Chaetomium 属菌類の産生するマイコトキシン

小 山 清 隆*

Kiyotaka KOYAMA*: Mycotoxins produced by *Chaetomium* species

Chaetomium 属菌類は強いセルロース溶解性を有することからその有用性が注目される。そのため、生物に対する安全性を考えると、マイコトキシンの検索は不可欠である。ここでは、1982年以後当研究室で行なった *Chaetomium* 属菌類の産生するマイコトキシンおよびその他の代謝産物の研究について述べる。なお、参考のため1982年以前に Sekita らにより報告されているものを Table 1 に、その後当研究室で行なったものを Table 2 に、それぞれ要約した¹⁻¹⁴⁾。

Chaetomium 属において sterigmatocystin 生合成関連化合物は、sterigmatocystin (1) および O-methylsterigmatocystin が報告されているのみであった (Table 1)。 *C. longicolleum* から多種類の関連化合物 (2~11) が得られたことは、今後 *Chaetomium* 属における sterigmatocystin の生合成を研究する上で、本菌は重要と考えられる。

Chaetoviridins A~D (12~15) は azaphilone 類に属する化合物で、*Chaetomium* 属からの単離は初めての化合物群である。最近、12に関して抗発癌プロモーター作用があることが報告された。構造に関しては、四級炭素の長いつながりがあるため NMR において C-H long range COSY が有効であった。しかしそれでも不明な点は、[1,2-¹³C₂] acetate の取り込み実験で解明した¹¹⁾。

Chaetochromins A~D (16~19) は KB cell に対し細胞毒性を示す¹⁵⁾。各種誘導体を作成し、細胞毒性を検討した結果、2位に結合する -CH₃ が -CH₂OH になると毒性は 1/100 以下に低下する。また、水酸基をアセチル化しても毒性の低下はみられないが、メチル化すると著しい低下が認められる。16に関しては、さらにミトコンドリア呼吸阻害作用¹⁶⁾、マウスに対する肝・リンパ球・骨髄の造血細胞などへの障害¹⁷⁾、さらに催奇形性¹⁸⁾についても報告されている。構造に関しては、16の重原子を導入した誘導体を作成しX線結晶解析で絶対構造もあわせて決定した。さらにこの結果をもとに、CDスペクトルの励起子カイラリティー法が、bis (naphto-γ-pyrone) 系化合物の二量体形成軸の部分の立体の決定に適用できることを明らかにした¹²⁾。

20~25 の化合物は epipolythiodioxopiperazine 類に属する化合物群である。20~25 は他の epipolythiodioxopiperazine 類と同様に HeLa 細胞に対し強い細胞毒性を示した。構造に関して、21はX線結晶解析で決定し、24と25は各種 NMR スペクトル、分解反応、さらに FABMS/MS を用いて決定した。なお、trisulfide 構造を有する 24 と 25 は常温では2つのコンフォメーションをとっていることが、温度可変の ¹H-NMR を測定することにより明らかとなった^{13, 14)}。

* 明治薬科大学 (〒188 東京都田無市谷戸町1-22-1)

Meiji College of Pharmacy (1-22-1, Yatocho, Tanashi-shi, Tokyo 188).

Table 1. List of mycotoxins from *Chaetomium* spp. by Sekita et al.

Compound	Fungal source
Derived from Acetate-Malonate	
chaetochromins	<i>C. virescens</i> ¹⁾ , <i>C. caprinum</i> ²⁾ , <i>C. gracile</i> ²⁾ , <i>C. tetrasporum</i> ²⁾
sterigmatocystin	<i>C. virescens</i> ³⁾ , <i>C. udagawae</i> ^{2,3)}
<i>O</i> -methylsterigmatocystin	
mollicellins	<i>C. mollicellum</i> ⁴⁾ , <i>C. amygdalisporum</i> ²⁾
Derived from Tryptophan	
cochliodinol	<i>C. cochliodes</i> ⁵⁾ , <i>C. globosum</i> ⁵⁾ , <i>C. abuense</i> ³⁾ , <i>C. elatum</i> ³⁾
isocochliodinol	<i>C. murorum</i> ⁶⁾
neocochliodinol	<i>C. amygdalisporum</i> ⁶⁾
chaetoglobosins A~J	<i>C. globosum</i> ^{7,8)} , <i>C. cochliodes</i> ^{2,3)} , <i>C. globosum</i> var. <i>rectum</i> ^{2,3)} , <i>C. mollipilium</i> ^{2,3)} , <i>C. subglobosum</i> ^{2,3)}
chetomin	<i>C. cochliodes</i> ^{2,3)} , <i>C. globosum</i> ^{2,3)}
chaetocins	<i>C. virescens</i> ³⁾ , <i>C. minutum</i> ⁹⁾

Table 2. List of mycotoxins from *Chaetomium* spp. by Koyama et al.

Fungal source	Compound
Derived from Acetate-Malonate	
<i>C. longicollum</i> ¹⁰⁾	sterigmatocystin (1), sterigmatocystin hemiacetal (2), sterigmatocystin hemiacetal acetate (3), dihydro- sterigmatocystin (4), averufin (5), nidurufin (6), versicolorin B (7), 1',4'-diacetylversiconol (8), 4'-acetylversiconol (9), 1'-acetylversiconol (10), versiconol (11)
<i>C. globosum</i> var. <i>flavo-viride</i> ¹¹⁾	chaetoviridins A~D (12~15)
<i>C. subaffine</i> ¹⁰⁾	chaetoviridin A
<i>C. gracile</i> ¹²⁾	chaetochromins A~D (16~19)
Derived from Tryptophan	
<i>C. angustispirale</i> ¹⁰⁾	chetomin (20)
<i>C. tenuissimum</i> ¹³⁾	chetomin
<i>C. nigricolor</i> ¹³⁾	chetracin A (21)
<i>C. retardatum</i> ¹³⁾	chetracin A, 11 α , 11' α -dihydroxychaetocin (22)
<i>C. virescens</i> var. <i>thielavioideum</i> ¹⁴⁾	chaetocins A (23), B (24), C (25)
<i>C. subaffine</i> ¹⁰⁾	chaetoglobosin F (26)

Fig. 1. Structures of mycotoxins from *Chaetomium* spp.

Fig. 1. (Continued).

謝 辞 本研究にあたり、種々の御助言をいただいた前明治薬科大学教授名取信策博士、国立衛生試験所 関田節子博士、実験を分担していただいた本学大学院生諸氏、また菌株を御供与いただいた東京農業大学総合研究所宇田川俊一博士に深謝致します。

引用文献

- 1) Sekita, S., Yoshihira, K., Natori, S.: Chem. Pharm. Bull., 28, 2428 (1980).
- 2) Sekita, S., Yoshihira, K., Natori, S., Udagawa, S., Muroi, T., Sugiyama, Y., Kurata, H., Umeda, M.: Can. J. Microbiol., 27, 766 (1981).

- 3) Udagawa, S., Muroi, T., Kurata, H., Sekita, S., Yoshihira, K., Natori, S., Umeda, M.: *Can. J. Microbiol.*, **25**, 170 (1979).
- 4) Stark, A. A., Kobbe, B., Matsuo, K., Büchi, G., Wogan, G., Demain, A. L.: *Appl. Environ. Microbiol.*, **36**, 412 (1978).
- 5) Jerram, W. A., McInnes, A. G., Maass, W. S., Smith, D. G., Taylor, A., Walter, J. A.: *Can. J. Microbiol.*, **53**, 727 (1975).
- 6) Sekita, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2998 (1983).
- 7) Sekita, S., Yoshihira, K., Natori, S., Kuwano, H.: *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2109.
- 8) Sekita, S., Yoshihira, K., Natori, S., Udagawa, S., Sakabe, F., Kurata, H., Umeda, M.: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1609 (1982).
- 9) Hauser, D., Weber, H. P., Sigg, H. P.: *Helv. Chim. Acta*, **53**, 1061 (1970).
- 10) Koyama, K., Takahashi, K., Natori, S., Udagawa, S.: *Proc. Jpn. Assoc. Mycotoxicol.*, **33**, 40 (1991).
- 11) Takahashi, M., Koyama, K., Natori, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 625 (1990).
- 12) Koyama, K., Natori, S.: *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 578 (1987); Koyama, K., Natori, S., Iitaka, Y.: *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4049 (1987).
- 13) Saito, T., Koyama, K., Natori, S., Iitaka, Y.: *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4731 (1985).
- 14) Saito, T., Suzuki, Y., Koyama, K., Natori, S., Iitaka, Y., Kinoshita, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1942 (1988).
- 15) Koyama, K., Ominato, K., Natori, S., Tashiro, T., Tsuruo, T.: *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 630 (1988).
- 16) Kawai, K., Hisada, K., Mori, S., Nozawa, Y., Koyama, K., Natori, S.: *Proc. Jpn. Assoc. Mycotoxicol.*, **33**, 31 (1991).
- 17) Ohtsubo, K.: *Proc. Jpn. Assoc. Mycotoxicol.*, **15**, 25 (1982).
- 18) Ito, Y., Ohtsubo, K.: *Environ. Contam. Toxicol.*, **39**, 299 (1987); Tsuchiya, T., Sekita, S., Koyama, K., Natori, S., Takahashi, A.: *Cong. Anom.*, **27**, 245 (1987).