性が提唱されたため、SL アナログ類のデザイン・合成・活性評価も展開されてきた。一方、最近においては、SL 生合成の多様性が認知されたことにより典型的／非典型的 SL の区別が定着し、新規性の高い構造を持つ非典型的 SL が相次いで単離されている。

私が初めて SL を知ったのは 1989 年であり、この時点で SL の何たるかを少なくとも知識としては仕入れていた。また、東京理科大学森研究室にて SL の合成研究が行われたため、助手であった私は orobanchol, alectrol の合成研究を横目で眺めつつ、天然物の希少性が構造決定を困難にしている様子や有機合成化学の力を駆使した orobanchol の構造決定<sup>4)</sup>を目撃していた。正直に言うと、当時の私は SL にそれほど興味を覚えなかったが、2001 年に着任した神戸大学にはそんな考え方を変えるいくつかの出会いがあり、2004 年頃より有機合成化学者として徐々に SL 研究に首を突っ込むようになっていった。

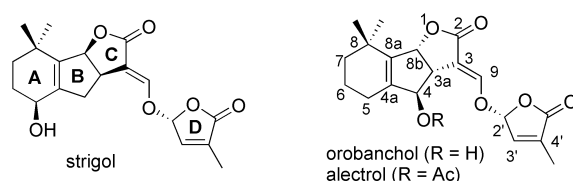


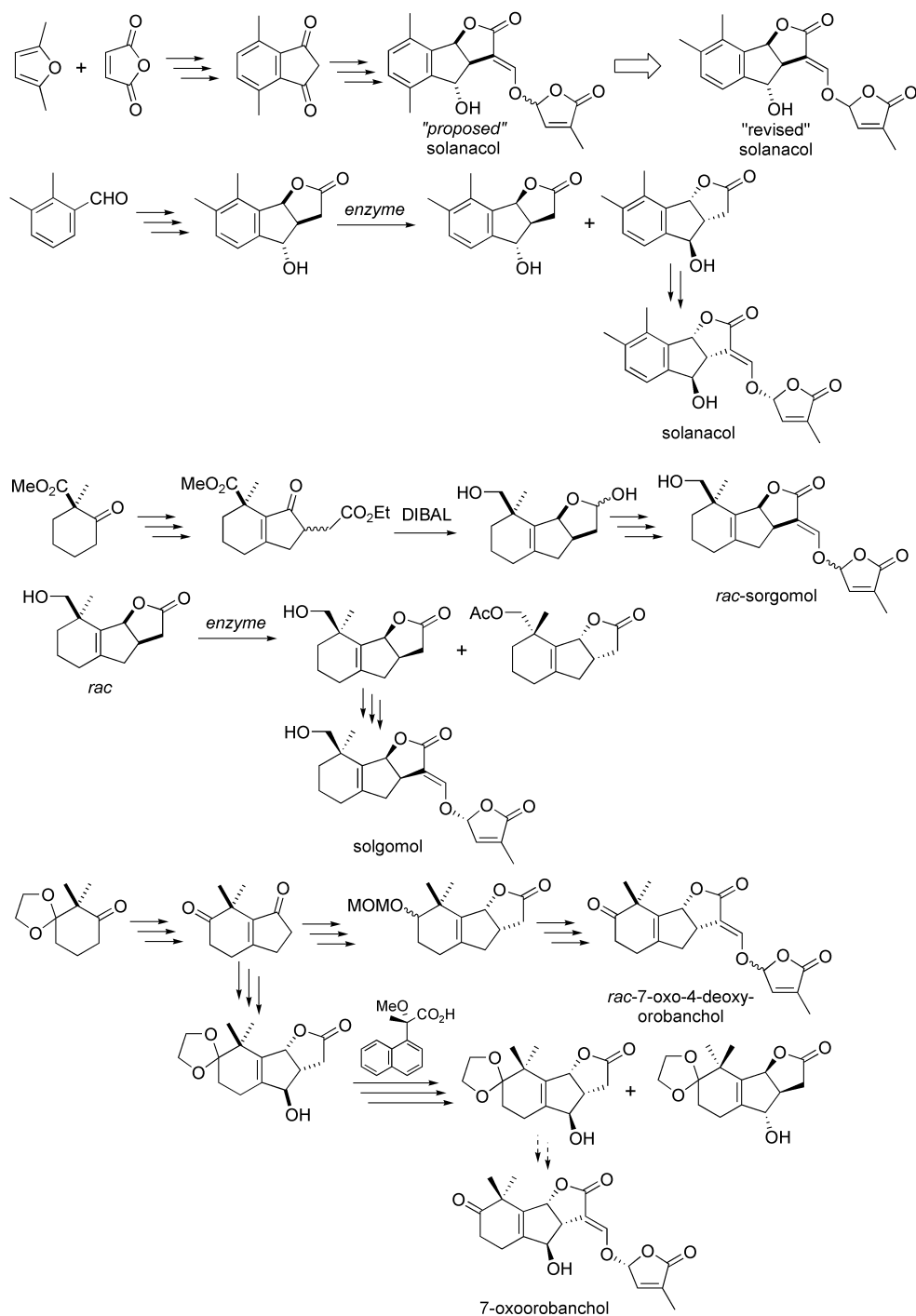
Figure 1. 典型的 SL の構造

## 2. 天然および疑似天然 SL（典型的 SL）の合成

今日、典型的 SL と呼ばれるようになった古くから知られる SL は、Fig. 1 に示した 3 環性ラクトン（ABC 環）とブテノリド（D 環）がエノールエーテル結合を介して連結した基本構造を有している。幸いなことに、私が SL 研究を開始した時期は SL の構造多様性が認識されはじめた頃であり、いくつかの新規 SL の単離が相次いで報告されていた。タバコより単離された solanacol<sup>5)</sup>は A 環がベンゼン環であるという

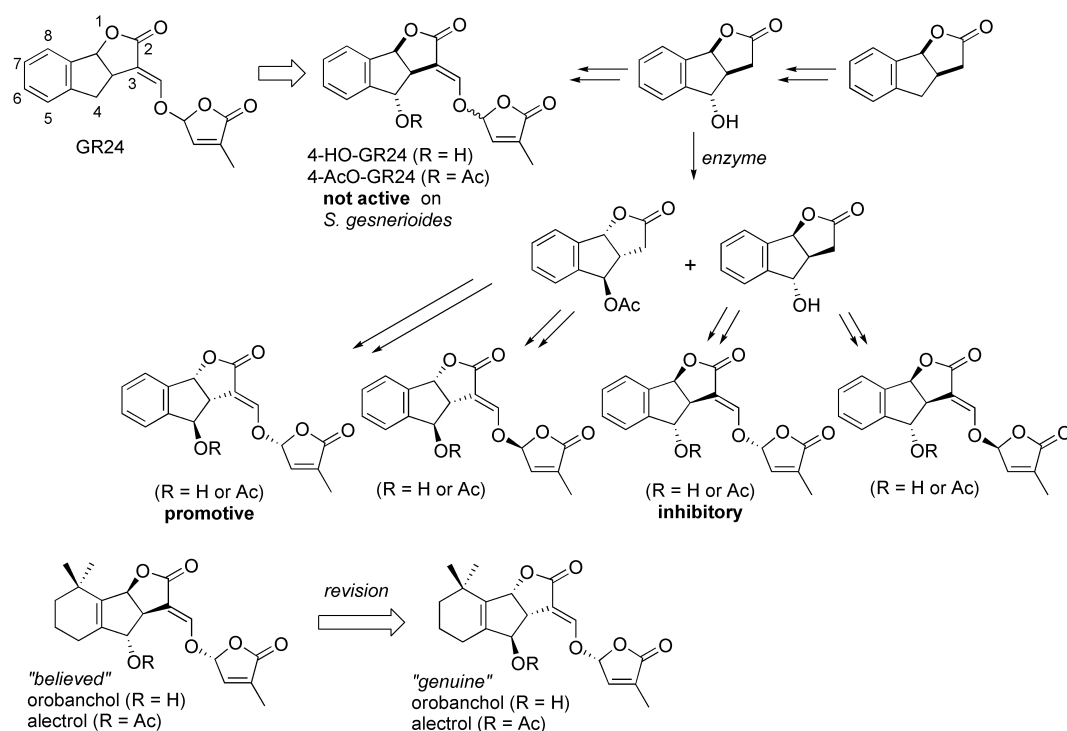
天然 SL としては前例のない構造を有し、ソルガムより単離された *sorgomol*<sup>6)</sup>および  
 亜麻より単離された *7-oxoorobanchol*<sup>7)</sup>の酸素官能基の位置も前例がなかった。これら  
 の合成に取り組んだのが SL 研究への入口であった。

Scheme 1 にこれらの合成研究の概略をまとめる。*Solanacol* は我々の合成によって  
 平面構造が訂正されたが<sup>8)</sup>、然る後に真の構造の光学活性体合成も完了している<sup>9)</sup>。  
*Sorgomol* に関しては、我々自身が報告したラセミ体合成<sup>10)</sup>を基盤に、酵素分割を用  
 いた光学活性体合成を達成している。*7-Oxoorobanchol* は、既に報告した4-位の水酸  
 基を持たないモデル化合物の合成<sup>11)</sup>を基盤とした光学活性体合成法を確立している。



Scheme 1. Solanacol, sorgomol, 7-oxoorobanchol の合成研究

次に、疑似天然 SL (天然 SL と類似の構造を持つ非天然物) の合成を一例のみ紹介する(Scheme 2)。ササゲを宿主とする *Striga gesnerioides* 種子は発芽刺激物質への構造要求性が例外的に高く、ササゲが生産する SL (alectrol と orobanchol) を除く天然 SL および GR24 をはじめとする人工 SL には全く反応しないことが知られていた。*S. gesnerioides* 種子に対する発芽誘導を期待して、4-HO-/4-AcO-GR24 を設計・合成した。期待に反して合成サンプル (ラセミ・ジアステレオマー混合物) は種子を全く発芽させなかったが、酵素分割を用いて調製した純粋な 4 つの立体異性体<sup>12)</sup>を活性試験に供したところ、ある立体異性体に強い発芽刺激活性が認められた。ラセミ・ジアステレオマー混合物を用いた活性試験結果を踏まえ、さらに詳細な生物活性試験を進めたところ、ひとつの立体異性体に顕著な発芽阻害活性があることが明らかになった<sup>13a)</sup>。この事実そのものが驚きだったが、発芽刺激活性を示した立体異性体の絶対立体配置が、今まで信じられてきた orobanchol/alectrol のそれとは異なるという矛盾に直面した。最終的に、ササゲからの orobanchol/alectrol の再単離と詳細な分析により、天然物の絶対立体配置が訂正された<sup>13b)</sup>。



**Scheme 2.** 4-OH-/4-AcO-GR24 合成と orobanchol/alectrol の構造訂正

### 3. 雑草防除への試み

食糧生産に最も深刻な被害をもたらしている寄生植物が *Striga* 属の根寄生雑草であり、アフリカにおけるその被害総額は年間一兆円規模と見積もられている。*Striga* の種子は宿主となる植物が分泌する SL を感知して発芽するという巧妙な生存戦略を獲得しているが、これを逆手に取ることにより「自殺発芽誘導」が可能と考えられてきた。「自殺発芽誘導」とは、宿主が存在しない環境下で SL 等により根寄生雑草種子を人為的に発芽させ枯死に至らせる防除法およびその概念を指す<sup>14)</sup>。この防除法の具現化を阻んできたのは、SL の特徴的部分構造である脆弱なエノールエーテル結合が活性発現に必須と認識されてきたことであり、その科学的根拠は、1992 年に提唱された活性発現の分子機構<sup>15)</sup>にあった(Fig. 2)。2007 年、この仮説は我々によ

で打破され<sup>16)</sup>、自殺発芽誘導剤の分子設計に飛躍的自由度が付与された。一連の流れから開発されたのが極めて単純な構造を有するカーバメート T-010<sup>17)</sup> であり、T-010 を用いた自殺発芽誘導実証試験が実施された。ソルガム圃場における試験結果のみ簡単に記すが、T-010 (10%水和剤) を用いた土壤中での実証試験によれば、0.1 kg a.i./ha 相当以上の T-010 施与によって、*S. hermonthica* 出現数が 30~40%減少し、その出現時期も遅くなった。T-010 施与区のソルガム地上部重および穂重は、非施与区と比較して、それぞれ 19~40%および 187~241%増加した。この実証試験結果により、自殺発芽誘導による *Striga* 防除の有効性が初めて圃場レベルで実証された<sup>18)</sup>。自殺発芽誘導の概念が提唱されてから 40 年以上の歳月が経過していた。

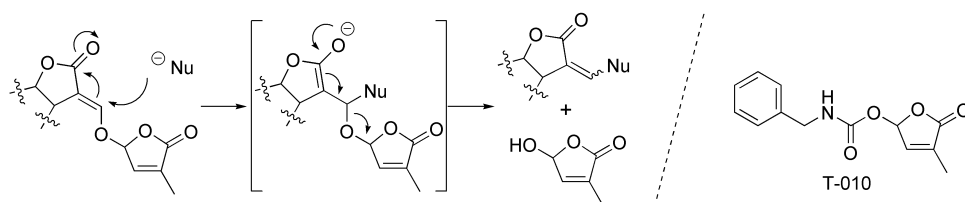
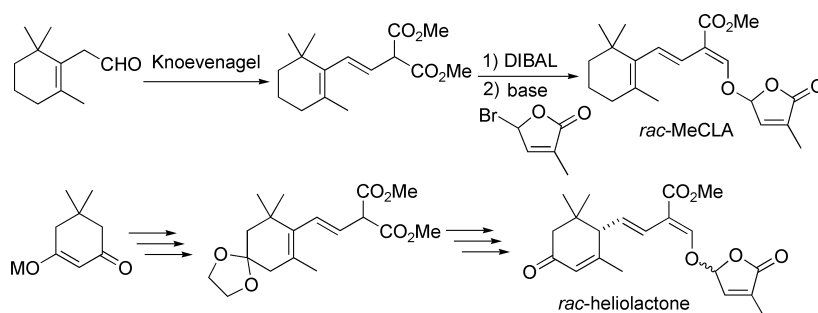


Figure 2. 活性発現の推定分子機構と T-010 の構造

### 3. 非典型 SL の合成化学的研究

SL にはまだ多くの謎が残されている。その代表例は典型的 SL の BC 環形成過程であり、未だ解明されていない。冒頭で触れたが、今日、SL は典型的 SL と非典型的 SL (BC 環を持たない SL) に大別されている。典型的 SL の BC 環形成過程を解明するには、BC 環を持たない非典型的 SL の構造を自在に化学合成する技術が必要と考えられる。その観点から、生合成上の重要中間体と認知されているカラクトン酸 (CLA) およびそのエステル類の簡便な合成法を開発した<sup>19)</sup>。また、その方法論を用い、ヒマワリから単離された非典型的 SL *heliolactone* の合成などに取り組んでいるので、それらの進捗も報告する予定である。



Scheme 3. 非典型的 SL の合成研究

### 4. おわりに

SL を初めて知ってから 30 年、SL 研究を自らの手で始めてから 15 年が過ぎた。正直に言えば、若い頃は SL に興味がわかなかった。その理由は単純で、合成化学的に面白いと思えなかったからである。今にして思えば若気の至りかもしれないが、当時は格好の良い化合物を格好良く合成することに価値を見出していた。50 代半ばになって、やっと恩師の言葉「合成の完了が終点であるべきではない。合成の完了が新たな出発点となるような仕事をすべきだ。」の意味が少しわかるようになってきた。その意味では SL 研究は極めて面白い。そして、まだまだやりたいこと、やらなければ

ばならないことが沢山ある。

謝辞：私の SL 研究は杉本幸裕教授（神戸大学）との議論がなければ広がりや深みのないものになっていたであろう。杉本教授とその共同研究者の皆様には深謝致します。また、研究の推進に尽力していただいた所属研究室（神戸大学・東京大学）の学生・スタッフの皆様には心から感謝致します。最後に、恩師故森謙治先生の慧眼に心から敬意と感謝の意を表します。

## 参考文献

1. Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B.; Wall, M. E.; Egley, G. H. *Science* **1966**, *154*, 1189.
2. Akiyama, K.; Matsuzaki, K.; Hayashi, H. *Nature* **2005**, *435*, 824.
3. (a) Gomez-Roldan, V.; Fermas, S.; Brewer, P. B.; Puech-Pages, V.; Dun, E. A.; Pillot, J.-P.; Letisse, F.; Matusova, R.; Danoun, S.; Portais, J.-C.; Bouwmeester, H.; Becard, G.; Beveridge, C. A.; Rameau, C.; Rochange, S. *Nature* **2008**, *455*, 189–194. (b) Umehara, M.; Hanada, A.; Yoshida, S.; Akiyama, K.; Arite, T.; Takeda-Kamiya, N.; Magome, H.; Kamiya, U.; Shirasu, K.; Yoneyama, K.; Kyojuka, J.; Yamaguchi, S. *Nature* **2008**, *455*, 195.
4. Mori, K.; Matsui, J.; Yokota, T.; Sakai, H.; Bando, M.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 943.
5. Xie, X.; Kusumoto, D.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K.; Yamada, Y.; Yoneyama, K. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 8067.
6. Xie, X.; Yoneyama, K.; Kusumoto, D.; Yamada, Y.; Takeuchi, Y.; Sugimoto, Y.; Yoneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2066.
7. Xie, X.; Yoneyama, K.; Kurita J.; Harada Y.; Yamada Y.; Takeuchi, Y.; Yoneyama, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, *73*, 1367.
8. Takikawa, H.; Jikumaru, S.; Sugimoto, Y.; Xie, X.; Yoneyama, K.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4549.
9. Kumagai, H.; Fujiwara, M.; Kuse, M.; Takikawa, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2015**, *79*, 1240.
10. Kitahara, S.; Tashiro, T.; Sugimoto, Y.; Sasaki, M.; Takikawa, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 724.
11. Tanaka, M.; Sugimoto, Y.; Kuse, M.; Takikawa, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2013**, *77*, 832.
12. Takikawa, H.; Imaishi, H.; Tanaka, A.; Jikumaru, S.; Fujiwara, M.; Sasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1166.
13. (a) Ueno, K.; Fujiwara, M.; Nomura, S.; Mizutani, M.; Sasaki, M.; Takikawa, H.; Sugimoto, Y. *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, *59*, 9226; (b) Ueno, K.; Nomura, S.; Muranaka, S.; Mizutani, M.; Takikawa, H.; Sugimoto, Y. *ibid.* **2011**, *59*, 10485.
14. Johnson, A. W.; Rosebery, G.; Parker, C. *Weed Res.* **1976**, *16*, 223.
15. Magnus, E.; Zwanenburg, B.; *J. Agric. Food. Chem.* **1992**, *40*, 1066.
16. Kondo, Y.; Tadokoro, E.; Matsuura, M.; Iwasaki, K.; Sugimoto, Y.; Miyake, H.; Takikawa, H.; Sasaki, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 2781.
17. 佐々木満、杉本幸裕、滝川浩郷、三宅秀芳、松尾憲忠、特願 2010-082370、国際公開 WO2011125714 A1
18. Samejima, H.; Babiker, A. G.; Takikawa, H.; Sasaki, M.; Sugimoto, Y. *Pest Management Science*, **2016**, *72*, 2035.
19. Wakabayashi, T.; Hamana, M.; Mori, A.; Akiyama, R.; Ueno, K.; Suzuki, H.; Takikawa, H.; Mizutani, M.; Sugimoto, Y. *Science Advances* **2019**, *5*, eaax9067.