2026 年 11 月 24 日

報道機関 各位

菌類が生産する化合物の生合成に“新機構”を提案
～計算・実験化学から定説覆す、天然化合物の有効利用へ知見～

【本研究のポイント】

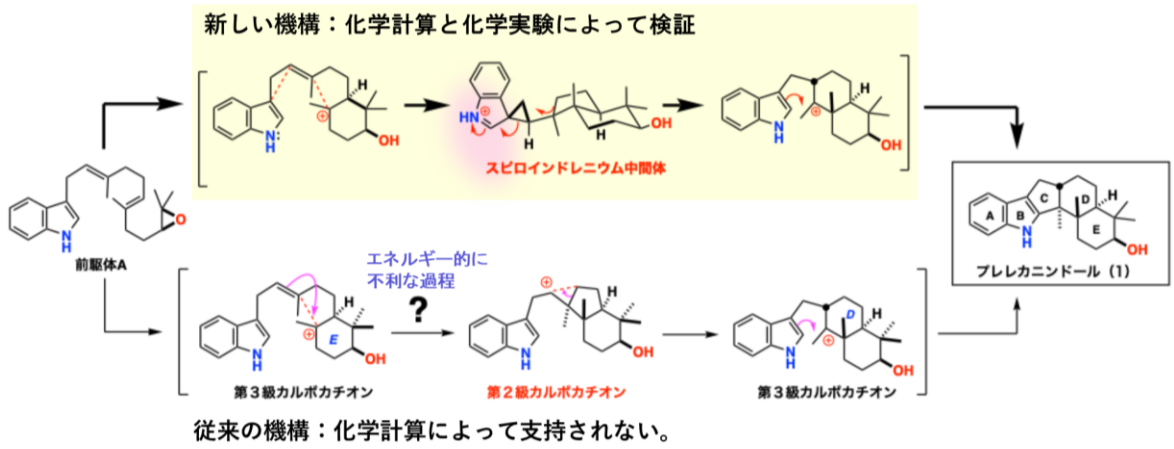
・1970 年代から約 50 年にわたり受け入れられてきたインドールテルペンアルカロイド[注 1)]の生合成環化機構[注2)]に対し、「スピロインドレニウム中間体」を経る新たな機構を提案した。
・理論計算により、従来機構に含まれる熱力学的に不利な過程を明らかにする一方、新機構が室温で十分に進行しうることを予測、実験的にそれを検証した。

【研究概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科の西川 俊夫 教授、宮坂 忠親 助教、齋藤 航、竹本 亜矢（当時博士前期課程学生）、東京大学大学院薬学系研究科の内山 真伸 教授、小林 陽子 （博士前期課程学生）、同大学大学院農学生命科学研究科の佐藤 玄 准教授は、菌類が生産する重要なインドールアルカロイド類の環状骨格がどのように構築されるかという長年の謎に取り組み、新たな生合成環化機構を提案しました。

約 50 年前に提唱された環化機構は長く定説とされてきましたが、熱力学的に不利な過程を含むため、その妥当性が疑問視されてきました。まず、従来の機構を理論計算により検討しましたが、鍵となるカルボカチオンが安定な中間体[注3)]として存在できず、それを経由する妥当な経路を見いだせませんでした。そこで、本研究では二つの環が一つの炭素を共有する「スピロインドレニウム中間体」を経る新しい機構を提案しました。さらに、この機構は理論計算によって室温で進行することが予想されました。この予測を検証するため、この中間体を実際に化学合成し、酵素を使わずに天然物の基本骨格であるプレレカニンドールへ変換できることを確認し、新しい機構が化学的に実現可能であることを示しました。本研究は、これら天然物の生合成に関わる重要酵素の反応機構の解明に重要な手がかりを与えるだけでなく、新たな化学合成法につながると期待されます。

本研究成果は、2026 年 11 月 26 日 14 時（日本時間）以降に米国化学会誌 *Journal of the American Chemical Society*（JACS）に掲載されます。



【研究背景と内容】

インドールテルペンアルカロイドは、菌類が生産する複雑な構造の天然物群です（図 1）。抗菌、抗腫瘍活性など多くの重要な生物活性を示す化合物が含まれていることから、菌類がこれらの天然物をどのように生産しているかは、学術的観点からだけでなく、これら化合物の生産に関わる有効利用の観点からも重要な研究課題となっています。なかでも、プレレカニンドール（1）、エミンドール SB（2）に代表される共通骨格の CDE 環がどのように生合成されるかは、長年解明されていませんでした。

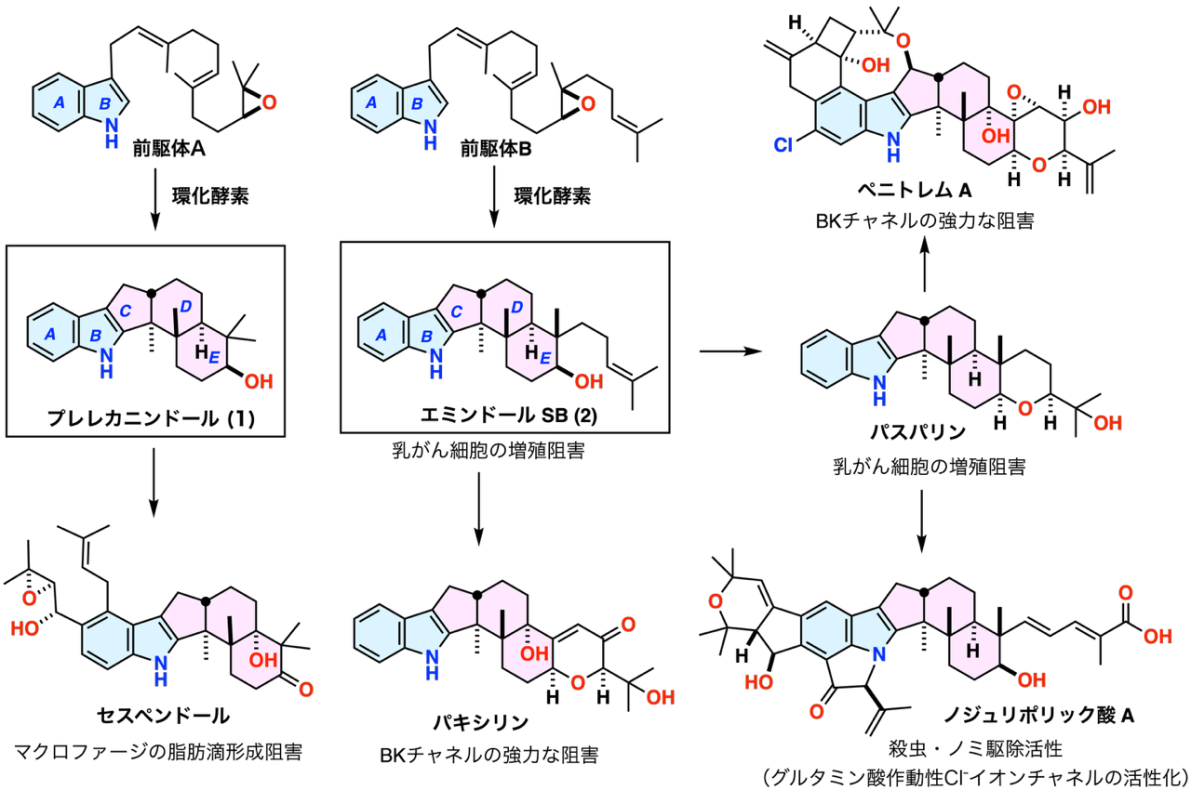


図 1. 代表的なテルペンインドールアルカロイドの生合成経路とその生物活性

プレレカニンドール(1)は前駆体 A から、エミンドール SB(2)は前駆体 B から環化酵素を使って合成されます。この酵素の環化機構は複雑で、古くから研究課題となっており、1970 年代に天然物の生合成研究で世界的な権威 故 D. Arigoni 教授ら(スイス連邦工科大学)によって提唱された機構[注 4)]が長い間、論文などで引用されてきました。しかし、この機構には、安定なカルボカチオン中間体からより不安定なカルボカチオン中間体への変換を経由するエネルギー的に不利な不自然な過程を含むため、多くの化学者の興味を集めていました。この環化反応を試験管中で再現する試み(化学合成)はすべて失敗に終わっています。近年、この生合成に関わる酵素遺伝子が同定されましたが、その謎は依然として未解明のままでした。

研究グループは、まず、従来提案されてきた環化機構を、密度汎関数理論(DFT)計算[注5)]によって解析しました。しかし、提唱されているカルボカチオンを安定な中間体として確認できず、それを経由する妥当な反応経路も見いだされませんでした。そこで、この問題を解決する機構として、二つの環が一つの炭素を共有する「スピロインドレニウム」と呼ばれる中間体を経る機構を提案しました(図 2)。この機構には、従来の仮説で問題になっていた熱力学的に不利な過程を含みません。この機構は、DFT 計算による解析で、室温で十分進行することが予想されました。

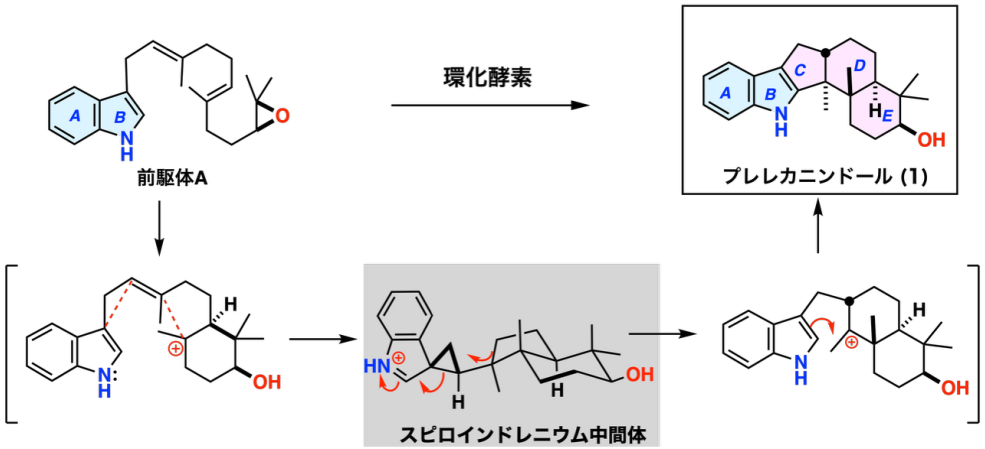


図 2. 新たに提案した環化酵素の反応機構

そこで、中間体として想定した「スピロインドレニウム」中間体を化学的に合成し、プレレカニンドール(1)への変換を確認することにしました(図 3)。不斉ロジウム(Rh)触媒をつかった立体選択的なシクロプロパン化反応[注 6)]を鍵反応として、スピロインドレニン(3)を化学合成し、これを固体酸(モンモリロナイト K10)[注 7)]で処理することで「スピロインドレニウム中間体」を発生させると、プレレカニンドール(1)が収率よく得られ、新たな機構を実験的に実証することに成功しました。

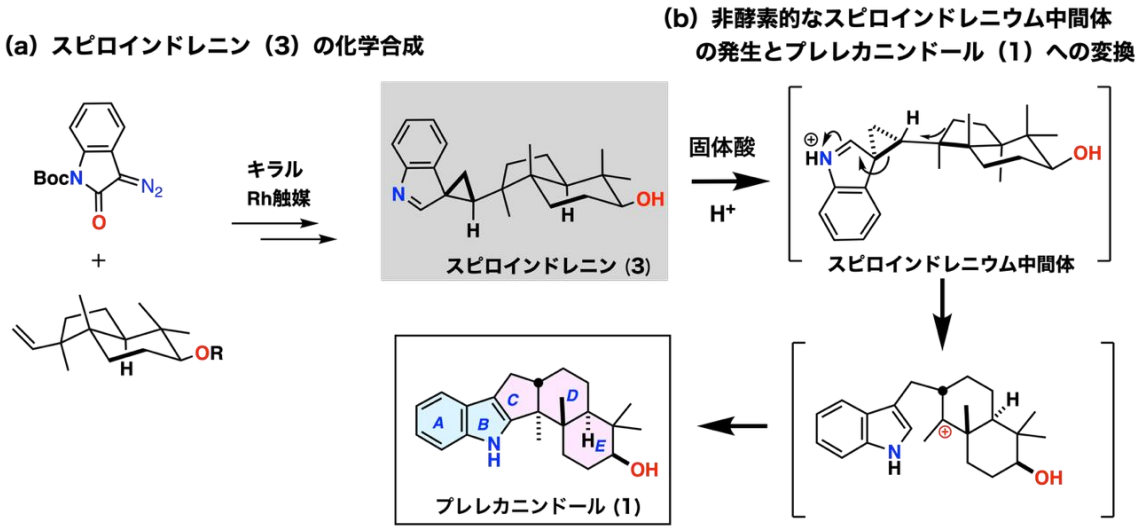


図 3. スピロインドレニン(3)の化学合成と、プレレカニンドール(1)への非酵素的変換

【成果の意義】

本研究は、50年もの長い間定説とされてきた従来の環化機構を理論的に検証してその問題点を明らかにし、「スピロインドレニウム中間体」を経由する新たな機構を提案し、化学計算と化学実験を駆使することによってその化学的実現性の検証に成功しました。この研究は、環化酵素の反応機構そのものを直接明らかにしたものではありませんが、今後の研究の大きな手がかりとなるに違いありません。また、スピロインドレニンを活用した複雑なインドールテルペンアルカロイドの化学合成への展開も期待できます。

【付記】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業　基盤研究(A)(22H00320)、基盤研究(B)(24K01636、24K01626)、文部科学省科学研究費助成事業(学術変革領域研究(A)(22H05125、23H04553、24H01766、26H00777)の支援のもとで行われたものです。

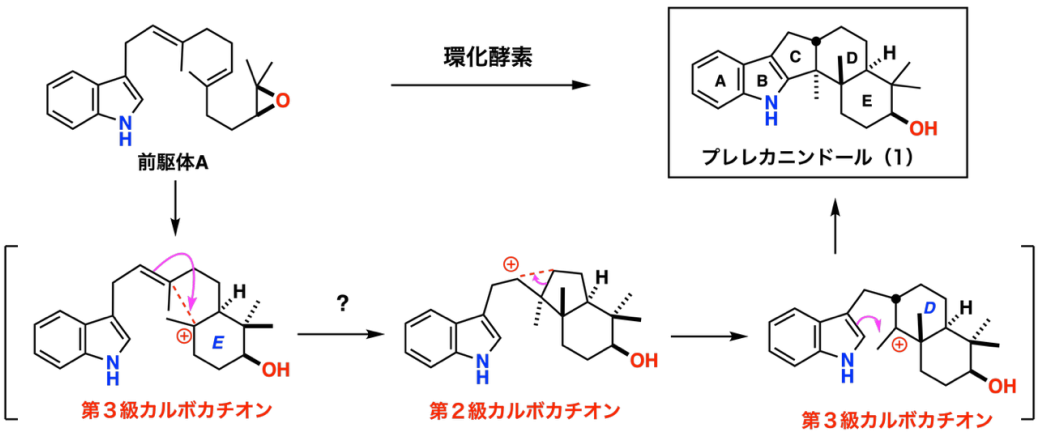
【用語説明】

注 1)インドールテルペンアルカロイド:
菌類がつくる天然有機化合物の一群。アミノ酸に由来するインドール(AB 環)部分と、テルペンと呼ばれる炭素骨格が組み合わさった複雑な構造を持つ(図 1 参照)。

注2)環化機構:
酵素によって環形成を触媒する仕組み(機構)のこと。

注3)カルボカチオン中間体:
炭素原子が陽イオンとなった化学種。級数が大きくなるほど安定な中間体である。

注4)故 D. Arigoni 教授ら(スイス連邦工科大学)によって提唱された機構:
エネルギー的に不利な第三級カルボカチオン(注 3 参照)から第二級カルボカチオンへの変換が含まれる。



注5）密度汎関数理論（DFT）計算:
分子の電子の状態をコンピューターで計算し、反応の起こりやすさや進み方を調べる方法。

注6）シクロプロパン化反応:
炭素三員環（シクロプロパン）を形成する反応。この合成では、キラルな Rh（ロジウム）触媒を使って、シクロプロパンの立体化学を制御した。

注7）固体酸:
固体の表面で酸として働き、反応を促進する物質。モンモリロナイト K10 は、その一つ。

【論文情報】

雑誌名:*Journal of the American Chemical Society*（JACS）

論文タイトル:*Revisiting the Biosynthetic Cyclization of Indole Sesquiterpene Alkaloids: Proposal of a spiro-Indolenine Pathway and Synthesis of Prelecanindole*

著者:Wataru Saito, Aya Takemoto, Yoko Kobayashi, Tadachika Miyasaka, Hajime Sato, Masanobu Uchiyama, Toshio Nishikawa

所属（*責任著者）

名古屋大学大学院 生命農学研究科:西川俊夫教授*、宮坂忠親助教、齋藤航（当時博士前期課程学生）、竹本亜矢（当時博士前期課程学生）:

東京大学大学院薬学系研究科:内山真伸教授*、小林陽子（博士前期課程学生）:

東京大学大学院農学生命科学研究科:佐藤玄准教授:

DOI: 10.1021/jacs.6c14769

【研究者連絡先】
名古屋大学大学院生命農学研究科
教授　西川俊夫(にしかわ としお)
TEL:052-789-4115
E-mail:nisikawa@agr.nagoya-u.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科
教授　内山真伸(うちやま　まさのぶ)
E-mail:uchiyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

【報道連絡先】
名古屋大学総務部広報課
TEL:052-558-9735　　FAX:052-788-6272
E-mail:nu_research@t.mail.nagoya-u.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科　庶務チーム
TEL: 03-5841-4702
E-mail: shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp