

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料

〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間：2020～2024
課題番号：20H05620
研究課題名：フェアリー化合物の科学とその応用展開

研究代表者氏名（ローマ字）：河岸 洋和（KAWAGISHI Hirokazu）
所属研究機関・部局・職：静岡大学・グリーン科学技術研究所・教授
研究者番号：70183283

研究の概要（4行以内）:

芝が輪状に周囲より繁茂あるいは生育抑制され、後にキノコが発生する現象を「フェアリーリング（妖精の輪）」という。本研究では、フェアリーリングを惹起する化合物（フェアリー化合物）の生合成・代謝経路の全容を解明し、これらが新しい植物と菌類のホルモンであることを証明する。加えて、農業への実用化を目指し、作物の栽培実験を通して効果と作用機構を検討する。

研究分野： 生物有機化学，天然物化学

キーワード：フェアリー化合物、生合成経路、代謝経路、植物ホルモン、作物増産

1．研究開始当初の背景

芝が輪状に周囲より繁茂あるいは生育抑制され、後にキノコが発生する現象を「フェアリーリング」という。研究代表者らは、この現象を惹起する2つの物質、2-azahypoxanthine（AHX）とimidazole-4-carboxamide（ICA）をフェアリーリングを引き起こすキノコから得、AHXの植物中での代謝産物2-aza-8-oxohypoxanthine（AOH）をイネから発見した。その後、これらの物質群は植物に普遍的に内生していることがわかり、圃場試験においては農作物の収量を大幅に増加させた。これら3種の化合物（フェアリー化合物、fairy chemicals と総称、FCs と略称）はプリン代謝経路上で生合成されることが明らかになっている。

2．研究の目的

本研究では、FCsの生合成・代謝経路の全容を解明し、植物そして菌類に共通な新しいプリン代謝経路を明らかにする。また、植物とキノコを用いてFCsのシグナル因子・受容体解明とそれらの生合成酵素欠損株の作出等によって、活性発現分子機構を明らかにする。以上の検討によってFCsが新しい植物と菌類のホルモンであることを証明する。加えて、農業への実用化を目指し、作物の栽培実験を通して効果と作用機構を検討し、さらに有機合成化学によってより高活性で安全なFCs誘導体を創製する。

3．研究の方法

- FCsの新「植物・菌類ホルモン」としての証明
 - FCsのさらなる代謝産物の単離、構造決定を行い、生合成経路の地図を広げる。
 - FCsが生理活性を示すシグナル因子、受容体を探索し同定する。イネやシロイヌナズナを用いて、同定されたシグナル因子、受容体の欠損株の作出によって、シグナル伝達経路を解明する。
- FCの農業分野等での実用化のための基礎研究
 - FCsが劣悪環境（高低温・乾燥・高塩濃度等）への耐性を植物に付与する分子機構を解明する。
 - 有機合成化学によって、より活性が高くより安全なFCs誘導体を創製する。

4．これまでの成果

骨格起源の候補であるArgを含めた数種の同位体ラベルアミノ酸の取り込み実験を行い、骨格の起源がほぼ判明した。また、トリアジン骨格の3連続窒素の中心の窒素はNO合成酵素によって生成したNOがさらにN₂O₃とNO⁺になった後に骨格に取り込まれることを証明した。

イネから得られたS-ICAr-HはICAリボシドメチオン付加体（S-ICAr-M）から生成した可能性があることから、この化合物の化学合成を行った。そして、ICA処理したマツタケやシロイヌナズナでS-ICAr-Hが生成し、イネではS-ICAr-Mも生じることを明らかにした。さらに、S-ICAr-Hがイネに内生していることを証明した。

コムギ2品種を対象に、FCs処理による低窒素施肥条件下での収量増加効果をフィールド栽培試験により検討し、一部のFCs処理条件において低窒素処理条件下での収量増加効果が観察された。

FCsの窒素・炭素骨格の起源を明らかにするために必要となるグアニジノ基のみが¹⁵Nと¹³Cで完全にラベル化されたアルギニンの合成を達成した。

乾燥条件下における植物のストレス耐性機構の一つに、気孔閉鎖による植物内への水分保持がある。AHX 誘導体の気孔開口阻害活性を評価し、数種の AHX 誘導体は気孔開口阻害活性をもつことを明らかにした。

・新たな展開 (FCs のヒトへの効果の発見)

AHX が低酸素因子 (HIF) の産生を阻害し、その結果として、酸素誘導網膜症モデルマウスに対して網膜血管新生を抑制することを見出した。また、ICA は免疫チェックポイント (PD-L1、PD-L2) の発現を抑制し、マウスに対して癌のシスプラチンに対する反応性を改善することを証明した。

AOH がヒト表皮細胞の賦活化し、DNA マイクロアレイによって、細胞間接着・バリア機能、角層の分化プロテアーゼ関連、表皮分化、ヒアルロン酸合成酵素 (HAS3) などの関連遺伝子の発現が促進されることが判明した。さらに、臨床試験を行い、角層水分量が上昇し、経表皮水分蒸散量を抑制して、高い保湿作用を示した。様々な安全性試験も行われ、安全性も確認された。これらの結果から、共同研究先の企業から、2022 年中に、化粧品原料としての上市が決定された。

5. 今後の計画

以下の検討を行う

- 1.1. FCs の代謝産物の探索
- 1.2. FCs の代謝経路・活性発現機構の解明
- 1.3. FCs の受容体・シグナル因子の探索
- 1.4. FCs の生合成経路 (炭素・窒素骨格の起源) の解明
- 1.5. ICA リポシド-L-ホモシステインの存在理由の解明
- 2.1. FCs の生体内動態とストレス耐性付与機構の解明
- 2.2. FCs の温室またはフィールド環境下での栽培試験における検討
- 3.1. 圃場での大規模実験を支援するための FCs の工業的合成
- 3.2. 生合成・代謝の過程の解明を支援するための同位体化合物の合成
- 3.3. C-H カップリングによる高活性 FCs 誘導体の創製
- 3.4. 生合成部位特定・生物活性発現機構解明のためのプローブ分子の合成
4. FCs のヒトに対する機能の検討

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

原著論文 (全て査読有り)

- 1) Potential of fairy chemicals as functional cosmetic ingredients: effect of 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH) on skin lightness, Aoshima, H., Ito, M., Ibuki, R., [Kawagishi H.](#), Int. J. Med. Mushr., 印刷中
- 2) 1,2,3-Triazine formation mechanism of a fairy chemical 2-azahypoxanthine in the fairy ring-forming fungus *Lepista sordida*, Ito, A., [Suzuki, T.](#), [Ouchi, H.](#), [Kawagishi H.](#) et al., Org. Biomol. Chem., 20, 2636-2642 (2022)
- 3) The fairy chemical imidazole-4-carboxamide inhibits the expression of Axl, PD-L1, and PD-L2 and improves response to cisplatin in cancer, Inoue, C., [Kawagishi H.](#), [Gabazza, E. C.](#) et al., Cells, 11, 374 (2022)
- 4) Clinical evaluation of topical lotion containing 2-aza-8-oxohypoxanthine on skin barrier function against water loss, Aoshima, H., Ibuki, R., Ito, M., [Kawagishi H.](#), Cosmetics, 8, 83 (2021)
- 5) Safety evaluation of 2-aza-8-oxohypoxanthine by in vitro skin sensitization and human tests, Aoshima, H., [Kawagishi H.](#), et al., Fundam. Toxicol. Sci., 8, 123-133 (2021)
- 6) The potential of 2-aza-8-oxohypoxanthine as a cosmetic ingredient, Aoshima, H., Ito, M., Ibuki, R. [Kawagishi H.](#), Cosmetics, 8, 60 (2021)
- 7) An S-adenosylhomocysteine analogue of a fairy chemical, imidazole-4-carboxamide, as its metabolite in rice and yeast, and synthetic investigations of related compounds, [Ouchi, H.](#), [Xie, X.](#), [Kawagishi H.](#), [Kan, T.](#) et al., J. Nat. Prod., 84, 453-458 (2021)
- 8) A fairy chemical suppresses retinal angiogenesis as a HIF inhibitor., Lee, D., [Kawagishi H.](#), [Kurihara, T.](#) et al., Biomolecules, 10, 1405 (2020).
- 9) Biosynthesis of the fairy chemicals, 2-azahypoxanthine and imidazole-4-carboxamide, in the fairy ring-forming fungus *Lepista sordida*, Ito, A., [Choi, J-H.](#), [Ouchi, H.](#), [Kawagishi H.](#) et al., J. Nat. Prod., 83, 2469-2476 (2020).
- 10) Safety evaluation of 2-aza-8-oxohypoxanthine based on in vitro and human patch tests, Aoshima, H., [Kawagishi H.](#), et al., Fundam. Toxicol. Sci., 7, 207-215 (2020).

受賞・受章

研究代表者 河岸洋和, 2020 年 日本農芸化学会賞: 河岸洋和, 2021 年 紫綬褒章:
研究分担者 鈴木智大, 2020 年 日本農芸化学会奨励賞
大内仁志, 2021 年 有機合成化学協会東海支部奨励賞

7. ホームページ等

<https://shizudai-biological-chemistry.labby.jp/>