(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-506667
(P2024-506667A)
(43)公表日　令和6年2月14日(2024.2.14)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 209/16 (2006.01)		C07D	209/16	CSP	4B064
A61K 31/4045(2006.01)		A61K	31/4045	ZNA	4B065
A61P 25/24 (2006.01)		A61P	25/24		4C086
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00		
C12P 17/18 (2006.01)		C12P	17/18	A	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全293頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-548816(P2023-548816)
(86)(22)出願日　令和4年2月11日(2022.2.11)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月3日(2023.10.3)
(86)国際出願番号　PCT/CA2022/050206
(87)国際公開番号　WO2022/170438
(87)国際公開日　令和4年8月18日(2022.8.18)
(31)優先権主張番号　63/149,001
(32)優先日　令和3年2月12日(2021.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/247,881
(32)優先日　令和3年9月24日(2021.9.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523072201
エンベリック バイオサイエンシズ カナダ インコーポレイテッド
カナダ国，アルバータ ティー２エル １ワイ８，カルガリー，３６５５－３６番ストリート ノースウェスト
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
(74)代理人　100191086
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　多置換シロシビン誘導体およびその使用方法

(57)【要約】
【課題】　本開示は、新規な多置換シロシビン誘導体化合物および当該化合物を含有する医薬品製剤または娯楽用薬物製剤に関する。斯かる化合物は、反応性のシロシビン誘導体を置換基含有化合物と反応させることによって生成される。
【選択図】　図７Ａ

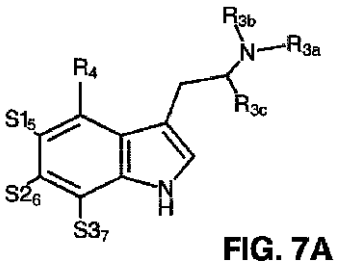
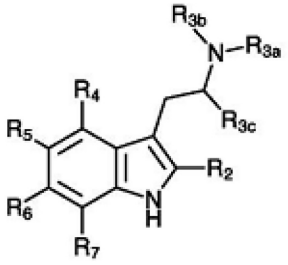


FIG. 7A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式（Ｉ）の化合物またはその塩であって、
【化１】



(I),

Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７の少なくとも２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換Ｒ２、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７の各々が水素原子であり、Ｒ４が前記置換基のいずれによっても置換されていない場合、Ｒ４は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、Ｒ３ａおよびＲ３ｂが、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、Ｒ３ｃが水素原子またはカルボキシル基である
化合物またはその塩。
【請求項２】
請求項１記載の化合物において、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７のうちのすくなくとも３つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから選択される置換基である化合物。
【請求項３】
請求項１記載の化合物において、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７のうちのすくなくとも３つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも３つから選択される置換基である化合物。
【請求項４】
請求項１記載の化合物において、Ｒ４が置換基によって置換されていない場合、Ｒ４は水素原子である化合物。
【請求項５】
請求項１記載の化合物において、Ｒ４およびＲ５が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、Ｒ２、Ｒ６、およびＲ７が水素原子である化合物。
【請求項６】
請求項１記載の化合物において、Ｒ４およびＲ５が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒド

またはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_4およびR_5のうち少なくとも１つがプレニル基または水素原子であり、R_2、R_6、およびR_7が水素原子である化合物。

【請求項７】

請求項１記載の化合物において、R_4およびR_6が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_2、R_4、およびR_7が水素原子である化合物。

【請求項８】

請求項１記載の化合物において、R_4およびR_6が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_4およびR_6のうち少なくとも１つがプレニル基または水素原子であり、R_2、R_4、およびR_7が水素原子である化合物。

【請求項９】

請求項１記載の化合物において、R_4およびR_7が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_2、R_5、およびR_6が水素原子である化合物。

【請求項１０】

請求項１記載の化合物において、R_4およびR_7が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_4およびR_7のうち少なくとも１つがプレニル基または水素原子であり、R_2、R_5、およびR_6が水素原子である化合物。

【請求項１１】

請求項１記載の化合物において、R_5およびR_6が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_2、R_4、およびR_7が水素原子である化合物。

【請求項１２】

請求項１記載の化合物において、R_5およびR_7が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_5およびR_6のうち少なくとも１つがプレニル基または水素原子であり、R_2、R_4、およびR_6が水素原子である化合物。

【請求項１３】

請求項１記載の化合物において、R_5およびR_7が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_2、R_4、およびR_6が水素原子である化合物。

【請求項１４】

請求項１記載の化合物において、R_5およびR_7が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒド

ロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_5およびR_7のうち少なくとも１つがプレニル基または水素原子であり、R_2、R_4、およびR_6が水素原子である化合物。

【請求項１５】

請求項１記載の化合物において、R_6およびR_7が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_2、R_4、およびR_5が水素原子である化合物。

【請求項１６】

請求項１記載の化合物において、R_6およびR_7が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択され、R_6およびR_7のうち少なくとも１つがプレニル基または水素原子であり、R_2、R_4、およびR_5が水素原子である化合物。

【請求項１７】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択され、前記第一置換基と第二置換基は異なる基である化合物。

【請求項１８】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基が水素原子で、第二置換基が（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択されるものである化合物。

【請求項１９】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基がプレニル基で、第二置換基が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択されるものである化合物。

【請求項２０】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基がニトリル基で、第二置換基が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、および（ｖｉｉｉ）プレニル基から選択されるものである化合物。

【請求項２１】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基が（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）プレニル基、および（ｉｉｉ）ニトリル基から選択され、第二置換基が（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ

）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基から選択されるものである化合物。

【請求項２２】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基が水素原子で、第二置換基が（ｉ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｉｉ）ニトリル基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）ヒドロキシ基、および（ｖ）プレニル基から選択されるものである化合物。

【請求項２３】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基がプレニル基で、第二置換基が（ｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｉｉ）ハロゲン、および（ｉｉｉ）ヒドロキシ基から選択されるものである化合物。

【請求項２４】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換基であり、第一置換基がハロゲン原子で、第二置換基がプレニル基である化合物。

【請求項２５】

請求項１記載の化合物において、R_2が水素であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基がニトリル基で、第二置換基がアミノ基またはＮ置換アミノ基である化合物。

【請求項２６】

請求項１記載の化合物において、R_5がカルボキシル基またはアセチル基であり、R_7がアミノ基、ニトリル基、ヒドロキシ基、またはハロゲンである化合物。

【請求項２７】

請求項１記載の化合物において、R_5がアセトアミジル基であり、R_7がアルデヒド基、カルボキシル基、またはカルボキシエステルである化合物。

【請求項２８】

請求項１記載の化合物において、R_5がアセトアミジル基であり、R_6がアミノ基、ニトロ基、またはハロゲンであり、R_7がアルデヒド基、カルボキシル基、またはカルボキシエステルである化合物。

【請求項２９】

請求項１記載の化合物において、R_5がカルボキシメチル基であり、R_7がニトロ基、アミノ基、またはハロゲンである化合物。

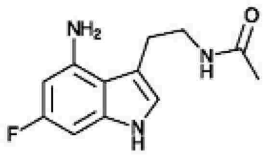
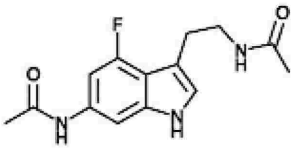
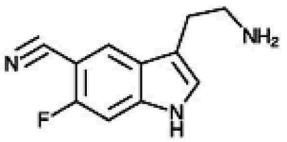
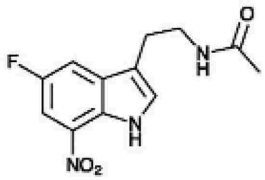
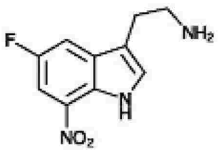
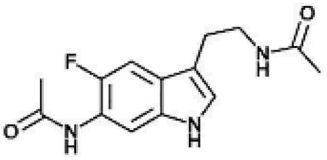
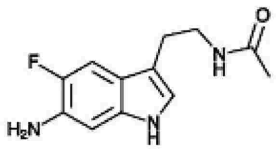
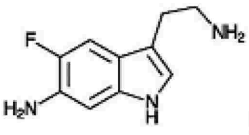
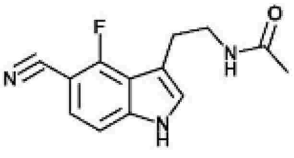
【請求項３０】

請求項１記載の化合物において、R_4がグリコシルオキシ基であり、R_5がカルボキシメチル基またはアミド基であり、R_7がニトロ基、アミノ基、またはハロゲンである化合物。

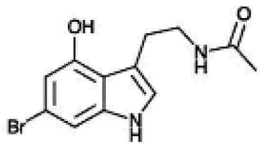
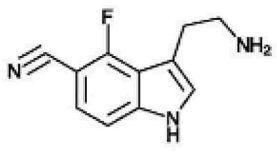
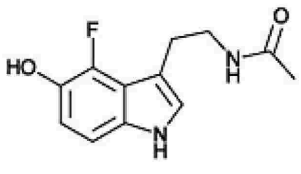
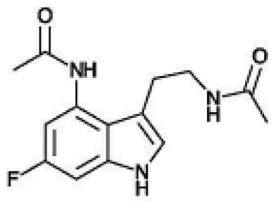
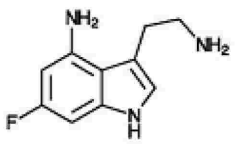
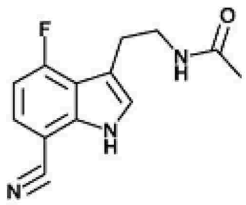
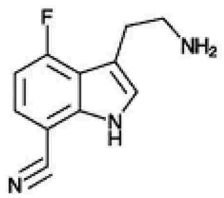
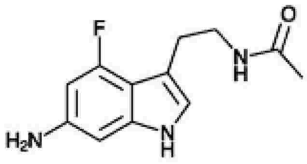
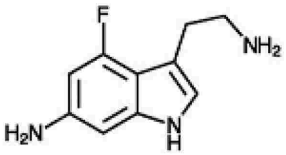
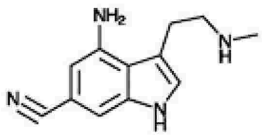
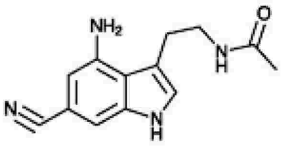
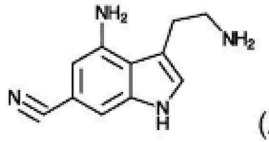
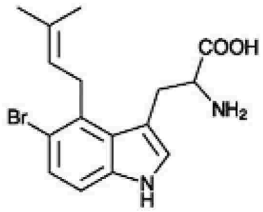
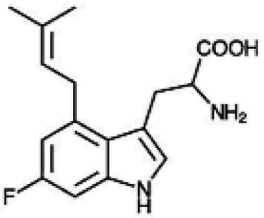
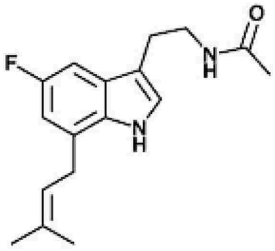
【請求項３１】

請求項１記載の化合物において、化合物（Ｉ）は、以下の化学式（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、（ＸＶＩＩ）、（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、（ＸＸＩＶ）、（ＸＸＶ）、（ＸＸＶＩ）、（ＸＸＶＩＩ）、（ＸＸＶＩＩＩ）、（ＸＸＩＸ）、（ＸＬ）、（ＸＬＩ）、（ＸＬＩＩ）、（ＸＬＩＩＩ）、（ＸＬＩＶ）、（ＸＬＶ）、（ＸＬＶＩ）、（ＸＬＶＩＩ）、（ＸＬＶＩＩＩ）、（ＸＬＩＸ）、（Ｌ）、（ＬＩ）、（ＬＩＩ）、（ＬＩＩＩ）、（ＬＩＶ）、または（ＬＶ）：

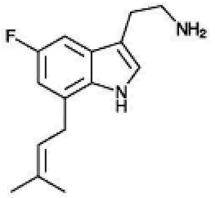
【化２－１】

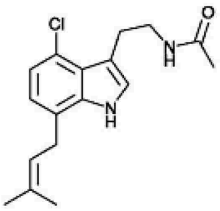

(IX);

(X);

(XI);

(XII);

(XIII);

(XIV);

(XV);

(XVI);

(XVII);

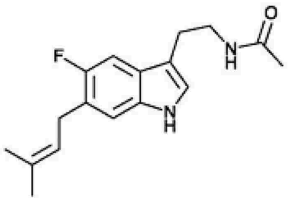
【化２－２】

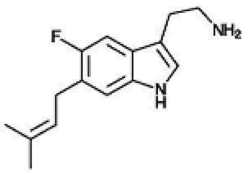

(XVIII);

(XIX);

(XX);

(XXI);

(XXII);

(XXIII);

(XXIV);

(XXV);

(XXVI);

(XXVII);

(XXVIII);

(XXIX);

(XXX);

(XXXI);

(XXXII);

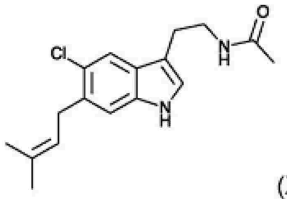
【化２－３】

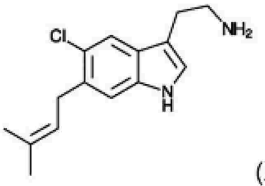

(XXXIII);

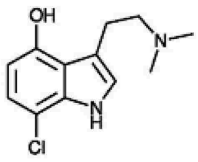

(XXXIV);

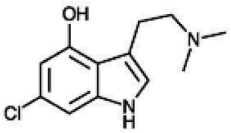

(XXXV);

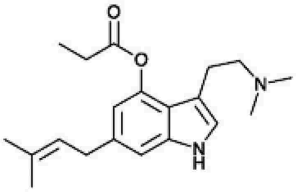

(XXXVI);

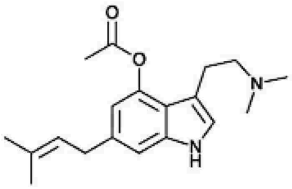

(XXXVII);

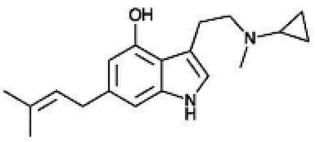

(XXXVIII);

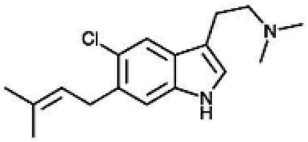

(XXXIX);

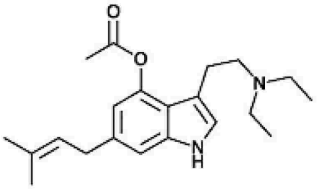

(XL);

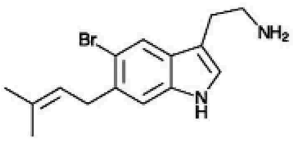

(XLI);


(XLII);


(XLIII);

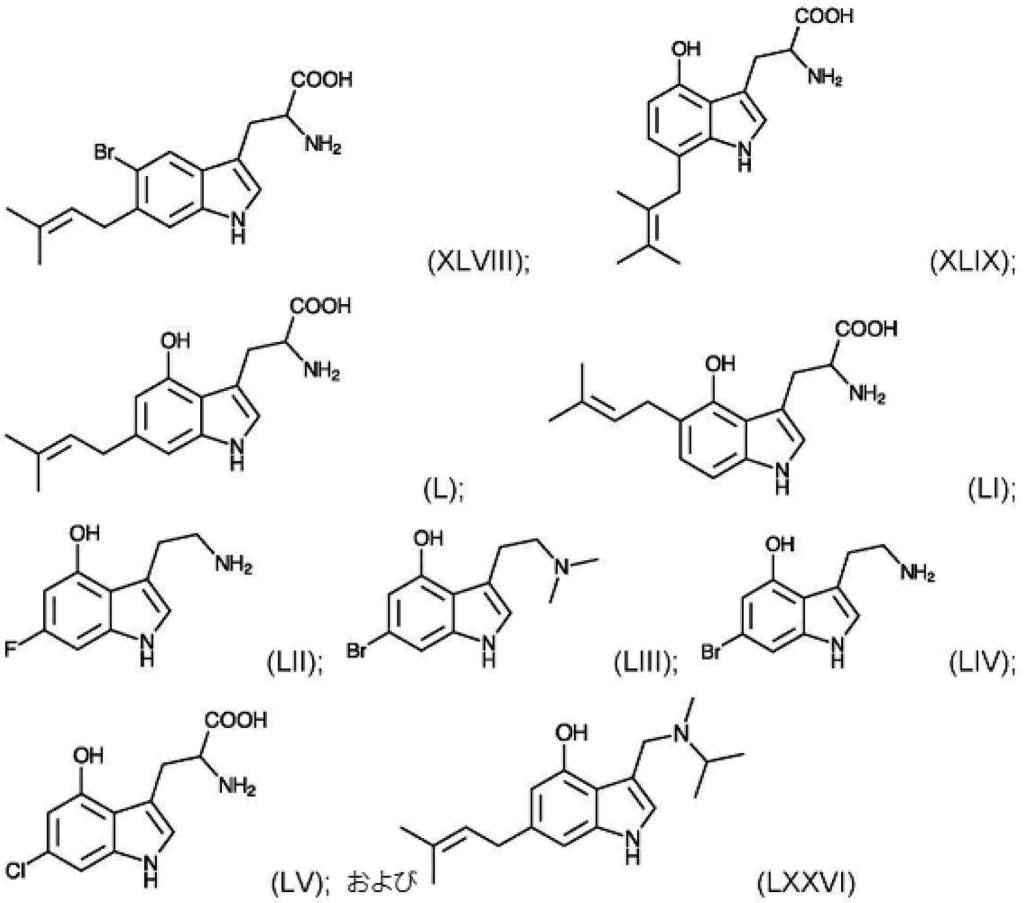

(XLIV);


(XLV);


(XLVI);


(XLVII);

【化２－４】



。

の化合物から選択されるものである化合物。

【請求項３２】

請求項１記載の化合物において、化合物（Ｉ）が、図１３Ａ、図１３Ｂ、および図１３Ｃで示され、並びに１３Ａ－３、１３Ａ－４、１３Ａ－５、１３Ａ－６、１３Ａ－７、１３Ａ－８、１３Ａ－９、１３Ａ－１０、１３Ｂ－３、１３Ｂ－４、１３Ｂ－５、１３Ｂ－６、１３Ｂ－７、１３Ｂ－８、１３Ｂ－８、１３Ｃ－６、１３Ｃ－７、１３Ｃ－８、１３Ｃ－９、１３Ｃ－１０または１３Ｃ－１１として本明細書で表示される化合物の任意の１つである化合物。

【請求項３３】

医薬品製剤または娯楽用薬物製剤であって、

製薬上許容される賦形剤、希釈剤、または担体と共に、請求項１記載の化合物の有効量を含む

医薬品製剤または娯楽用薬物製剤。

【請求項３４】

精神障害の治療方法であって、

請求項１記載の化合物を含む医薬品製剤を、それを必要とする被験者に投与する工程を含み、前記医薬品製剤は、前記被験者の精神障害を治療するための有効量が投与されるものである

方法。

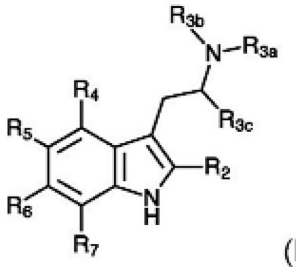
【請求項３５】

請求項３４記載の方法において、前記障害が５－ＨＴ$_{2A}$受容体介在性障害または５－ＨＴ$_{1A}$受容体介在性障害である方法。

【請求項３６】

請求項３４記載の方法において、約０．００１ｍｇ～約５，０００ｍｇの用量が投与さ

れるものである方法。
【請求項３７】
５－ＨＴ$_{2A}$受容体介在性障害または５－ＨＴ$_{1A}$受容体介在性障害を調整する方法であって、
請求項１記載の化合物を５－ＨＴ$_{2A}$受容体または５－ＨＴ$_{1A}$受容体に接触させる工程を有するものである
方法。
【請求項３８】
請求項３７記載の方法において、反応条件がインビトロ反応条件である方法。
【請求項３９】
請求項３７記載の方法において、反応条件がインビボ反応条件である方法。
【請求項４０】
請求項１記載のシロシビン誘導体化合物を作製する方法であって、
以下の式（ＩＩ）：
【化３】



(II),

の反応性シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々が水素原子またはアルコール基であり、R_4が前記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、ヒドロキシ基、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}が、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}が水素原子またはカルボキシル基である）を置換基含有化合物と反応させる工程を有する方法であり、前記置換基含有化合物の置換基が、式（Ｉ）のシロシビン置換基またはその塩を形成するのに十分な反応条件下で、（ｉ）ハロゲン含有化合物、（ｉｉ）ヒドロキシ基含有化合物、（ｉｉｉ）ニトロ基含有化合物、（ｉｖ）グリコシルオキシ基含有化合物、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基含有化合物、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体含有化合物、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基含有化合物、（ｖｉｉｉ）プレニル基含有化合物、および（ｉｘ）ニトリル基含有化合物から選択されるものである
方法。
【請求項４１】
請求項４０記載の方法において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基がニトロ基であり、前記置換基含有化合物がカルボン酸誘導体無水酢酸（Ac_2O）であり、前記反応性シロシビン誘導体および前記置換基含有化合物が、フリーデル・クラフツアシル化反応により式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがニトロ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがアセチル基である方法。
【請求項４２】
請求項４１記載の方法において、前記形成された第一シロシビン誘導体が図１３Ａおよ

び表示１３Ａ－３に示される化合物である方法。
【請求項４３】
請求項４０記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された第一シロシビン誘導体がアセチル基を酸化させる反応により式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがニトロ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシル基である方法。
【請求項４４】
請求項４３記載の方法において、前記形成された第二シロシビン誘導体が図１３Ａおよび表示１３Ａ－４に示される化合物である方法。
【請求項４５】
請求項４３記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された第二シロシビン誘導体が前記ニトロ基を還元するように反応してアミノ基および第三シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアミノ基であり、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシル基である方法。
【請求項４６】
請求項４５記載の方法において、前記形成された第三シロシビン誘導体が図１３Ａおよび表示１３Ａ－５に示される化合物である方法。
【請求項４７】
請求項４５記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された第三シロシビン誘導体が亜硝酸塩と反応してジアゾニウム塩中のアミノ基を変換して式（Ｉ）の中間シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがジアゾニウム基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシル基である方法。
【請求項４８】
請求項４７記載の方法において、前記形成された中間シロシビン誘導体が図１３Ａおよび表示１３Ａ－６に示される化合物である方法。
【請求項４９】
請求項４７記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された中間シロシビン誘導体がニトリル含有化合物と反応してジアゾニウム基を変換して式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがニトリル基であり、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシル基である方法。
【請求項５０】
請求項４９記載の方法において、前記形成された第四シロシビン誘導体が図１３Ａおよび表示１３Ａ－７に示される化合物である方法。
【請求項５１】
請求項４７記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された中間シロシビン誘導体が水と反応してジアゾニウム基を変換して式（Ｉ）の第五シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがヒドロキシ基であり、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシル基である方法。
【請求項５２】
請求項５１記載の方法において、前記形成された第五シロシビン誘導体が図１３Ａおよび表示１３Ａ－８に示される化合物である方法。
【請求項５３】
請求項４７記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された中間シロシビン誘導体がハロゲン含有化合物と反応してジアゾニウム基を変換して式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがハロゲン原子であり、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシル基である方法。
【請求項５４】
請求項５３記載の方法において、前記形成された第六シロシビン誘導体が図１３Ａおよび表示１３Ａ－９または１３Ａ－１０に示される化合物である方法。
【請求項５５】

請求項４０記載の方法において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基がメトキシカルボニル基であり、前記置換基含有化合物がハロゲン含有化合物Ｎハロスクシンイミドであり、前記反応性シロシビン誘導体および前記置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがハロゲン原子である　方法。

【請求項５６】

請求項５５記載の方法において、ＮハロスクシンイミドがＮクロロスクシンイミドであり、前記形成された第一シロシビン誘導体が図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－３に示される化合物である方法。

【請求項５７】

請求項４０記載の方法において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基がメトキシカルボニル基であり、前記置換基含有化合物がニトロ含有化合物テトラフルオロホウ酸ニトロニウムであり、前記反応性シロシビン誘導体および前記置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがニトロ基である方法。

【請求項５８】

請求項５７記載の方法において、前記形成された第二シロシビン誘導体が図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－４に示される化合物である方法。

【請求項５９】

請求項４０記載の方法において、式（Ｉ）の前記第一シロシビン（誘導体）の置換基がアセチル化グリコシル化合物と反応して式（Ｉ）の第三シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがハロゲン原子である方法。

【請求項６０】

請求項５９記載の方法において、前記形成された第三シロシビン誘導体が図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－５に示される化合物である方法。

【請求項６１】

請求項５７記載の方法において、式（Ｉ）の前記第二シロシビン誘導体がアセチル化グリコシル化合物と反応して式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがニトロ基である方法。

【請求項６２】

請求項６１記載の方法において、前記形成された第四シロシビン誘導体が図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－６に示される化合物である方法。

【請求項６３】

請求項５９記載の方法において、式（Ｉ）の前記第三シロシビン誘導体がアンモニアと反応してアミド基のメトキシカルボニル基を変換して式（Ｉ）の第五シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアミド基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがハロゲン原子である方法。

【請求項６４】

請求項６３記載の方法において、前記形成された第五シロシビン誘導体が図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－７に示される化合物である方法。

【請求項６５】

請求項６１記載の方法において、式（Ｉ）の前記第四シロシビン誘導体がアンモニアと反応してアミド基のメトキシカルボニル基を変換して式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体を

形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアミド基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがニトロ基である方法。

【請求項６６】

請求項６５記載の方法において、前記形成された第六シロシビン誘導体が図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－８に示される化合物である方法。

【請求項６７】

請求項６５記載の方法において、式（Ｉ）の前記第六シロシビン誘導体がニトロ基を還元するように反応してアミノ基および式（Ｉ）の第七シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアミド基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがニトロ基である方法。

【請求項６８】

請求項６７記載の方法において、前記形成された第七シロシビン誘導体が図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－９に示される化合物である方法。

【請求項６９】

請求項４０記載の方法において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基がアセトアミジル基であり、前記置換基含有化合物がハロゲン含有化合物Ｎハロスクシンイミドであり、前記反応性シロシビン誘導体および前記置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがハロゲン原子である方法。

【請求項７０】

請求項６９記載の方法において、ＮハロスクシンイミドがＮブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）であり、前記形成された第一シロシビン誘導体が図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－６に示される化合物である方法。

【請求項７１】

請求項６９記載の方法において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基がアセトアミジル基であり、前記置換基含有化合物がジメチルホルムアミドであり、前記反応性シロシビン誘導体および前記置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の中間体シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがメタノール基であり、前記中間体シロシビン誘導体が前記メタノール基を酸化するように更に反応して式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシ基である方法。

【請求項７２】

請求項７１記載の方法において、前記中間体シロシビン誘導体が図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－５に示される化合物であり、前記形成された第二シロシビン誘導体が図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－７に示される化合物である方法。

【請求項７３】

請求項７１記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された第二シロシビン誘導体がアルコールと反応してカルボキシ基をエステル化し、エステルおよび式（Ｉ）の第三シロシビン誘導体を形成し、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシルエステルである方法。

【請求項７４】

請求項７３記載の方法において、前記形成された第三シロシビン誘導体が図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－８に示される化合物である方法。

【請求項７５】

請求項７３記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された第三シロシビン誘導体がニ

トロ基含有化合物と反応して式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体を形成し、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の１つがアセトアミジル基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の少なくとも１つがカルボキシルエステルで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の少なくとも１つがニトロ基である方法。

【請求項７６】

請求項７５記載の方法において、前記形成された第四シロシビン誘導体が図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－９に示される化合物である方法。

【請求項７７】

請求項７５記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された第四シロシビン誘導体がニトロ基を還元する反応でアミノ基および式（Ｉ）の第五シロシビン誘導体を形成し、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の１つがアセトアミジル基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の少なくとも１つがカルボキシルエステルで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の少なくとも１つがアミノ基である方法。

【請求項７８】

請求項７７記載の方法において、前記形成された第五シロシビン誘導体が図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－１０に示される化合物である方法。

【請求項７９】

請求項７７記載の方法において、式（Ｉ）の前記形成された第五シロシビン誘導体がアンモニアと反応してアミド基および式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体を形成し、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の１つがアセトアミジル基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の少なくとも１つがカルボキシルエステルで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の少なくとも１つがアミド基である方法。

【請求項８０】

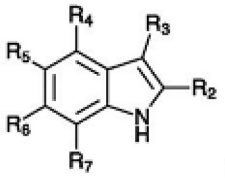
請求項７９記載の方法において、前記形成された第六シロシビン誘導体が図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－１１に示される化合物である方法。

【請求項８１】

多置換シロシビン誘導体を作製する方法であって、

以下の式：

【化４】



(LVII)

のシロシビン誘導体前駆体化合物（ここで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の少なくとも１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、非置換Ｒ$_2$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の各々が水素原子であり、Ｒ$_4$が前記置換基のいずれによっても置換されていない場合、Ｒ$_4$は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、Ｒ$_3$が水素原子または－ＣＨ$_2$－ＣＨＮＨ$_2$ＣＯＯＨまたは－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である）を、前記シロシビン誘導体前駆体化合物の酵素触媒変換を可能にする反応条件下で、シロシビン生合成酵素補体の触媒量に接触させ、請求項１の多置換シロシビン誘導体化合物を形成する工程を有するものである

方法。

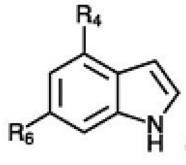
【請求項８２】

請求項８１記載の方法において、前記反応条件がインビトロ反応条件である方法。

【請求項８３】

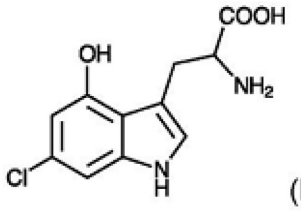
請求項８１記載の方法において、前記反応条件がインビボ反応条件である方法。
【請求項８４】
請求項８１または８３記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物および前記置換基含有化合物を、宿主細胞内で前記シロシビン生合成酵素補体に接触させ、前記宿主細胞が、操作可能に連結された構成要素として、
（ｉ）前記宿主細胞内の発現を制御する核酸配列、および
（ｉｉ）前記シロシビン生合成酵素補体をコード化する核酸配列を含むキメラ核酸配列を有し、前記宿主細胞が、前記シロシビン生合成酵素補体を発現させ、前記多置換シロシビン誘導体化合物を生成するように成長するものである方法。
【請求項８５】
請求項８４記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：
（ｆ）配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、および配列番号４８、
（ｇ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｈ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｉ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｊ）配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、および配列番号４９に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（f）配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、および配列番号４９に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化された少なくとも１つの酵素を有するものである方法。
【請求項８６】
請求項８５記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：
（ａ）配列番号１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有するものであり、式（ＬＶＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3が水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}がカルボキシル基である方法。
【請求項８７】

請求項８６記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：
【化５】



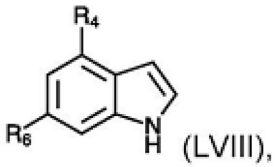
(LVIII),

の化合物（ここで、Ｒ４がヒドロキシ基、Ｒ６が塩素原子）であり、形成された前記第一多置換シロシビン誘導体化合物が以下の式（ＬＶ）：
【化６】



(LV).

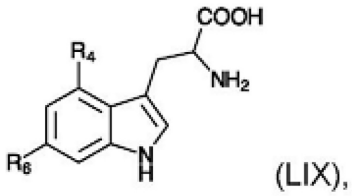
を有するものである方法。
【請求項８８】
請求項８５記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、Ｒ３－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２ＣＯＯＨ基からカルボキシル基を除去して式（Ｉ）（Ｒ３ａおよび Ｒ３ｂが各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するためのトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有し、前記トリプトファンデカルボキシラーゼが、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。
【請求項８９】
請求項８８記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：
【化７】



(LVIII),

の化合物（ここで、Ｒ４がフッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、Ｒ６がフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が以下の式（ＬＩＸ）：

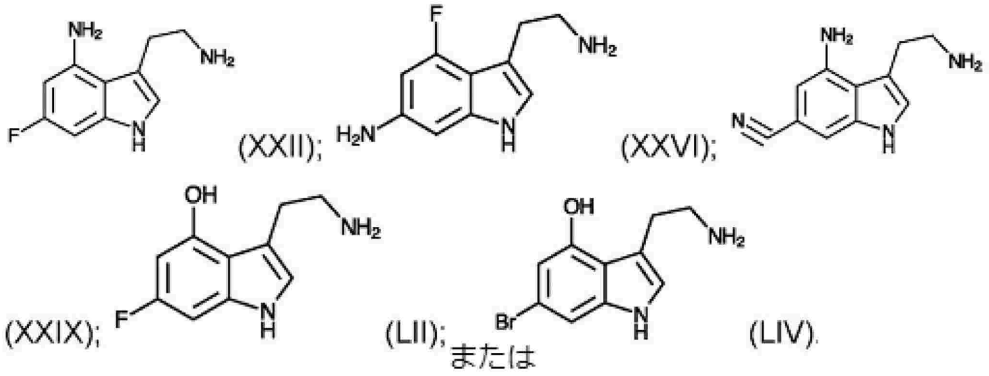
【化８】



(LIX),

（ここで、Ｒ４がフッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、Ｒ６がフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）を有しており、前記第二多置換シロシビン誘導体が以下の式（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＶＩ）、（ＸＸＩＸ）、（ＬＩＩ）、または（ＬＩＶ）：

【化９】



を有するものである方法。

【請求項９０】

請求項８８記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、式（Ｉ）（Ｒ３ａが水素原子で、Ｒ３ｂがアセチル基）の前記第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎアセチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

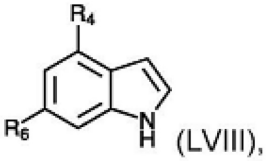
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項９１】

請求項９０記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：

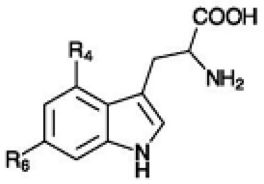
【化１０】



(LVIII),

の化合物（ここで、R_4がアセトアミジル基、フッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、R_6がフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が以下の式（ＬＩＸ）：

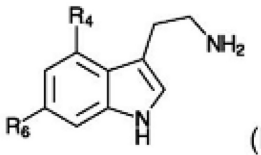
【化１１】



(LIX),

（ここで、R_4がアセトアミジル基、フッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、R_6がフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）を有しており、前記第二多置換シロシビン誘導体が以下の式（ＬＸ）：

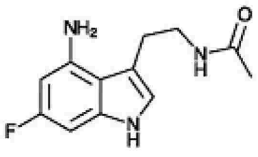
【化１２】



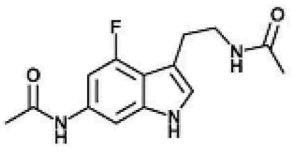
(LX),

を有しており、前記第三多置換シロシビン誘導体が以下の式（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＶ）、または（ＸＸＶＩＩＩ）：

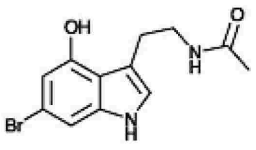
【化１３】



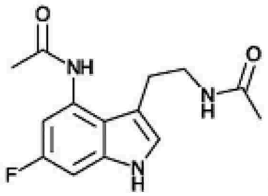
(IX);



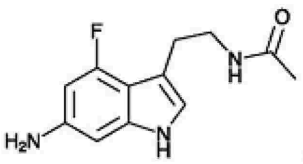
(X);



(XVIII);



(XXI);



(XXV);



または

(XXVIII)

を有するものである方法。

【請求項９２】

請求項８８記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々メチル基、またはR_{3a}が水素原子で、R_{3b}がメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎメチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

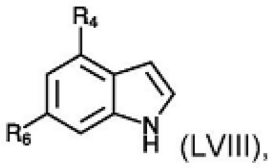
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

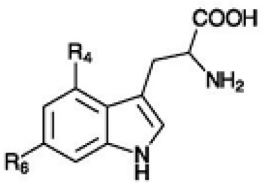
（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。
【請求項９３】
請求項９２記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：
【化１４】



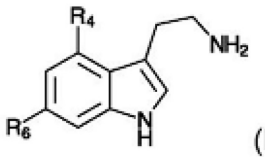
(LVIII),

の化合物（ここで、Ｒ４がアミノ基またはヒドロキシ基であり、Ｒ６が塩素原子、ニトリル基、または臭素原子）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が以下の式（ＬＩＸ）：
【化１５】



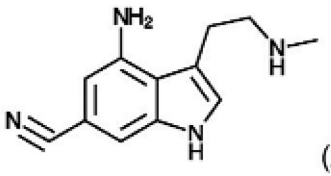
(LIX),

（ここで、Ｒ４がアミノ基またはヒドロキシ基であり、Ｒ６が塩素原子、ニトリル基、または臭素原子）を有しており、前記第二多置換シロシビン誘導体が以下の式（ＬＸ）：
【化１６】

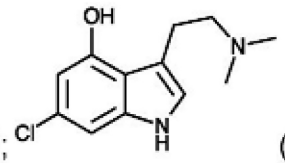


(LX),

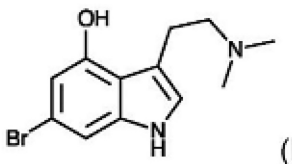
を有しており、前記第四多置換シロシビン誘導体が以下の式（ＸＸＶＩＩ）、（ＸＬ）、または（ＬＩＩＩ）：
【化１７】



(XXVII);



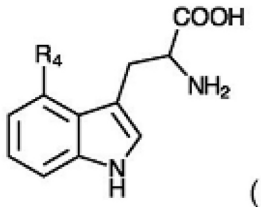
(XL); または



(LIII).

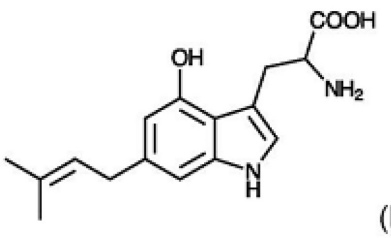
を有している方法。

【請求項９４】
請求項８８記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：
（ａ）配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、および配列番号２１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるプレニルトランスフェラーゼを更に有するものであり、式（ＬＶＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、R_3が－CH_2－$CHNH_2COOH$であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがプレニル基で、R_{3c}がハロゲン原子である方法。
【請求項９５】
請求項９４記載の方法において、 前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＩ）：
【化１８】



(LXI);

の化合物（R_4がヒドロキシ基）を有しており、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体が以下の式（Ｌ）：
【化１９】



(L).

を有するものである方法。
【請求項９６】
請求項９４記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、R_3－CH_2－$CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、前記トリプトファンデカルボキシラーゼが、以下：

（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

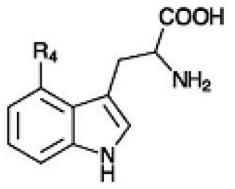
【請求項９７】

請求項９６記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々メチル基、またはR_{3a}が水素原子で、R_{3b}がメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎメチルトランスフェラーゼが、以下：
（ａ）配列番号１１および配列番号１３、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項９８】

請求項９７記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＩ）：

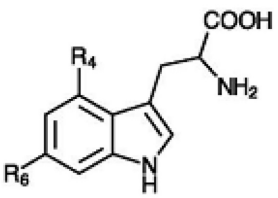
【化２０】



(LXI),

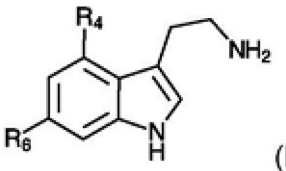
の化合物（ここで、R_4がプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＩＸ）：

【化２１】



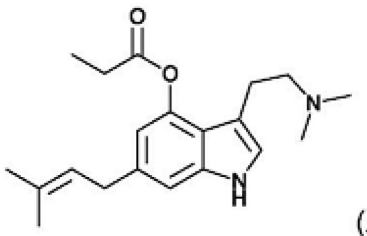
(LIX),

（ここで、Ｒ４がプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基、Ｒ６がプレニル基）を有しており、前記第二多置換シロシビン誘導体が以下の式：
【化２２】



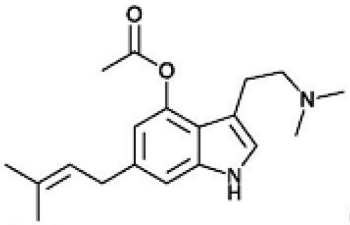
(LX),

（ここで、Ｒ４がプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基、Ｒ６がプレニル基）を有しており、前記第三多置換シロシビン誘導体が、以下の式（ＸＬＩ）または（ＸＬＩＩ）：
【化２３】



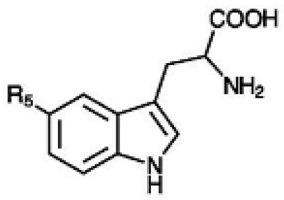
(XLI);

または



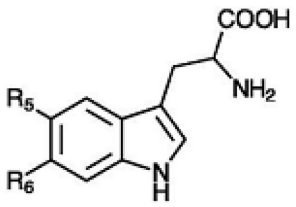
(XLII).

を有するものである方法。
【請求項９９】
請求項９４記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＩＩ）：
【化２４】



(LXII),

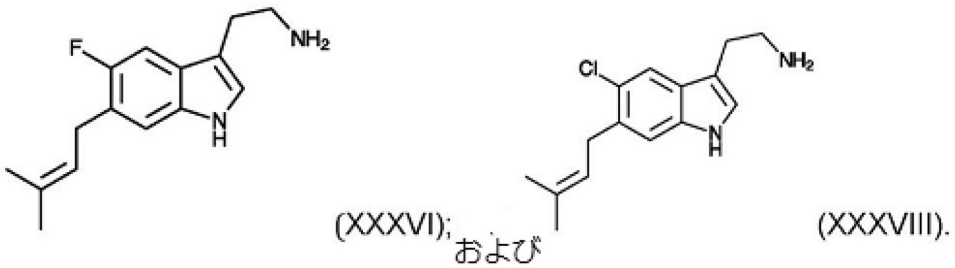
の化合物（ここで、Ｒ５が塩素またはフッ素原子）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：
【化２５】



(LXIII),

（ここで、Ｒ５が塩素またはフッ素原子、Ｒ６がプレニル基）を有しており、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体が以下の式（ＸＸＸＶＩ）または（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化２６】



(XXXVI); および (XXXVIII).

を有するものである方法。

【請求項１００】

請求項９６記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、式（Ｉ）（R_{3a}が水素原子で、R_{3b}がアセチル基）の前記第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎアセチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

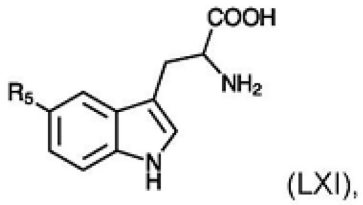
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１０１】

請求項１００記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＩＩ）：

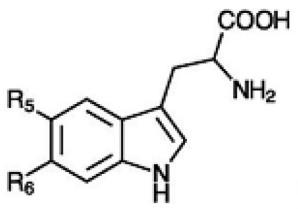
【化２７】



(LXI),

の化合物（ここで、R_5が塩素またはフッ素原子）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

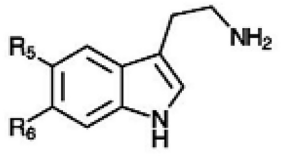
【化２８】



(LXIII),

（ここで、R_5が塩素またはフッ素原子、R_6がプレニル基）を有しており、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体が、以下の式（ＬＸＩＶ）：

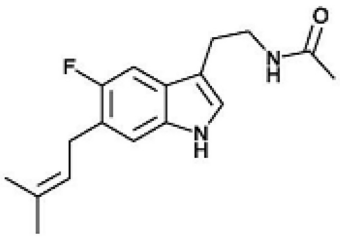
【化２９】



(LXIV),

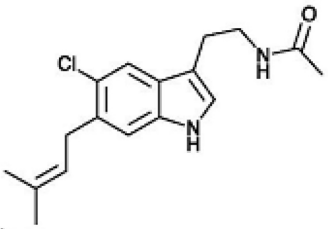
（ここで、R_5が塩素またはフッ素原子、R_6がプレニル基）を有しており、前記形成された第三多置換シロシビン誘導体が、以下の式（ＸＸＸＶ）または（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化３０】



(XXXV);

または



(XXXVII)

を有するものである方法。

【請求項１０２】

請求項８５記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：

（ａ）配列番号１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

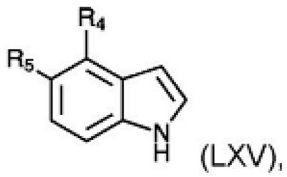
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有するものであり、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3が水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}がカルボキシル基である方法。

【請求項１０３】

請求項８５記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶ）：

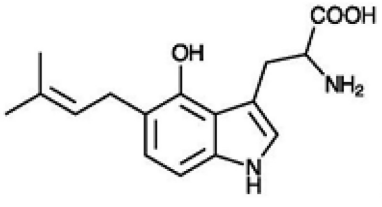
【化３１】



(LXV),

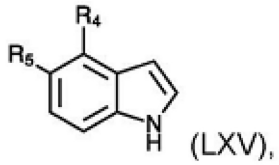
の化合物（ここで、R_4がヒドロキシ基、R_5がプレニル基）であり、前記形成された第

一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＩ）：
【化３２】



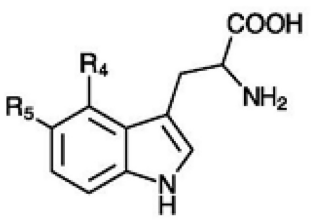
(LI).

を有するものである方法。
【請求項１０４】
請求項１０２記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、Ｒ３－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２ＣＯＯＨ基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（Ｒ３ａおよびＲ３ｂが各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、前記トリプトファンデカルボキシラーゼが、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。
【請求項１０５】
請求項１０４記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶ）：
【化３３】



(LXV),

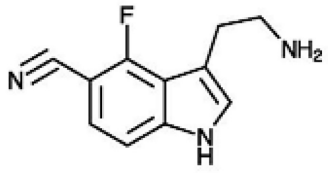
の化合物（ここで、Ｒ４がフッ素原子、Ｒ５がニトリル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＩＸ）：
【化３４】



(LXIX),

（ここで、Ｒ４がフッ素原子、Ｒ５がニトリル基）を有しており、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体が、以下の式（ＸＩＸ）：

【化３５】



(XIX).

を有するものである方法。

【請求項１０６】

請求項１０４記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、式（Ｉ）（R_{3a}が水素原子で、R_{3b}がアセチル基）の前記第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎアセチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

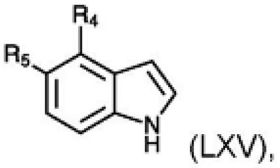
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１０７】

請求項１０６記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶ）：

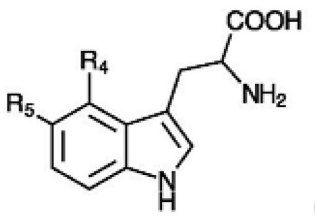
【化３６】



(LXV),

の化合物（ここで、R_4がフッ素原子、R_5がヒドロキシ基またはニトリル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＩＸ）：

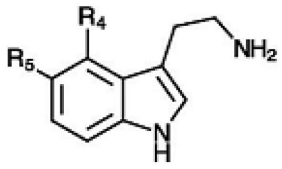
【化３７】



(LXIX),

（ここで、R_4がフッ素原子、R_5がヒドロキシ基またはニトリル基）を有しており、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体が、以下の式（ＬＸＸＩＩ）：

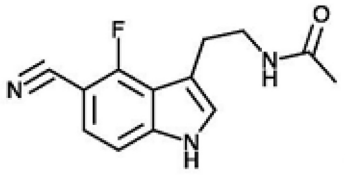
【化３８】



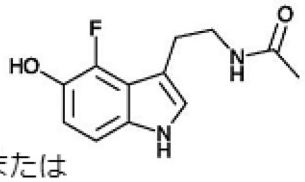
(LXXII),

（ここで、Ｒ４がフッ素原子、Ｒ５がヒドロキシ基またはニトリル基）を有しており、前記形成された第三多置換シロシビン誘導体が、以下の式（ＸＶＩＩ）または（ＸＸ）：

【化３９】



(XVII); または



(XX)

を有するものである方法。

【請求項１０８】

請求項８５記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：

（ａ）配列番号１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

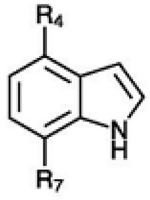
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有するものであり、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７のうちの２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、Ｒ３が水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、Ｒ３ｃがカルボキシル基である方法。

【請求項１０９】

請求項１０８記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩ）：

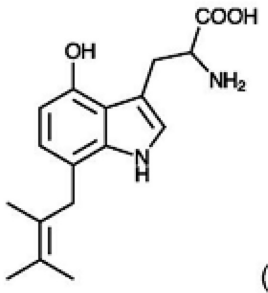
【化４０】



(LXVI)

の化合物（ここで、Ｒ４がヒドロキシ基、Ｒ７がプレニル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＬＩＸ）：

【化４１】



(XLIX).

を有するものである方法。

【請求項１１０】

請求項１０８記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、$R_3-CH_2-CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、前記トリプトファンデカルボキシラーゼが、以下：

（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

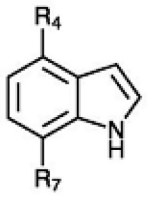
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１１１】

請求項１１０記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩ）：

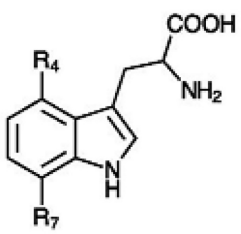
【化４２】



(LXVI),

の化合物（ここで、R_4がフッ素原子、R_7がニトリル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸ）：

【化４３】



(LXX),

（ここで、R_4がフッ素原子、R_7がニトリル基）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＸＩＶ）：

【化４４】



(XXIV).

を有するものである方法。

【請求項１１２】

請求項１１０記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、式（Ｉ）（R_{3a}が水素原子で、R_{3b}がアセチル基）の前記第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎアセチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

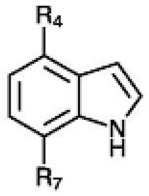
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１１３】

請求項１１２記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩ）：

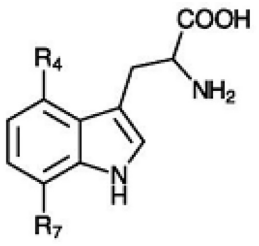
【化４５】



(LXVI),

の化合物（ここで、R_4がフッ素原子または塩素原子、R_7がプレニル基またはニトリル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸ）：

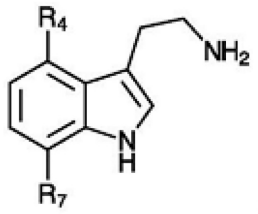
【化４６】



(LXX),

（ここで、Ｒ４がフッ素原子または塩素原子、Ｒ７がプレニル基またはニトリル基）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＩＩＩ）：

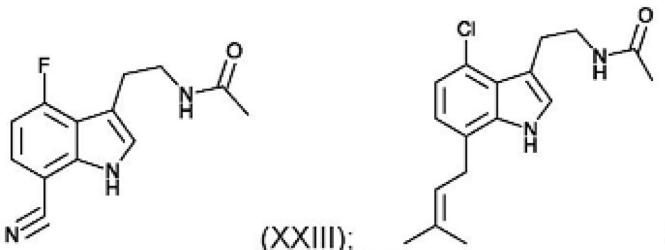
【化４７】



(LXXIII),

（ここで、Ｒ４がフッ素原子または塩素原子、Ｒ７がプレニル基またはニトリル基）を有し、前記形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸ）：

【化４８】



(XXIII); または (XXXIV).

を有するものである方法。

【請求項１１４】

請求項１１０記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、Ｒ３のＲ３アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（Ｒ３ａおよび Ｒ３ｂが各々メチル基、またはＲ３ａが水素原子で、Ｒ３ｂがメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎメチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

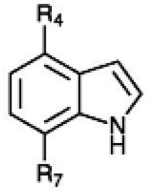
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

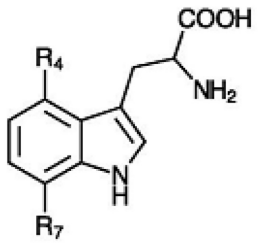
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１１５】
請求項１１４記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩ）：
【化４９】



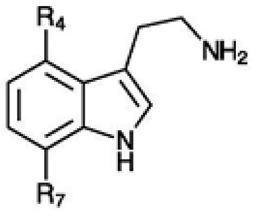
(LXVI),

の化合物（ここで、Ｒ４が塩素原子、Ｒ７がヒドロキシ基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸ）：
【化５０】



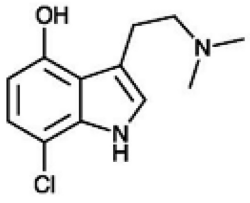
(LXX),

（ここで、Ｒ４がヒドロキシ基、Ｒ７が塩素原子）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＩＩＩ）：
【化５１】



(LXXIII),

（ここで、Ｒ４がヒドロキシ基、Ｒ７が塩素原子）を有し、前記形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＸＸＩＸ）：
【化５２】

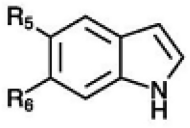


(XXXIX).

を有するものである方法。
【請求項１１６】
請求項８５記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：
（ａ）配列番号１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

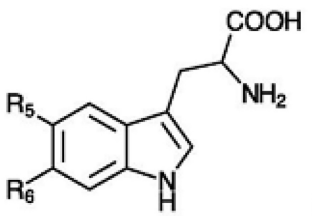
（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有するものであり、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3が水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}がカルボキシル基であり、前記シロシビン生合成酵素補体が、前記第一多置換シロシビン誘導体化合物の$R_3-CH_2-CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、前記トリプトファンデカルボキシラーゼが、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１１７】
請求項１１６記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：
【化５３】



(LXVII),

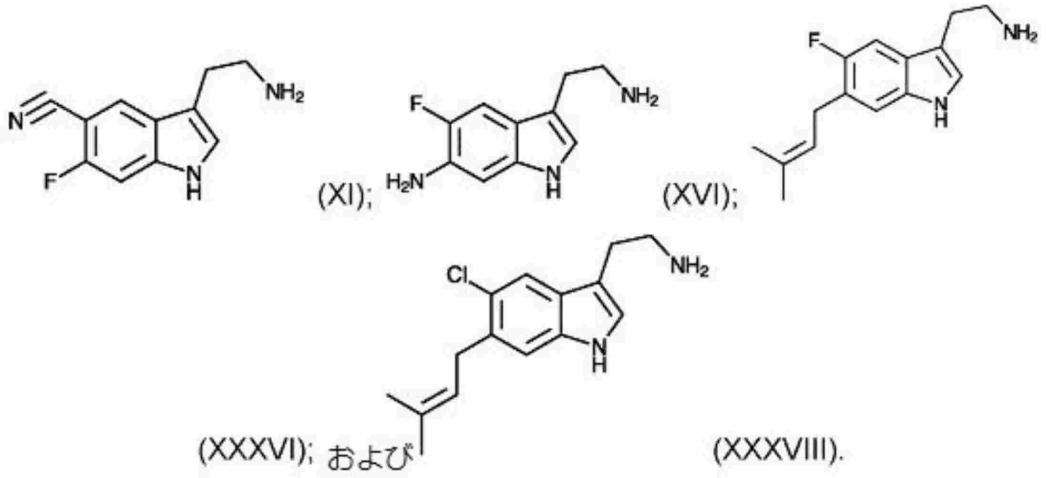
の化合物（ここで、R_5がフッ素原子、塩素原子、またはニトリル基、R_6がフッ素原子、アミノ基、またはプレニル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：
【化５４】



(LXIII),

（ここで、R_5がフッ素原子、塩素原子、またはニトリル基、R_6がフッ素原子、アミノ基、またはプレニル基）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＩ）、（ＸＶＩ）、（ＸＸＸＶＩ）、または（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化５５】



を有するものである方法。

【請求項１１８】

請求項１１６記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、式（Ｉ）（R_{3a}が水素原子で、R_{3b}がアセチル基）の前記第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎアセチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

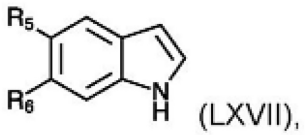
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１１９】

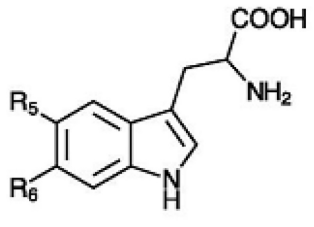
請求項１１８記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：

【化５６】



の化合物（ここで、R_5がフッ素原子または塩素原子、R_6がアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

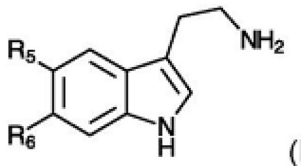
【化５７】



(LXIII),

（ここで、R_5がフッ素原子または塩素原子、R_6がアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＩＶ）：

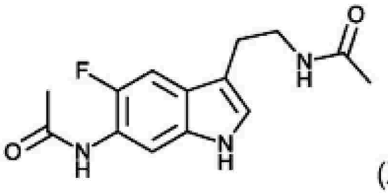
【化５８】



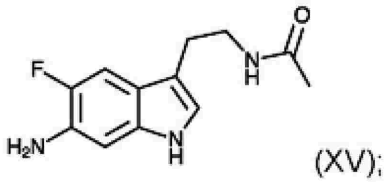
(LXXIV),

（ここで、R_5がフッ素原子または塩素原子、R_6がアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）を有し、前記形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、（ＸＸＸＶ）、または（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化５９】



(XIV);



(XV);



(XXXV);

または



(XXXVII).

を有するものである方法。

【請求項１２０】

請求項１１６記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々メチル基、またはR_{3a}が水素原子で、R_{3b}がメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎメチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

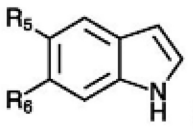
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

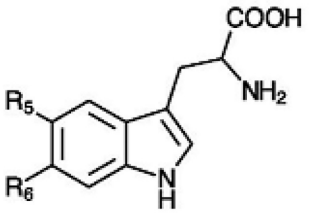
（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。
【請求項１２１】
請求項１２０記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：
【化６０】



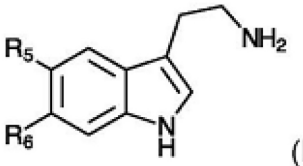
(LXVII),

の化合物（ここで、Ｒ５が塩素原子、Ｒ６がプレニル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：
【化６１】



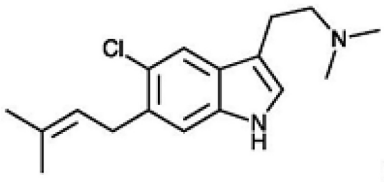
(LXIII),

（ここで、Ｒ５が塩素原子、Ｒ６がプレニル基）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＩＶ）：
【化６２】



(LXXIV),

（ここで、Ｒ５が塩素原子、Ｒ６がプレニル基）を有し、前記形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＬＩＶ）：
【化６３】

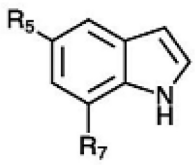


(XLIV).

を有するものである方法。
【請求項１２２】
請求項８５記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：
（ａ）配列番号１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列

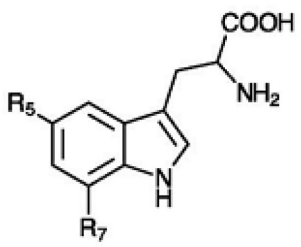
、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有するものであり、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3が水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}がカルボキシル基であり、前記シロシビン生合成酵素補体が、前記第一多置換シロシビン誘導体化合物の$R_3-CH_2-CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、前記トリプトファンデカルボキシラーゼが、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１２３】
請求項１２２記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩＩＩ）：
【化６４】



(LXVIII),

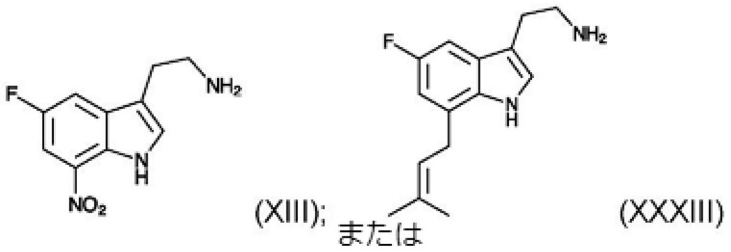
の化合物（ここで、R_5がフッ素原子、R_7がニトロ基またはプレニル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＩ）：
【化６５】



(LXXI),

（ここで、R_5がフッ素原子、R_7がニトロ基原子またはプレニル基）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＩＩＩ）または（ＸＸＸＩＩＩ）：

【化６６】



を有するものである方法。

【請求項１２４】

請求項１２２記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、式（Ｉ）（R_{3a}が水素原子で、R_{3b}がアセチル基）の前記第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有しており、前記Ｎアセチルトランスフェラーゼが、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

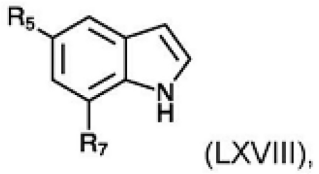
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されているものである方法。

【請求項１２５】

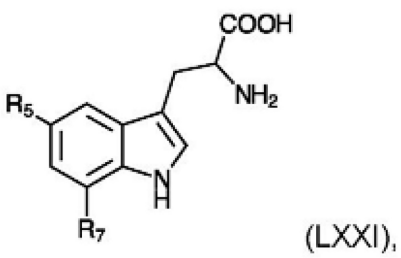
請求項１２４記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＶＩＩＩ）：

【化６７】

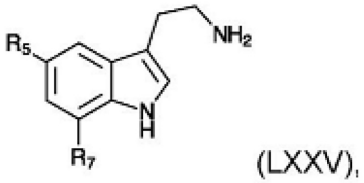


の化合物（ここで、R_5がフッ素原子、R_7がニトロ基またはプレニル基）であり、前記形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＩ）：

【化６８】

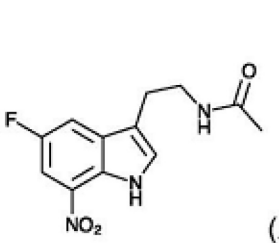


（ここで、R_5がフッ素原子、R_7がニトロ基原子またはプレニル基）を有し、前記形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＶ）：
【化６９】



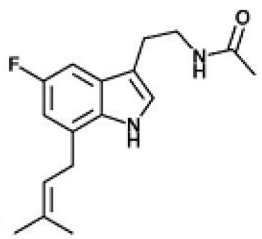
(LXXV),

（ここで、R_5がフッ素原子、R_7がニトロ基またはプレニル基）を有し、前記形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＸＩＩ）または（ＸＸＸＩＩ）：
【化７０】



(XII);

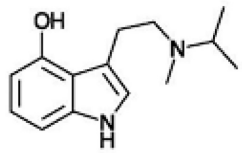
または



(XXXII)

を有するものである方法。
【請求項１２６】
請求項８５記載の方法において、前記シロシビン生合成酵素補体が、以下：
（ａ）配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、および配列番号２１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるプレニルトランスフェラーゼを有するものであり、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、R_3が水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}がカルボキシ基またはハロゲン原子である方法。
【請求項１２７】
請求項１２６記載の方法において、前記シロシビン誘導体前駆体化合物が、以下の式（ＬＸＸＶＩＩ）：

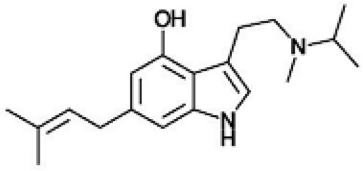
【化７１】



(LXXVII),

を有し、前記第一多置換シロシビン誘導体化合物が、以下の式（ＬＸＸＶＩ）：

【化７２】



(LXXVI).

を有するものである方法。

【請求項１２８】

請求項８１～１２７のいずれか一項記載の方法において、前記宿主細胞および／または宿主細胞培地から前記多置換シロシビン誘導体化合物を単離する工程を更に有するものである方法。

【請求項１２９】

請求項８１～１２８のいずれか一項記載の方法において、前記宿主細胞が微生物である方法。

【請求項１３０】

請求項８１～１２８のいずれか一項記載の方法において、前記宿主細胞が細菌細胞または酵母細胞である方法。

【請求項１３１】

請求項８１～１２８のいずれか一項記載の方法において、前記宿主細胞が大腸菌またはサッカロマイセス・セレビシエである方法。

【請求項１３２】

請求項１記載の化合物の使用であって、

医薬品製剤または娯楽用薬物製剤の製造におけるものである

使用

【請求項１３３】

請求項１３２記載の化合物の使用において、製造は賦形剤、希釈剤、または担体を用いて前記化合物を調剤する工程を有するものである使用。

【請求項１３４】

請求項１記載の化合物の使用であって、

医薬品製剤または娯楽用薬物製剤として、賦形剤、希釈剤、または担体と共に行われるものである

使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【０００１】

本出願は、２０２１年２月１２日出願の米国仮出願第６３／１４９，００１号および２０２１年９月２４日出願の米国仮出願第６３／２４７，８８１号の恩恵を主張するものであり、特許出願第６３／１４９，００１号および６３／２４７，８８１号は、その全体が参照として本明細書に援用されるものである。

【技術分野】

【０００２】

本明細書開示の組成物および方法は、シロシビンとして知られる化合物に関している。更に、本明細書開示の組成物および方法は、特に、複数の置換基を有するシロシビン誘導体に関している。

【背景技術】

【０００３】

以下の節は、本開示の背景として提供されるものである。しかし、本明細書で考察される内容は、従来技術または当業者の知識の一部であることを認めるものではない。

【０００４】

生体細胞における生化学経路は、一次代謝の一部として、または二次代謝の一部として分類可能である。細胞の一次代謝の一部である経路は、エネルギー生成のための異化作用、または細胞の基礎構造生成のための同化作用に関係するものである。一方、二次代謝は、明白な同化または異化機能を有することなく、細胞によって生成されるものである。二次代謝は、治療用化合物を含む多くの面で有益であることが以前から認識されている。

【０００５】

シロシビンは、例えば、分類学上において菌界中の担子菌門に分類可能なある種のキノコ類が天然に生成する二次代謝物である。シロシビンを生成可能なキノコの種には、サイロサイバー・アズレッセンス、サイロサイバー・セミランサタ、サイロサイバー・セルビカ、サイロサイバー・メキシカーナ、サイロサイバー・シアネセンスなどのシビレタケ属に属する種が含まれる。シロシビンへの関心は、業界において十分確立されたものである。従って、例えば、シロシビンは向精神性化合物であり、それ故に娯楽用麻薬としても使用されるものである。更に、シロシビンは、神経障害における行動および神経画像研究の研究用ツールとして使用されており、精神的健康状態の治療における臨床的可能性としても評価されており（非特許文献１）、その中には末期癌患者が抱える不安の治療（非特許文献２）や治療抵抗性うつ病の症状の緩和（非特許文献３）などが含まれる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｄａｎｉｅｌ，　Ｊ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ｍｅｎｔａｌ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｃｌｉｎ／，　２０１７；７（１）：２４－２８

【非特許文献２】Ｇｒｏｂ，　Ｃ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ａｒｃｈ．　Ｇｅｎ．　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，　２０１１，　６８（１）　７１－７８

【非特許文献３】Ｃａｔｈａｒｔ－Ｈａｒｒｉｓ，　Ｒ．Ｌ．　ｅｔ　ａｌ．，　Ｌａｎｃｅｔ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，　２０１６，　３：６１９－６２７

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

シロシビンの毒性は低いものではあるが、「バッドトリップ」と総称的または個別的に呼ばれることのあるパニック発作、パラノイア、精神病的状態などを含む副作用が、シロシビンの娯楽目的ユーザーによってしばしば経験される。

【０００８】

従って、改善されたシロシビン化合物の必要性が当業界では求められている。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

以下の節は、更に詳細な説明を読者に紹介するものではあるが、本開示で請求されている主題を定義したり制限したりする意図を有するものではない。

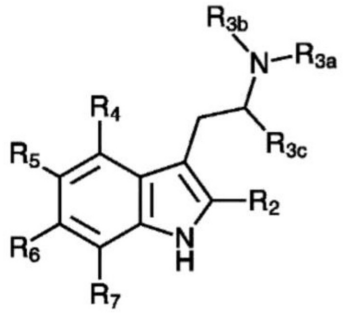
【００１０】

１つの態様において、本開示はシロシビンおよびその誘導体化合物に関する。

【００１１】

別の態様において、本開示は、シロシビン誘導体化合物および斯かる化合物の製造および使用方法に関する。

【００１２】
別の態様において、本開示は、多置換シロシビン誘導体化合物に関する。
【００１３】
従って、１つの態様において、本開示は、少なくとも１つの実施形態において、本明細書記載の教示に従い、以下の式：
【化１】



(I)

（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）を有する化合物またはその塩を提供するものである。
【００１４】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちのすくなくとも３つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから選択される置換基であってもよい。
【００１５】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちのすくなくとも３つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも３つから選択される置換基であってもよい。
【００１６】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4が置換基によって置換されていない場合、R_4は水素原子であってもよい。
【００１７】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4およびR_5は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_2、R_6、およびR_7は水素原子であってもよい。

【００１８】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4およびR_5は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_4およびR_5のうち少なくとも１つはプレニル基または水素原子であってもよく、R_2、R_6、およびR_7は水素原子であってもよい。
【００１９】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4およびR_6は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_2、R_4、およびR_7は水素原子であってもよい。
【００２０】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4およびR_6は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_4およびR_6のうち少なくとも１つはプレニル基または水素原子であってもよく、R_2、R_4、およびR_7は水素原子であってもよい。
【００２１】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4およびR_7は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_2、R_5、およびR_6は水素原子であってもよい。
【００２２】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4およびR_7は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_4およびR_7のうち少なくとも１つはプレニル基または水素原子であってもよく、R_2、R_5、およびR_6は水素原子であってもよい。
【００２３】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5およびR_6は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_2、R_4、およびR_7は水素原子であってもよい。
【００２４】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5およびR_7は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_5およびR_6のうち少なくとも１つはプレニル基または水素原子であってもよく、R_2、R_4、およびR_6は水素原子であってもよい。
【００２５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5およびR_7は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_2、R_4、およびR_6は水素原子であってもよい。

【００２６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5およびR_7は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_5およびR_7のうち少なくとも１つはプレニル基または水素原子であってもよく、R_2、R_4、およびR_6は水素原子であってもよい。

【００２７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_6およびR_7は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_2、R_4、およびR_5は水素原子であってもよい。

【００２８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_6およびR_7は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択されてもよく、R_6およびR_7のうち少なくとも１つはプレニル基または水素原子であってもよく、R_2、R_4、およびR_5は水素原子であってもよい。

【００２９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、その場合、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、第一置換基は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択され、第一置換基と第二置換基は異なる基である。

【００３０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基は水素原子で、第二置換基は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択される。

【００３１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2が水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基はプレニル基で、第二置換基は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択される。

【００３２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、R_4、

R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基はニトリル基で、第二置換基は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、および（ｖｉｉｉ）プレニル基から選択される。

【００３３】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）プレニル基、および（ｉｉｉ）ニトリル基から選択され、第二置換基は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基から選択される。

【００３４】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基は水素原子で、第二置換基は（ｉ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｉｉ）ニトリル基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）ヒドロキシ基、および（ｖ）プレニル基から選択される。

【００３５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基はプレニル基で、第二置換基は（ｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｉｉ）ハロゲン、および（ｉｉｉ）ヒドロキシ基から選択され、その場合、R_2は水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つは置換されていてもよい。

【００３６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基はハロゲン原子で、第二置換基はプレニル基である。

【００３７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_2は水素であってもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つだけが置換されており、その場合、第一置換基はニトリル基で、第二置換基はアミノ基またはＮ置換アミノ基である。

【００３８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5はカルボキシル基またはアセチル基であってもよく、R_7はアミノ基、ニトリル基、ヒドロキシ基、またはハロゲンであってもよい。

【００３９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5はアセトアミジル基であってもよく、R_7はアルデヒド基、カルボキシル基、またはカルボキシエステルであってもよい。

【００４０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5はアセトアミジル基であってもよく、R_6はアミノ基、ニトロ基、またはハロゲンであり、R_7がアルデヒド基、カルボキシル基、またはカルボキシエステルであってもよい。

【００４１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_5はカルボキシメチル基であってもよく、R_7はニトロ基、アミノ基、またはハロゲンであってもよい。

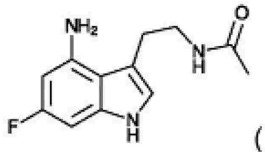
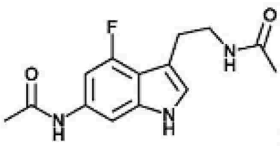
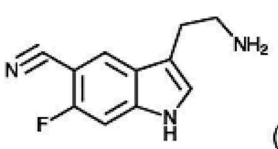
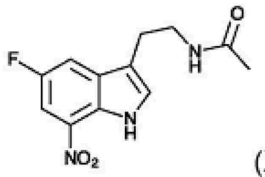
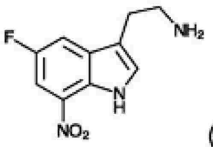
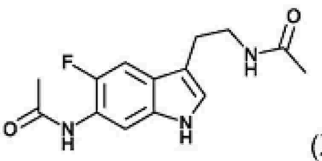
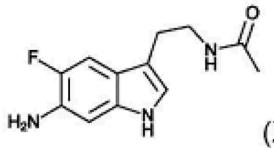
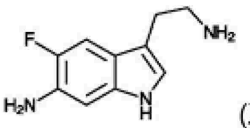
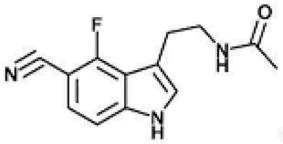
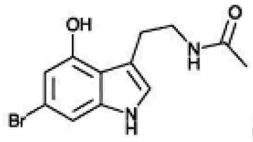
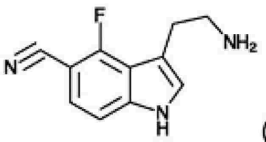
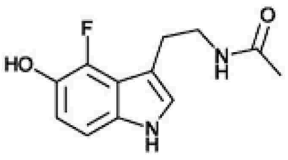
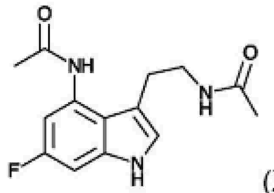
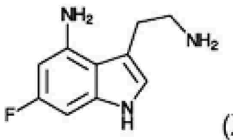
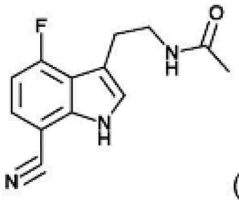
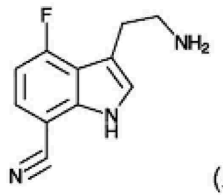
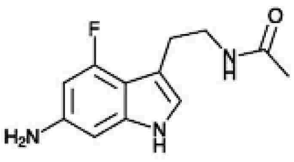
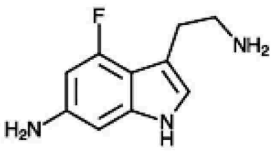
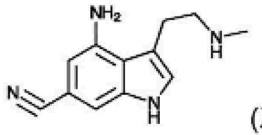
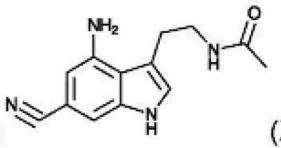
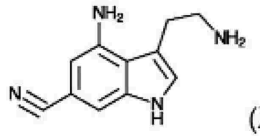
【００４２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、R_4はグリコシルオキシ基であってもよく、R_5はカルボキシメチル基またはアミド基であってもよく、R_7はニトロ基、アミノ基、またはハロゲンであってもよい。

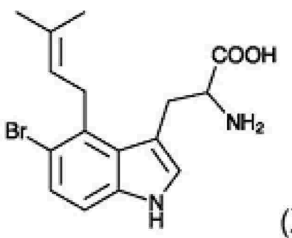
【００４３】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、化合物（Ｉ）は、化学式（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、（ＸＶＩ）、（ＸＶＩＩ）、（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＩＸ）、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、（ＸＸＩＶ）、（ＸＸＶ）、（ＸＸＶＩ）、（ＸＸＶＩＩ）、（ＸＸＶＩＩＩ）、（ＸＸＩＸ）、（ＸＸＸ）、（ＸＸＸＩ）、（ＸＸＸＩＩ）、（ＸＸＸＩＩＩ）、（ＸＸＸＩＶ）、（ＸＸＸＶ）、（ＸＸＸＶＩ）、（ＸＸＸＶＩＩ）、（ＸＸＸＶＩＩＩ）、（ＸＸＸＩＸ）、（ＸＬ）、（ＸＬＩ）、（ＸＬＩＩ）、（ＸＬＩＩＩ）、（ＸＬＩＶ）、（ＸＬＶ）、（ＸＬＶＩ）、（ＸＬＶＩＩ）、（ＸＬＶＩＩＩ）、（ＸＬＩＸ）、（Ｌ）、（ＬＩ）、（ＬＩＩ）、（ＬＩＩＩ）、（ＬＩＶ）、（ＬＶ）、または（ＬＸＸＶＩ）：

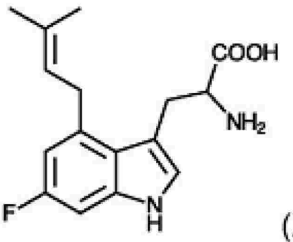
【化２－１】


(IX);

(X);

(XI);

(XII);

(XIII);

(XIV);

(XV);

(XVI);

(XVII);

(XVIII);

(XIX);

(XX);

(XXI);

(XXII);

(XXIII);

(XXIV);

(XXV);

(XXVI);

(XXVII);

(XXVIII);

(XXIX);

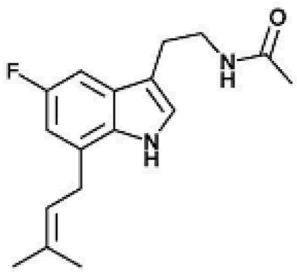
【化２－２】



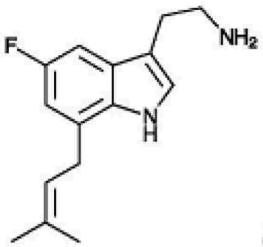
(XXX);



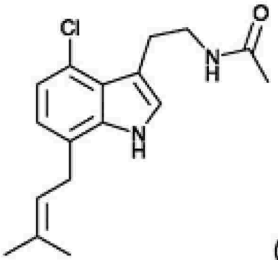
(XXXI);



(XXXII);



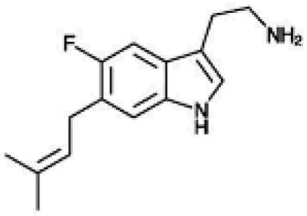
(XXXIII);



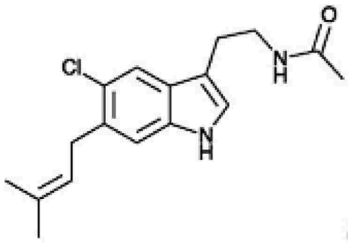
(XXXIV);



(XXXV);



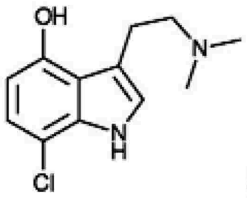
(XXXVI);



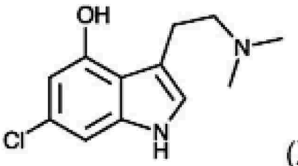
(XXXVII);



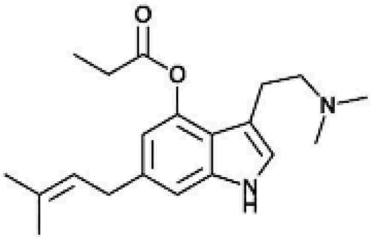
(XXXVIII);



(XXXIX);

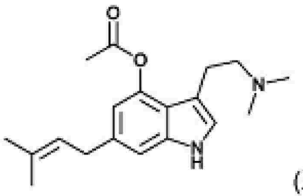
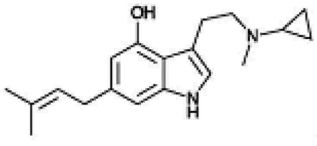
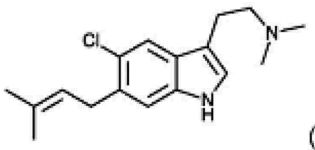
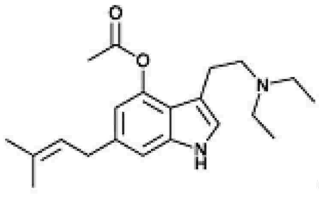
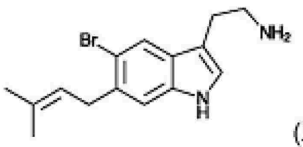
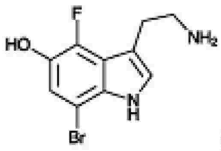
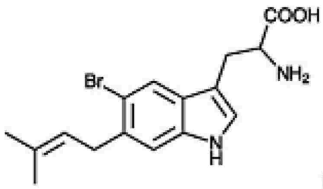
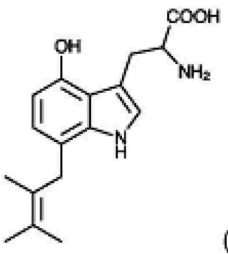
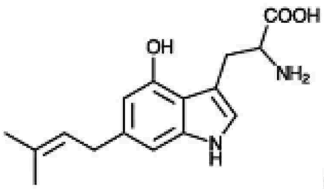
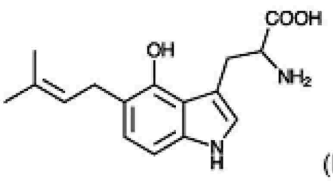
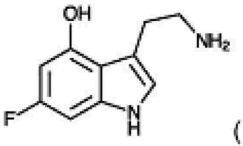
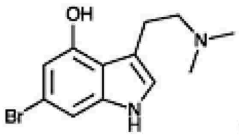
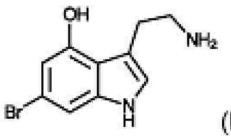
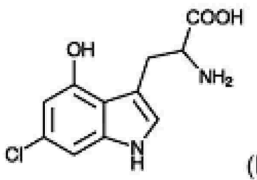
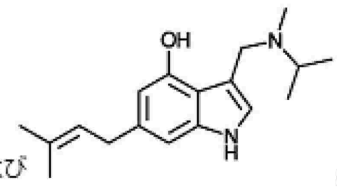


(XL);



(XLI);

【化２－３】


(XLII);

(XLIII);

(XLIV);

(XLV);

(XLVI);

(XLVII);

(XLVIII);

(XLIX);

(L);

(LI);

(LII);

(LIII);

(LIV);

(LV);および

(LXXVI).

。

の化合物から選択されてもよい。

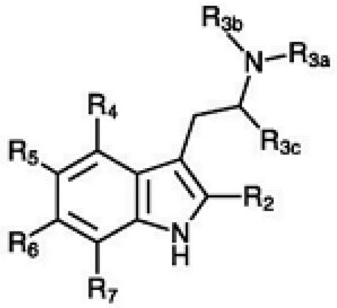
【００４４】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、化合物（Ｉ）は、図１３Ａ、図１３Ｂ、および図１３Ｃで示され、並びに１３Ａ－３、１３Ａ－４、１３Ａ－５、１３Ａ－６、１３Ａ－７、１３Ａ－８、１３Ａ－９、１３Ａ－１０、１３Ｂ－３、１３Ｂ－４、１３Ｂ－５、１３Ｂ－６、１３Ｂ－７、１３Ｂ－８、１３Ｂ－８、１３Ｃ－６、１３Ｃ－７、１３Ｃ－８、１３Ｃ－９、１３Ｃ－１０または１３Ｃ－１１として本明細書で表示される化合物の任意の１つである。

【００４５】

別の態様において、本開示は、シロシビン誘導体化合物を含有する医薬品製剤および娯楽用薬物製剤に関する。従って、本開示は、１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、以下の式（Ｉ）：

【化３】



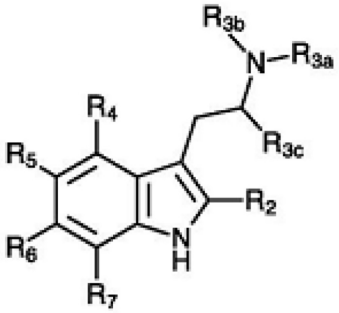
(I)

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）またはその塩の有効量を含有する医薬品製剤または娯楽用薬物製剤を、製薬上許容される賦形剤、希釈剤、または担体と共に提供するものである。

【００４６】

別の態様において、本開示は精神障害の治療方法に関する。従って、本開示は、１つの実施形態において、精神障害の治療方法、すなわち以下の式（Ｉ）：

【化４】



(I)

の化合（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であり、当該医薬品製剤は、被験者の精神障害を治療するための有効量が投与される）またはその塩を含

む医薬品製剤をそれを必要とする被験者に投与する工程を含む方法を更に提供するものである。

【００４７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、障害は５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体介在性障害または５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体介在性障害であってもよい。

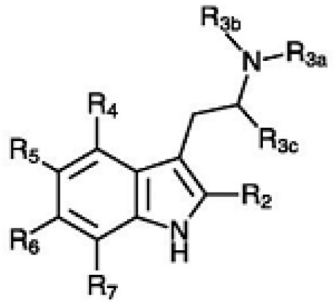
【００４８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、約０．００１ｍｇ～約５，０００ｍｇの用量が投与される。

【００４９】

別の態様において、本開示は、少なくとも１つの実施形態において、５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体介在性障害または５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体介在性障害を調整する方法であって、以下の式（Ｉ）：

【化５】



(I)

の化合物（ここで、Ｒ$_{２}$、Ｒ$_{４}$、Ｒ$_{５}$、Ｒ$_{６}$、またはＲ$_{７}$の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換Ｒ$_{２}$、Ｒ$_{５}$、Ｒ$_{６}$、またはＲ７の各々は水素原子であり、Ｒ$_{４}$が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、Ｒ$_{４}$は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、Ｒ$_{３ａ}$およびＲ$_{３ｂ}$は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、Ｒ$_{３ｃ}$は水素原子またはカルボキシル基である）またはその塩を５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体または５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体に接触させる工程を有する方法を提供する。

【００５０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、反応条件はインビトロ反応条件であってもよい。

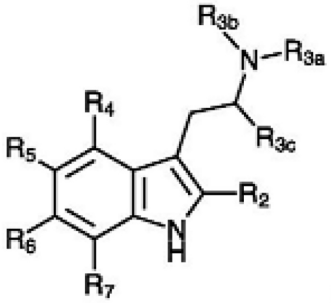
【００５１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、反応条件はインビボ反応条件であってもよい。

【００５２】

別の態様において、本開示は、多置換シロシビン誘導体化合物を作製する方法に関する。従って、本開示は、１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、以下の式（Ｉ）：

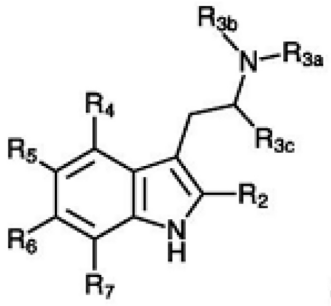
【化６】



(I)

のシロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）またはその塩を作製する方法を提供するものであり、当該方法は、以下の式（ＩＩ）：

【化７】



(II)

の反応性シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々が水素原子またはアルコール基であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、ヒドロキシ基、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}が、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}が水素原子またはカルボキシル基である）を置換基含有化合物と反応させる工程を有する方法であり、置換基含有化合物の置換基は、式（Ｉ）のシロシビン置換基またはその塩を形成するのに十分な反応条件下で、（ｉ）ハロゲン含有化合物、（ｉｉ）ヒドロキシ基含有化合物、（ｉｉｉ）ニトロ基含有化合物、（ｉｖ）グリコシルオキシ基含有化合物、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基含有化合物、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体含有化合物、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基含有化合物、（ｖｉｉｉ）プレニル基含有化合物、および（ｉｘ）ニトリル基含有化合物から選択される。

【００５３】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基はニトロ基であってもよく、置換基含有化合物はカルボン酸誘導体無水酢酸（Ac_2O）であってもよく、反応性シロシビン誘導体および置換基含有化合物は、フリーデル・クラフツアシル化反応により式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはニトロ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはアセチル基である。

【００５４】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第一シロシビン誘導体は図１３Ａおよび表示１３Ａ－３に示される化合物であってもよい。

【００５５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）の形成された第一シロシビン誘導体はアセチル基を酸化させる反応により式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つがニトロ基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つがカルボキシル基であってもよい。

【００５６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第二シロシビン誘導体は図１３Ａおよび表示１３Ａ－４に示される化合物であってもよい。

【００５７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）の形成された第二シロシビン誘導体はニトロ基を還元するように反応してアミノ基および第三シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはアミノ基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはカルボキシル基であってもよい。

【００５８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第三シロシビン誘導体は図１３Ａおよび表示１３Ａ－５に示される化合物であってもよい。

【００５９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）の形成された第三シロシビン誘導体は亜硝酸塩と反応してジアゾニウム塩中のアミノ基を変換して式（Ｉ）の中間シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはジアゾニウム基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはカルボキシル基であってもよい。

【００６０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された中間シロシビン誘導体は図１３Ａおよび表示１３Ａ－６に示される化合物であってもよい。

【００６１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）の形成された中間シロシビン誘導体はニトリル含有化合物と反応してジアゾニウム基を変換して式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはニトリル基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはカルボキシル基であってもよい。

【００６２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第四シロシビン誘導体は図１３Ａおよび表示１３Ａ－７に示される化合物であってもよい。

【００６３】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）の形成された中間シロシビン誘導体が水と反応してジアゾニウム基を変換して式（Ｉ）の第五シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはヒドロキシ基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはカルボキシル基

であってもよい。
【００６４】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第五シロシビン誘導体は図１３Ａおよび表示１３Ａ－８に示される化合物であってもよい。
【００６５】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）の形成された中間シロシビン誘導体はハロゲン含有化合物と反応してジアゾニウム基を変換して式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはハロゲン原子であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはカルボキシル基であってもよい。
【００６６】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第六シロシビン誘導体は図１３Ａおよび表示１３Ａ－９または１３Ａ－１０に示される化合物であってもよい。
【００６７】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基はメトキシカルボニル基であってもよく、置換基含有化合物はハロゲン含有化合物Ｎハロスクシンイミドであってもよく、反応性シロシビン誘導体および置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７の１つはメトキシカルボニル基であってもよく、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７の少なくとも１つはハロゲン原子であってもよい。
【００６８】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、ＮハロスクシンイミドはＮクロロスクシンイミドであってもよく、形成された第一シロシビン誘導体は図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－３に示される化合物であってもよい。
【００６９】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基はメトキシカルボニル基であってもよく、置換基含有化合物はニトロ含有化合物テトラフルオロホウ酸ニトロニウムであってもよく、反応性シロシビン誘導体および置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはメトキシカルボニル基であり、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはニトロ基である。
【００７０】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第二シロシビン誘導体は図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－４に示される化合物であってもよい。
【００７１】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体はアセチル化グリコシル化合物と反応して式（Ｉ）の第三シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはグリコシルオキシ基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはハロゲン原子であってもよい。
【００７２】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第三シロシビン誘導体は図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－５に示される化合物であってもよい。
【００７３】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体はアセチル化グリコシル化合物と反応して式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはメトキシカルボニル基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはグリコシルオキシ基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つは

ニトロ基である。
【００７４】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第四シロシビン誘導体は図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－６に示される化合物であってもよい。
【００７５】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第三シロシビン誘導体はアンモニアと反応してアミド基のメトキシカルボニル基を変換して式（Ｉ）の第五シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはアミド基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはハロゲン原子であってもよい。
【００７６】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第五シロシビン誘導体は図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－７に示される化合物であってもよい。
【００７７】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体はアンモニアと反応してアミド基のメトキシカルボニル基を変換して式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはアミド基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはグリコシルオキシ基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはニトロ基である。
【００７８】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第六シロシビン誘導体は図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－８に示される化合物であってもよい。
【００７９】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体はニトロ基を還元するように反応してアミノ基および式（Ｉ）の第七シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはアミド基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはグリコシルオキシ基であり、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはニトロ基であってもよい。
【００８０】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第七シロシビン誘導体は図１３Ｂおよび表示１３Ｂ－９に示される化合物であってもよい。
【００８１】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基はアセトアミジル基であってもよく、置換基含有化合物はハロゲン含有化合物Ｎハロスクシンイミドであってもよく、反応性シロシビン誘導体および置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つはアセトアミジル基であってもよく、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはハロゲン原子であってもよい。
【００８２】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、ＮハロスクシンイミドはＮブロモスクシンイミド（ＮＢＳ）であってもよく、その場合、形成された第一シロシビン誘導体は図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－６に示される化合物であってもよい。
【００８３】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（ＩＩ）の反応性シロシビン誘導体の置換基はアセトアミジル基であってもよく、置換基含有化合物はジメチルホルムアミドであってもよく、反応性シロシビン誘導体および置換基含有化合物が反応して式（Ｉ）の中間体シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、また

はR$_7$の１つはアセトアミジル基で、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$７の少なくとも１つはメタノール基であってもよく、その場合、中間体シロシビン誘導体はメタノール基を酸化するように更に反応して式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体を形成してもよく、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の１つはアセトアミジル基であってもよく、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはカルボキシ基であってもよい。

【００８４】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、中間体シロシビン誘導体は図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－５に示される化合物であってもよく、形成された第二シロシビン誘導体は図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－７に示される化合物であってもよい。

【００８５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体はアルコールと反応してカルボキシ基をエステル化し、エステルおよび式（Ｉ）の第三シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の１つはアセトアミジル基であってもよく、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはカルボキシルエステルであってもよい。

【００８６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第三シロシビン誘導体は図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－８に示される化合物であってもよい。

【００８７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第三シロシビン誘導体はニトロ基含有化合物と反応して式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の１つはアセトアミジル基であってもよく、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはカルボキシルエステルであってもよく、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはニトロ基である。

【００８８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第四シロシビン誘導体は図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－９に示される化合物であってもよい。

【００８９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された式（Ｉ）の第四シロシビン誘導体はニトロ基を還元する反応でアミノ基および式（Ｉ）の第五シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の１つはアセトアミジル基で、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはカルボキシルエステルで、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはアミノ基である。

【００９０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第五シロシビン誘導体は図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－１０に示される化合物であってもよい。

【００９１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）の形成された第五シロシビン誘導体はアンモニアと反応してアミド基および式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体を形成してもよく、その場合、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の１つはアセトアミジル基であってもよく、その場合、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはカルボキシルエステルであり、R$_2$、R$_4$、R$_5$、R$_6$、またはR$_7$の少なくとも１つはアミド基であってもよい。

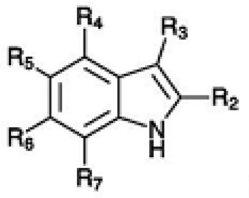
【００９２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、形成された第六シロシビン誘導体は図１３Ｃおよび表示１３Ｃ－１１に示される化合物であってもよい。

【００９３】

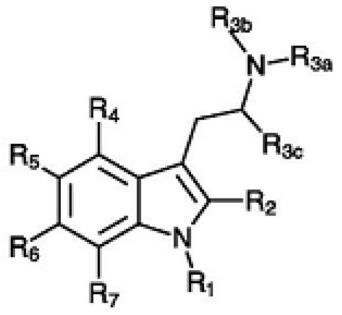
別の態様において、本開示は多置換シロシビン誘導体を形成する更なる方法に関する。従って、１つの態様において、本開示は、少なくとも１つの態様において、多置換シロシ

ビン誘導体の作製方法、すなわち、以下の式（ＬＶＩＩ）：
【化８】



(LVII)

のシロシビン誘導体前駆体化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、または７の各々が水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_3が水素原子または$-CH_2-CHNH_2COOH$または$-CH_2-CH_2NH_2$である）を、シロシビン誘導体前駆体化合物の酵素触媒変換を可能にする反応条件下で、シロシビン生合成酵素補体の触媒量に接触させ、以下の式（Ｉ）：
【化９】



(I)

（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々が水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}が、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}が水素原子またはカルボキシル基である）の多置換シロシビン誘導体化合物を形成する工程を有する方法を提供する。
【００９４】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、反応条件はインビトロ反応条件であってもよい。
【００９５】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、反応条件はインビボ反応条件であってもよい。
【００９６】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物および置換基含有化合物は、宿主細胞内でシロシビン生合成酵素補体に接触させてもよく、宿

主細胞は、操作可能に連結された構成要素として、
（ｉ）宿主細胞内の発現を制御する核酸配列、および
（ｉｉ）シロシビン生合成酵素補体をコード化する核酸配列を含むキメラ核酸配列を有していてもよく、宿主細胞は、シロシビン生合成酵素補体を発現させ、多置換シロシビン誘導体化合物を生成するように成長させてもよい。

【００９７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：
（ａ）配列番号１、配列番号３、配列番号５、配列番号７、配列番号９、配列番号１１、配列番号１３、配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、配列番号２１、配列番号２３、配列番号２５、および配列番号４８、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、および配列番号４９に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２、配列番号４、配列番号６、配列番号８、配列番号１０、配列番号１２、配列番号１４、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、配列番号２２、配列番号２４、配列番号２６、および配列番号４９に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化された少なくとも１つの酵素を有していてもよい。

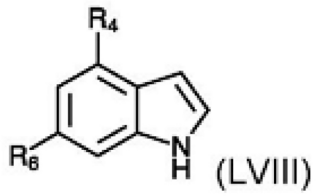
【００９８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：
（ａ）配列番号１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよく、その場合、式（ＬＶＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}はカルボキシル基である。

【００９９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：

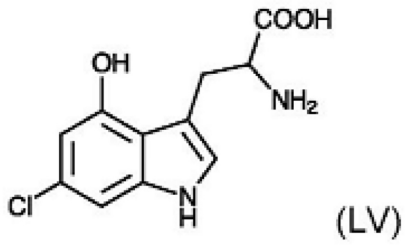
【化１０】



(LVIII)

の化合物（ここで、R_4がヒドロキシ基、R_6が塩素原子）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は以下の式（ＬＶ）：

【化１１】



(LV)

を有する。

【０１００】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3－CH_2－ＣＨＮH_2ＣＯＯＨ基からカルボキシル基を除去して式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}が各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するためのトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよく、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：

（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

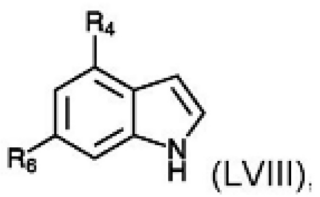
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１０１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：

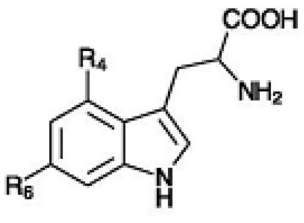
【化１２】



(LVIII),

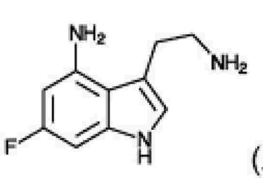
の化合物（ここで、R_4はフッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、R_6はフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）であってもよく、形成された第一多

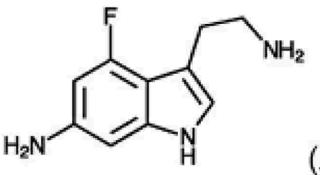
置換シロシビン誘導体化合物は以下の式（ＬＩＸ）：
【化１３】

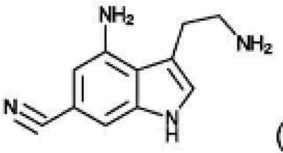


(LIX)

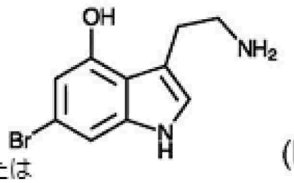
（ここで、Ｒ４はフッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、Ｒ６はフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）を有しており、第二多置換シロシビン誘導体は以下の式（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＶＩ）、（ＸＸＩＸ）、（ＬＩＩ）、または（ＬＩＶ）：
【化１４】



(XXII);


(XXVI);


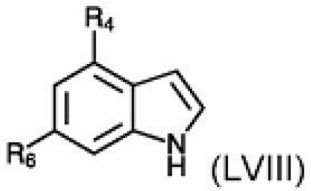
(XXIX);


(LII);
または


(LIV).

を有している。
【０１０２】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（Ｒ３ａは水素原子で、Ｒ３ｂはアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号９、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。
【０１０３】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：

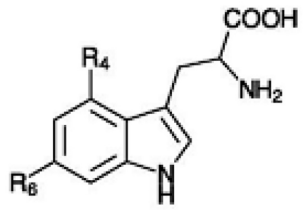
【化１５】



(LVIII)

の化合物（ここで、Ｒ４がアセトアミジル基、フッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、Ｒ６がフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＩＸ）：

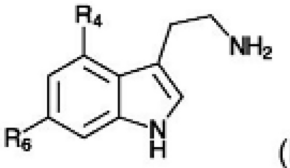
【化１６】



(LIX)

（ここで、Ｒ４はアセトアミジル基、フッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、Ｒ６はフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）を有しており、第二多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＸ）：

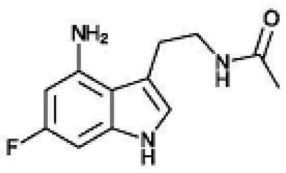
【化１７】



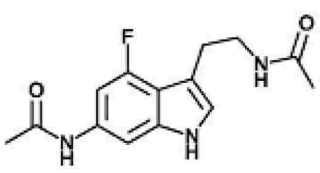
(LX).

を有しており、第三多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＶ）、または（ＸＸＶＩＩＩ）：

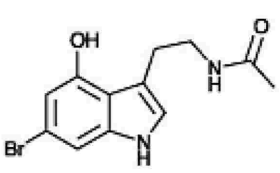
【化１８】



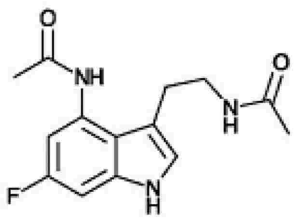
(IX);



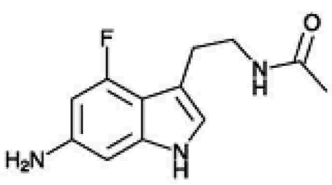
(X);



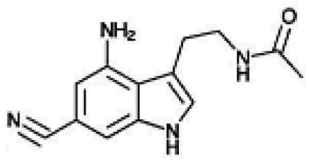
(XVIII);



(XXI);



(XXV);



または

(XXVIII).

を有している。

【０１０４】

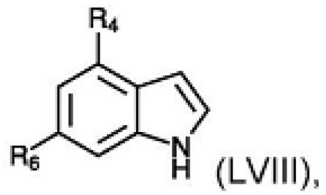
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、Ｒ３のＲ３アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（Ｒ３ａおよび Ｒ３ｂは各々メチル基、または

Ｒ３ａは水素原子で、Ｒ３ｂはメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号１１および配列番号１３、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１０５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＶＩＩＩ）：

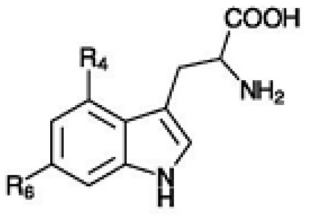
【化１９】



(LVIII),

の化合物（ここで、Ｒ４はアミノ基またはヒドロキシ基であり、Ｒ６は塩素原子、ニトリル基、または臭素原子）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は以下の式（ＬＩＸ）：

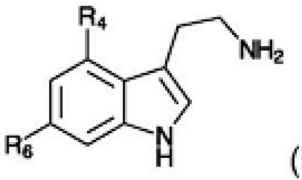
【化２０】



(LIX)

（ここで、Ｒ４はアミノ基またはヒドロキシ基であり、Ｒ６は塩素原子、ニトリル基、または臭素原子）を有しており、第二多置換シロシビン誘導体は以下の式（ＬＸ）：

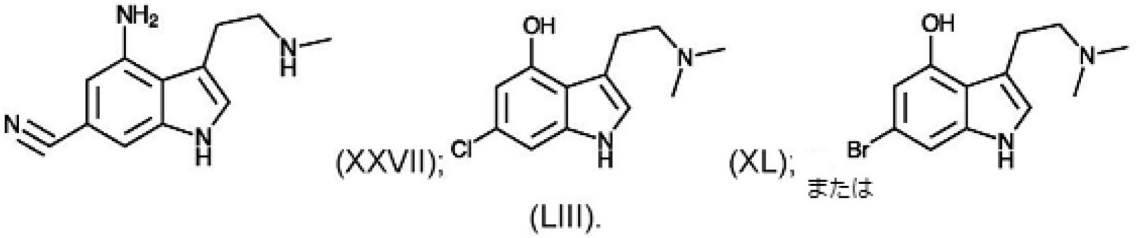
【化２１】



(LX)

を有しており、第四多置換シロシビン誘導体は以下の式（ＸＸＶＩＩ）、（ＸＬ）、または（ＬＩＩＩ）：

【化２２】



を有している。

【０１０６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、および配列番号２１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

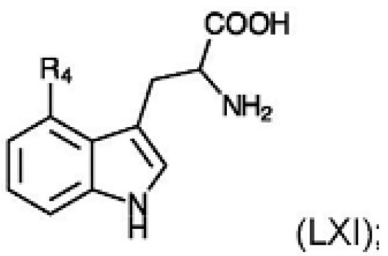
（ｆ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるプレニルトランスフェラーゼを有してもよく、式（ＬＶＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、R_3は－CH_2－$CHNH_2COOH$であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、その場合、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つはプレニル基で、R_{3c}はハロゲン原子である。

【０１０７】

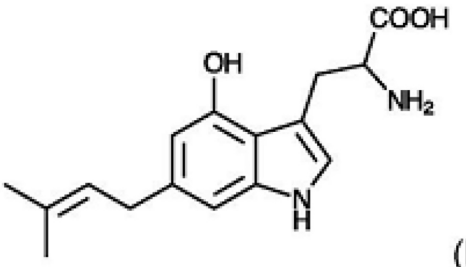
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＩ）：

【化２３】



の化合物（ここで、R_4はヒドロキシ基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体は、以下の式（Ｌ）：

【化２４】



(L).

を有する。

【０１０８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3－CH_2－$CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよく、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：

（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１０９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々メチル基、またはR_{3a}は水素原子で、R_{3b}はメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

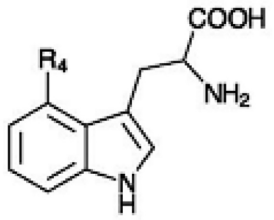
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１１０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＩ）：

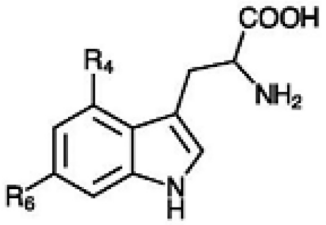
【化２５】



(LXI)

の化合物（ここで、Ｒ４はプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＩＸ）：

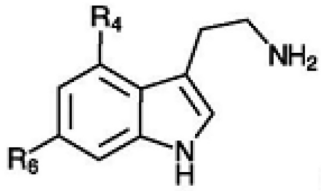
【化２６】



(LIX)

（ここで、Ｒ４はプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基、Ｒ６はプレニル基）を有しており、第二多置換シロシビン誘導体は、以下の式：

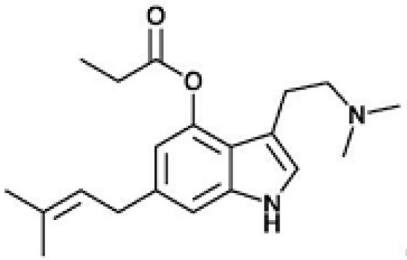
【化２７】



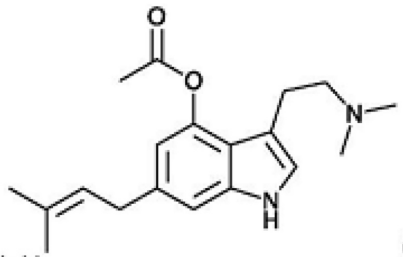
(LX)

（ここで、Ｒ４はプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基、Ｒ６はプレニル基）を有しており、第三多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＩ）または（ＸＬＩＩ）：

【化２８】



(XLI);



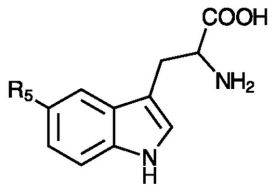
または (XLII)

を有している。

【０１１１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＩＩ）：

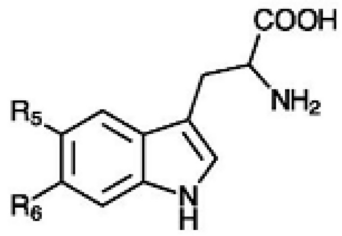
【化２９】



(LXII),

の化合物（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

【化３０】



(LXIII),

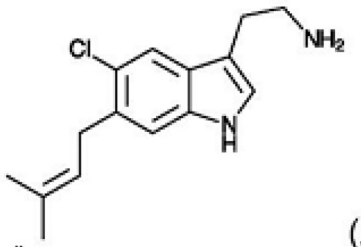
（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子、R_6がプレニル基）を有しており、形成された第二多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＶＩ）または（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化３１】



(XXXVI);

および



(XXXVIII).

を有している。

【０１１２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（R_{3a}は水素原子で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

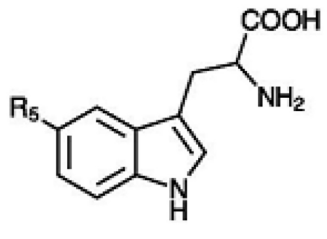
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１１３】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＩ）：

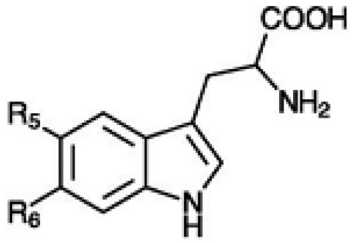
【化３２】



(LXI)

の化合物（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

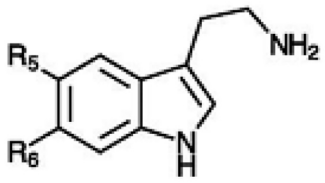
【化３３】



(LXIII),

（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子、R_6はプレニル基）を有しており、形成された第二多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＸＩＶ）：

【化３４】



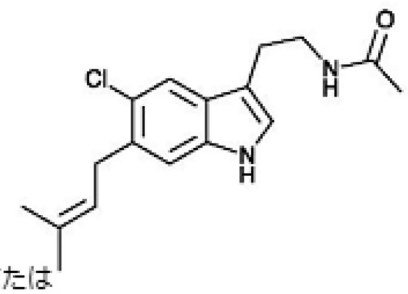
(LXIV)

（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子、R_6はプレニル基）を有しており、形成された第三多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＶ）または（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化３５】



(XXXV); または



(XXXVII)

を有している。

【０１１４】

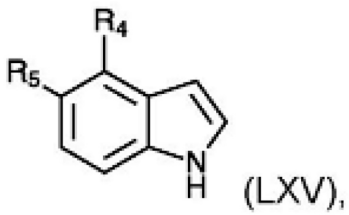
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよく、その場合、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}はカルボキシル基である。

【０１１５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶ）：

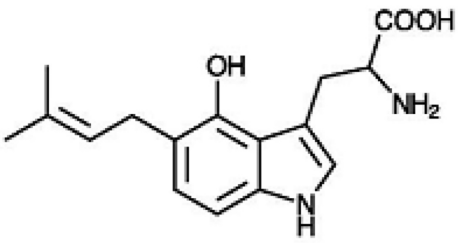
【化３６】



(LXV),

の化合物（ここで、R_4がヒドロキシ基、R_5がプレニル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＩ）：

【化３７】



(LI)

を有する。

【０１１６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3－CH_2－$CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよく、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：

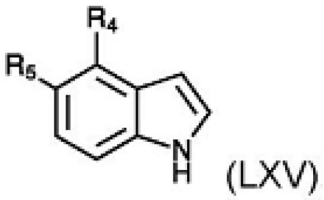
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸

配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１１７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶ）：

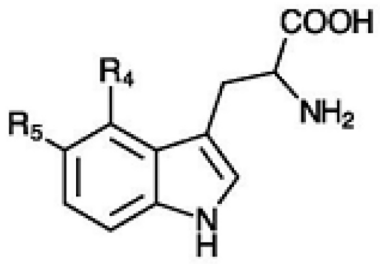
【化３８】



(LXV)

の化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はニトリル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＩＸ）：

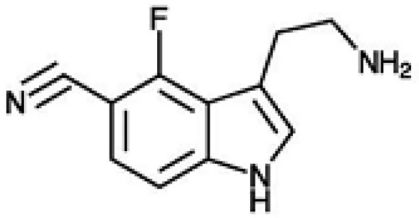
【化３９】



(LXIX),

（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はニトリル基）を有しており、形成された第二多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＩＸ）：

【化４０】



(XIX).

を有している。

【０１１８】

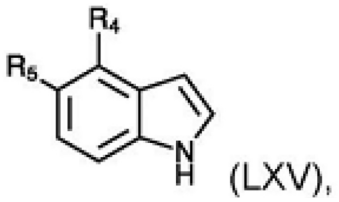
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（Ｒ３ａは水素原子で、Ｒ３ｂはアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１１９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶ）：

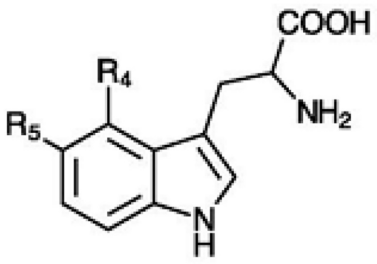
【化４１】



(LXV),

の化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はヒドロキシ基またはニトリル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＩＸ）：

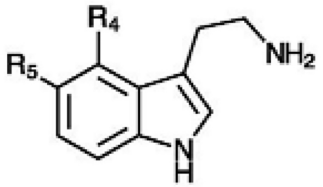
【化４２】



(LXIX),

（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はヒドロキシ基またはニトリル基）を有しており、形成された第二多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＸＸＩＩ）：

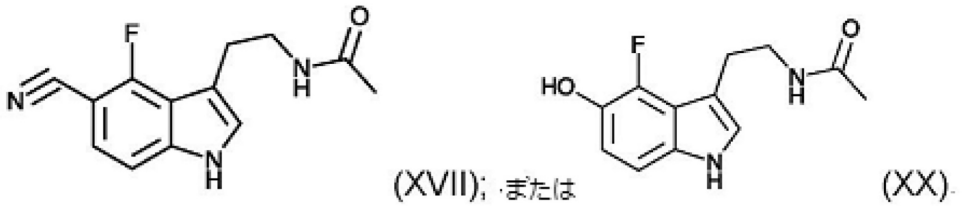
【化４３】



(LXXII),

（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はヒドロキシ基またはニトリル基）を有しており、形成された第三多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＶＩＩ）または（ＸＸ）：

【化４４】



(XVII); または (XX).

を有している。

【０１２０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

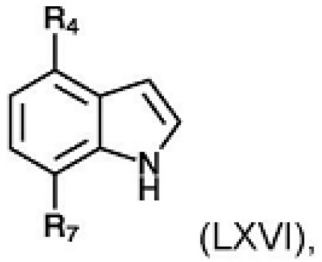
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよく、その場合、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}はカルボキシル基である。

【０１２１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：

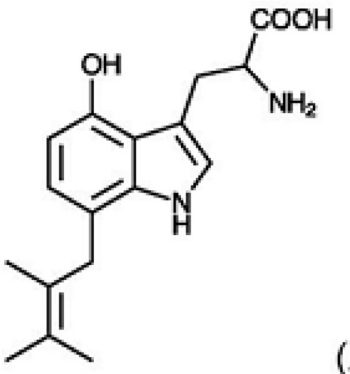
【化４５】



(LXVI),

の化合物（ここで、R_4はヒドロキシ基、R_7はプレニル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＬＩＸ）：

【化４６】



(XLIX).

を有する。

【０１２２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3－CH_2－$CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよく、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：

（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

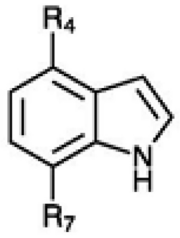
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１２３】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：

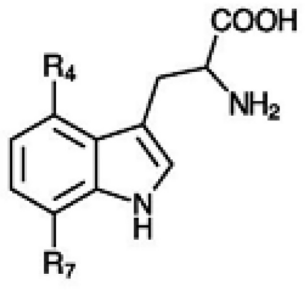
【化４７】



(LXVI),

の化合物（ここで、R_4はフッ素原子、R_7はニトリル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸ）：

【化４８】



(LXX),

（ここで、R_4はフッ素原子、R_7はニトリル基）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＸＩＶ）：

【化４９】



(XXIV)

を有する。

【０１２４】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（R_{3a}は水素原子で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

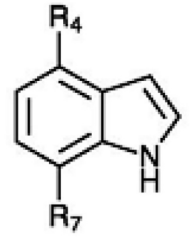
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１２５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：

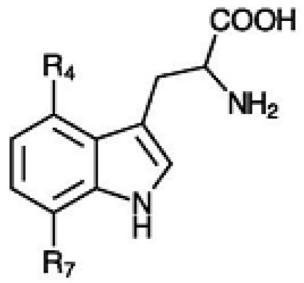
【化５０】



(LXVI),

の化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子または塩素原子、Ｒ７はプレニル基またはニトリル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸ）：

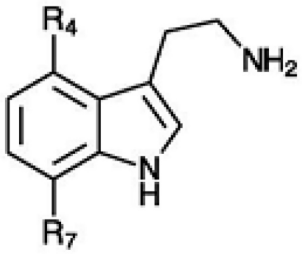
【化５１】



(LXX),

（ここで、Ｒ４はフッ素原子または塩素原子、Ｒ７はプレニル基またはニトリル基）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＩＩＩ）：

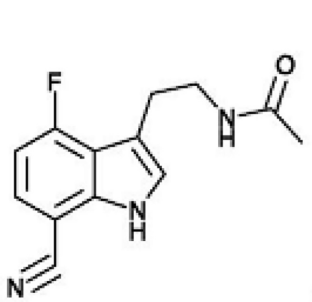
【化５２】



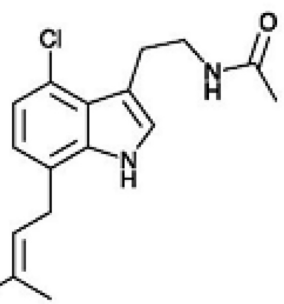
(LXXIII),

（ここで、Ｒ４はフッ素原子または塩素原子、Ｒ７はプレニル基またはニトリル基）を有し、形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸ）：

【化５３】



(XXIII);



(XXXIV)

または

を有する。

【０１２６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々メチル基、またはR_{3a}は水素原子で、R_{3b}はメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

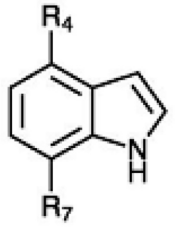
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１２７】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：

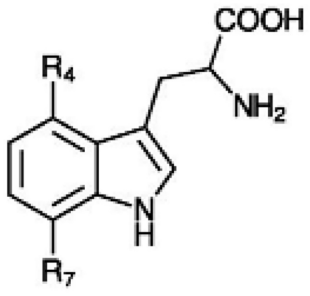
【化５４】



(LXVI),

の化合物（ここで、R_4は塩素原子、R_7はヒドロキシ基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸ）：

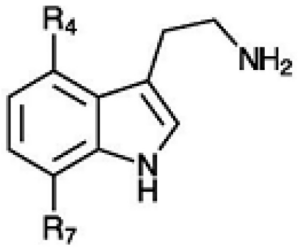
【化５５】



(LXX),

（ここで、R_4はヒドロキシ基、R_7は塩素原子）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＩＩＩ）：

【化５６】



(LXXIII),

（ここで、R_4はヒドロキシ基、R_7は塩素原子）を有し、形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＸＸＩＸ）：

【化５７】



(XXXIX).

を有する。

【０１２８】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよく、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_3はカルボキシル基であり、当該シロシビン生合成酵素補体は、第一多置換シロシビン誘導体化合物のR_3－CH_2－$CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：

（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

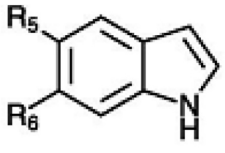
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１２９】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：

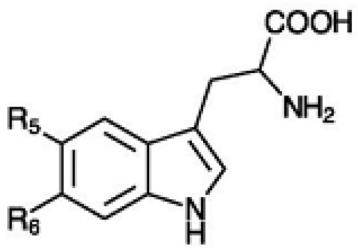
【化５８】



(LXVII),

の化合物（ここで、R_5はフッ素原子、塩素原子、またはニトリル基、R_6はフッ素原子、アミノ基、またはプレニル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

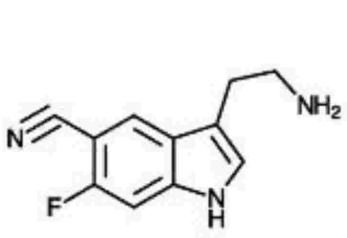
【化５９】



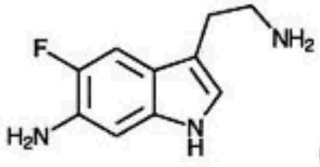
(LXIII),

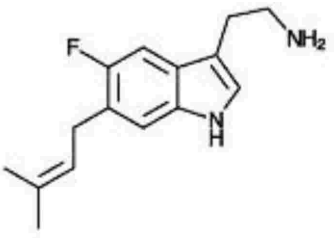
（ここで、R_5はフッ素原子、塩素原子、またはニトリル基、R_6はフッ素原子、アミノ基、またはプレニル基）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＩ）、（ＸＶＩ）、（ＸＸＸＶＩ）、または（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化６０】

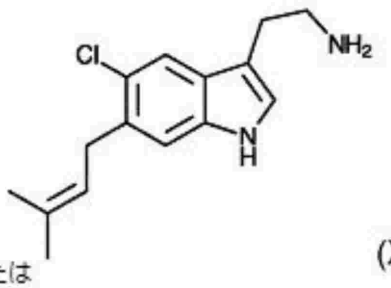


(XI);





(XVI);

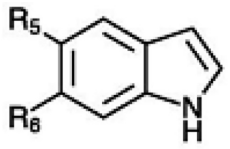


(XXXVI); または (XXXVIII)

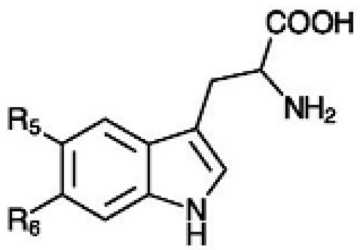
を有する。

【０１３０】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（R_{3a}は水素原子で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号９、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

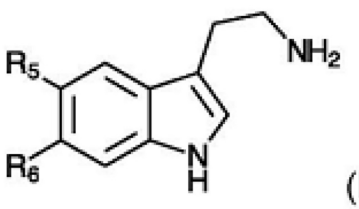
【０１３１】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：
【化６１】


(LXVII),

の化合物（ここで、R_5はフッ素原子または塩素原子、R_6はアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：
【化６２】


(LXIII),

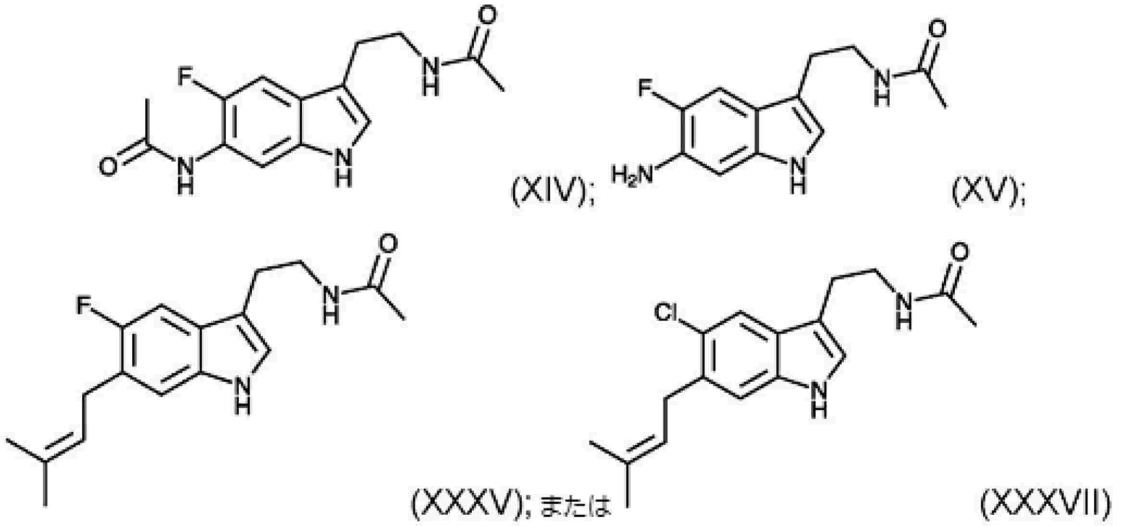
（ここで、R_5はフッ素原子または塩素原子、R_6はアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＩＶ）：
【化６３】


(LXXIV),

（ここで、R_5はフッ素原子または塩素原子、R_6はアミノ基、アセトアミジル基、また

はプレニル基）を有し、形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、（ＸＸＸＶ）、または（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化６４】



を有する。

【０１３２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々メチル基、またはR_{3a}は水素原子で、R_{3b}はメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

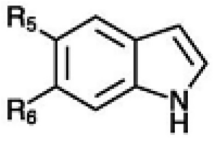
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１３３】

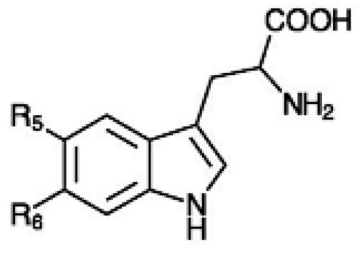
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：

【化６５】



の化合物（ここで、R_5は塩素原子、R_6はプレニル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

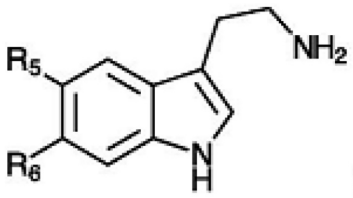
【化６６】



(LXIII),

（ここで、Ｒ５は塩素原子、Ｒ６はプレニル基）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＩＶ）：

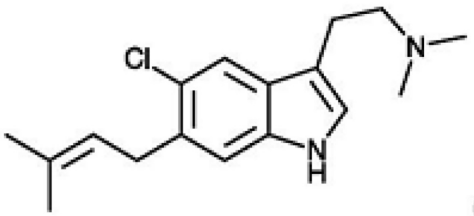
【化６７】



(LXXIV),

（ここで、Ｒ５は塩素原子、Ｒ６はプレニル基）を有し、形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＬＩＶ）：

【化６８】



(XLIV)

を有する。

【０１３４】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

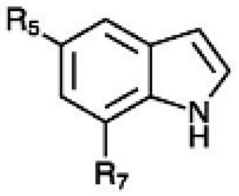
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有するものであり、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７のうちの２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、Ｒ３が水素原

子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}がカルボキシル基であり、当該シロシビン生合成酵素補体は、当該第一多置換シロシビン誘導体化合物の$R_3-CH_2-CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１３５】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩＩ）：

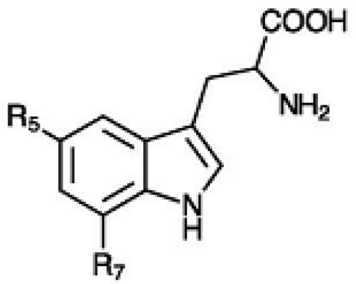
【化６９】



(LXVIII),

の化合物（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基またはプレニル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＩ）：

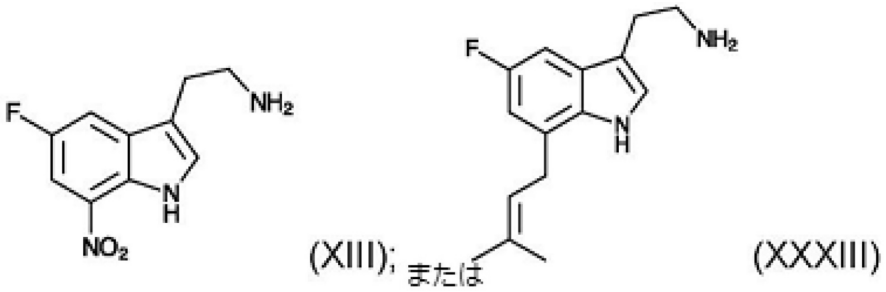
【化７０】



(LXXI),

（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基原子またはプレニル基）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＩＩＩ）または（ＸＸＸＩＩＩ）：

【化７１】



を有する。

【０１３６】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（R_{3a}は水素原子で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

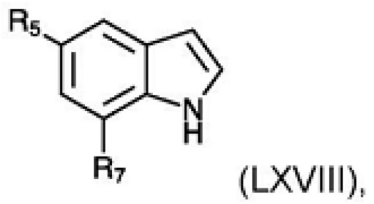
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０１３７】

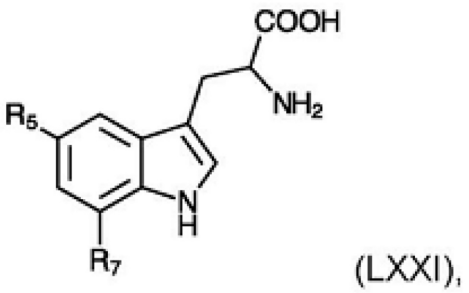
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩＩ）：

【化７２】

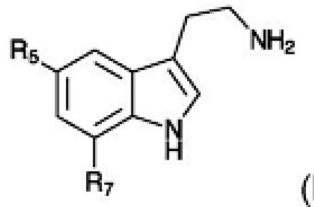


の化合物（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基またはプレニル基）であってもよく、形成された第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＩ）：

【化７３】

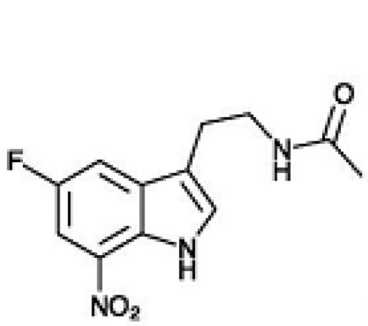


（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基原子またはプレニル基）を有し、形成された第二多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＶ）：
【化７４】



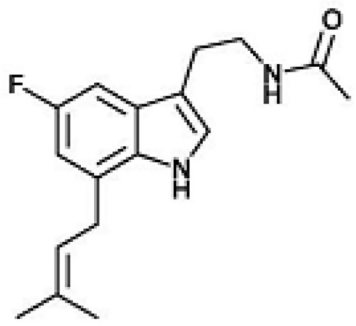
(LXXV),

（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基またはプレニル基）を有し、形成された第三多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＸＩＩ）または（ＸＸＸＩＩ）：
【化７５】



(XII);

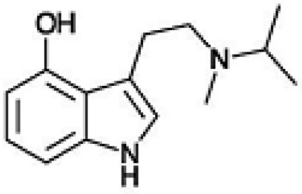
または



(XXXII)

を有する。
【０１３８】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：
（ａ）配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、および配列番号２１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるプレニルトランスフェラーゼを有してもよく、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、R_3は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}はカルボキシ基またはハロゲン原子である。
【０１３９】
１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＸＶＩＩ）：

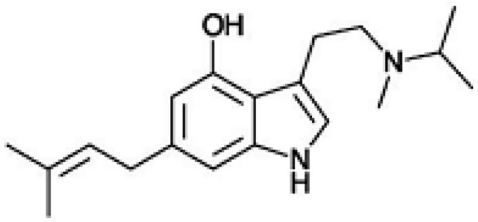
【化７６】



(LXXVII),

を有し、第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＸＸＶＩ）：

【化７７】



(LXXVI).

を有する。

【０１４０】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、本方法は、宿主細胞および／または宿主細胞培地から多置換シロシビン誘導体化合物を単離する工程を更に有すしてもよい。

【０１４１】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、宿主細胞は微生物であってもよい。

【０１４２】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、宿主細胞は細菌細胞または酵母細胞であってもよい。

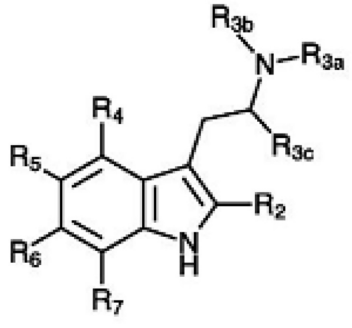
【０１４３】

１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、宿主細胞は大腸菌またはサッカロマイセス・セレビシエであってもよい。

【０１４４】

本開示は、別の態様の少なくとも１つの実施形態において、以下の式（Ｉ）：

【化７８】



(I),

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基で

あり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）またはその塩の使用を、医薬品製剤または娯楽用薬物製剤の製造において提供する。

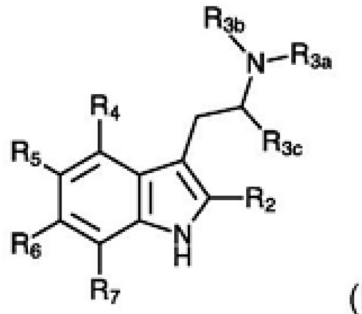
【０１４５】

少なくとも１つの実施形態において、上記製造は、賦形剤、希釈剤、または担体を用いて化合物を調剤する工程を有してもよい。

【０１４６】

本開示は、別の態様の少なくとも１つの実施形態において、以下の式（Ｉ）：

【化７９】



(I),

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）またはその塩の使用を、医薬品製剤または娯楽用薬物製剤として、賦形剤、希釈剤、または担体と共に提供する。

【０１４７】

他の特徴および長所は、以下の詳細な説明により明らかとなるであろう。しかし、本開示の精神および範囲内の種々の変更および修正が、当該詳細な説明によって当業者には明白となるであろうから、以下の詳細な説明は、本開示の好ましい実施を示すのと同時に、例示目的によってのみ与えられるものである。

【図面の簡単な説明】

【０１４８】

本開示は、以下に提供される節において、添付の図面との関係において例示的に記述されるものである。本明細書に提供される図面は、例示的な実施形態をより良く理解するために提供されるものであり、種々の実施形態の実施方法をより明確に示すものでもある。斯かる図面は、本開示を制限する意図を何ら有するものではない。

【０１４９】

【図１】図１は、シロシビンの化学構造を示す。

【図２】図２は、シロシビンおよびシロシビン誘導体の特定のプロトタイプ構造、すなわちインドールを示す。特定の炭素原子および窒素原子は、インドール構造内の位置を参照して言及されている（すなわち、N_1、C_2、C_3など）。適切な原子番号が示されている。

【図３Ａ－３Ｌ】図３Ａ、３Ｂ、３Ｃ、３Ｄ、３Ｅ、３Ｆ、３Ｇ、３Ｈ、３Ｉ、３Ｊ、３Ｋおよび３Ｌは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、２，５－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図３Ａ）、２，５－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビ

ン誘導体（図３Ｂ）、２，６－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図３Ｃ）、２，６－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図３Ｄ）、２，７－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図３Ｅ）、２，７－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図３Ｆ）、５，６－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図３Ｇ）、５，６－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図３Ｈ）、５，７－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図３Ｉ）、５，７－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図３Ｊ）、６，７－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図３Ｋ）、および６，７－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図３Ｌ）を示す。前述のＳ１およびＳ２の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択される。図３Ａ～３Ｌの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。

【図４Ａ－４Ｆ】図４Ａ、４Ｂ、４Ｃ、４Ｄ、４Ｅおよび４Ｆは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体（図４Ａ）、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体（図４Ｂ）、２，５，６－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図４Ｃ）、２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体（図４Ｄ）、２，５，６－トリ－Ｓ３，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図４Ｅ）、および２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体（図４Ｆ）を示す。前述のＳ１、Ｓ２、およびＳ３の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの３つから選択される。図４Ａ～４Ｆの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。 図４Ｇ、４Ｈ、および４Ｉは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体（図４Ｇ）、２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図４Ｈ）、および２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図４Ｉ）を示す。前述のＳ１およびＳ２の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択される。図４Ｇ～Ｉの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。

【図５Ａ－５Ｆ】図５Ａ、５Ｂ、５Ｃ、５Ｄ、５Ｅおよび５Ｆは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、２，５，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体（図５Ａ）、２，５，７－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体（図５Ｂ）、２，５，７－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図５Ｃ）、２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体（図５Ｄ）、２，５，７－トリ－Ｓ３，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図５Ｅ）、および２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体（図５Ｆ）を示す。前述のＳ１、Ｓ２、およびＳ３の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの３つから選択される。図５Ａ～５Ｆの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。 図５Ｇ、５Ｈ

、および５Ｉは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、２，５，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体（図５Ｇ）、２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図５Ｈ）、および２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図５Ｉ）を示す。前述のＳ１およびＳ２の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択される。図５Ａ～５Ｉの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。

【図６Ａ－６Ｆ】図６Ａ、６Ｂ、６Ｃ、６Ｄ、６Ｅおよび６Ｆは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、２，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体（図６Ａ）、２，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体（図６Ｂ）、２，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図６Ｃ）、２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体（図６Ｄ）、２，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図６Ｅ）、および２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体（図６Ｆ）を示す。前述のＳ１、Ｓ２、およびＳ３の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの３つから選択される。図６Ａ～６Ｆの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。 図６Ｇ、６Ｈ、および６Ｉは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、２，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体（図６Ｇ）、２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図６Ｈ）、および２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図６Ｉ）を示す。前述のＳ１およびＳ２の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択される。図６Ａ～６Ｆの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。

【図７Ａ－７Ｆ】図７Ａ、７Ｂ、７Ｃ、７Ｄ、７Ｅおよび７Ｆは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、５，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体（図７Ａ）、５，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体（図７Ｂ）、５，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図７Ｃ）、５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体（図７Ｄ）、５，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図７Ｅ）、および５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体（図７Ｆ）を示す。前述のＳ１、Ｓ２、およびＳ３の各々は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの３つから選択される。図７Ａ～７Ｆの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。 図７Ｇ、７Ｈ、および７Ｉは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、５，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体（図７Ｇ）、５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体（図７Ｈ）、および５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体（図７Ｉ）を示す。前述のＳ１およびＳ２の各々は、（ｉ）ハロ

ゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択される。図７Ａ～７Ｆの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。

【図８Ａ－８Ｇ】図８Ａ、８Ｂ、８Ｃ、８Ｄ、８Ｅ、８Ｆおよび８Ｇは、特定の例示的なシロシビン誘導体の化学構造を示しており、特に、Ｏ－アルキル化シロシビン誘導体、特に、４－Ｏ－メチル－５－クロロシロシビン誘導体（図８Ａ）、４－Ｏ－エチル－５－クロロシロシビン誘導体（図８Ｂ）、４－アセトキシ－５－クロロシロシビン誘導体（図８Ｃ）、４－プロピオニルオキシ－５－クロロシロシビン誘導体（図８Ｄ）、４－ヒドロキシ－５－クロロシロシビン誘導体（図８Ｅ）、４－ホスホ－５－クロロシロシビン誘導体（図８Ｆ）、および５－クロロシロシビン誘導体（図８Ｈ）を示している。図８Ａ～８Ｇの各々において、R_{3a}およびR_{3b}は、各々水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよく、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基であってもよい。

【図９】図９は、ニトロ化シロシビン誘導体を合成するための例示的化学反応、特に、硫酸の存在下で４－Ｏ－メチルシロシビン誘導体を硝酸と反応させ、４－Ｏ－メチル－５－ニトロシロシビン誘導体を形成する反応を示す。

【図１０】図１０は、グリコシル化シロシビン誘導体を合成するための例示的化学反応、特に、４－ヒドロキシシロシビン誘導体をグリコシル化合物と反応させて、４－グリコシルシロシビン誘導体を形成する反応を示す。

【図１１Ａ－１１Ｃ】図１１Ａ、１１Ｂおよび１１Ｃは、アミノ化シロシビン誘導体およびその結果としてのＮ置換体を合成するための特定の例示的化学反応、特に４－Ｏ－メチル－５－ニトロシロシビン誘導体を木炭上パラジウム触媒下で水素と反応させて、４－Ｏ－メチル－５－アミノシロシビン誘導体を形成する反応を示す。５の位置に形成されたアミノ基は、無水酢酸を用いてアシル化など種々の基で置換可能である。アミノ基は、アルデヒド（例えば、アセトアルデヒド）と共に濃縮し、その後中間体のイミンを水素化ホウ素で還元することによりアルキル化してもよい（図１１Ｂ）。図１１Ｃは、触媒下でH_2O_2および$NH_3 \cdot H_2O$を用いる、実施可能な直接アミノ化を示している。

【図１２Ａ－１２Ｄ】図１２Ａ、１２Ｂ、１２Ｃおよび１２Ｄは例示的な化学反応、特に、反応物質として４－ヒドロキシシロシビン誘導体を用いる４－ヒドロキシ－５－カルボキシルシロシビン誘導体の形成（図１２Ａ）、反応物質としてハロゲン化アリールシロシビン誘導体を用いる４－ヒドロキシ－７－カルボキシルシロシビン誘導体の形成（図１２Ｂ）、反応物質として保護されたシロシビン誘導体を用いるカルボキシル化保護シロシビン誘導体の形成（図１２Ｃ）、および反応物質としてカルボキシル化シロシビン誘導体を用いる、カルボキシル化シロシビン誘導体のナトリウム塩の形成（ａ）、ＯＨ置換カルボキシル基によるエステルの形成（ｂ）、またはＯＨ置換カルボキシル基によるアミドの形成（ｃ）を示す（図１２Ｄ）。

【図１３Ａ－１３Ｄ】図１３Ａ、１３Ｂ、１３Ｃおよび１３Ｄは、シロシビン誘導体を形成するための例示的化学反応を示している。図１３Ａは、最初に合成された７ニトロ化シロシビン誘導体を、C_5およびC_7原子に２つのタイプの基を有する他のシロシビン誘導体へ変換する工程を示しており、その場合、特に、C_5原子の基はケト基またはカルボキシル基であり、C_7原子は、ニトロ、アミン、ニトリル、ヒドロキシル、ヨウ素、またはフッ素である。図１３Ｂは、最初に合成された５カルボキシシロシビン誘導体を、C_5およびC_7原子に２つのタイプの基を有する他のＯ－４－グリコシル化シロシビン誘導体へ変換する工程を示しており、その場合、特に、C_5原子はエステルまたはアミドであり、C_7原子はニトロまたはアミンである。図１３Ｃは、最初に合成された５ニトロ化シロシビン誘導体から、C_5、C_6、およびC_7炭素原子に３つまでのタイプの基を含む５，６，７三置換シロシビン誘導体を形成する更なる例示的な化学変換を示している。C_5炭素

原子に結合する基はニトロ、アミノ、またはＮアセトアミド基であり、C_6炭素原子に結合する基はハロゲン化物、ニトロ基、またはアミノ基であり、C_7炭素原子に結合する基はホルミル、カルボキシ、またはアミド基である。図１３Ｄは、ヒドロキシシロシビン誘導体（図１３－Ｄ４）の調製を示しているが、それは次にプレニルトランスフェラーゼを用いて、インビトロまたはインビボにおいてプレニル化され、例えば、化合物１３－Ｄ４のC_6プレニル化誘導体が形成されてもよい。図１３Ａ～１３Ｄに示される特定の化合物が、１３Ａ－１、１３Ａ－２など（図１３Ａ）、１３Ｂ－１、１３Ｂ－２など（図１３Ｂ）、１３Ｃ－１、１３Ｃ－２など（図１３Ｃ）、１３Ｄ－１、１３Ｄ－２など（図１３Ｄ）と付されていることに注目されたい。

【図１４Ａ－１４Ｇ】図１４Ａ、１４Ｂ、１４Ｃ、１４Ｄ、１４Ｅ、１４Ｆおよび１４Ｇは、例示的な多置換シロシビン誘導体化合物を生化学的に作製するための特定の経路を示しており、特に、$S1_4$および$S2_6$置換基を有する例示的化合物（図１４Ａ）、$S1_4$および$S2_6$プレニル基を有する例示的化合物（図１４Ｂ）、$S1_5$および$S2_6$プレニル基を有する例示的化合物（図１４Ｃ）、$S1_4$および$S2_5$置換基を有する例示的化合物（図１４Ｄ）、$S1_4$および$S2_7$置換基を有する例示的化合物（図１４Ｅ）、$S1_5$および$S2_6$置換基を有する例示的化合物（図１４Ｆ）、および$S1_5$および$S2_7$置換基を有する例示的化合物（図１４Ｇ）を示している。図１４Ａ～１４Ｇの各例示的化合物に隣接して書かれているローマ数字は、本開示でそのように番号が付された例示的化合物を示している。

【図１５Ａ－１５Ｈ】図１５Ａ、１５Ｂ、１５Ｃ、１５Ｄ、１５Ｅ、１５Ｆ、１５Ｇおよび１５Ｈは、本明細書記載の化学式（ＩＸ）を有する例示的プレニル化シロシビン誘導体の効果を評価するための実験的アッセイで得られた種々のグラフを示しており、特に、化学式（ＩＸ）を有する多置換シロシビン誘導体用の細胞生存アッセイ（図１５Ａ）、５－HT_{2A}受容体における［^{3}Ｈ］ケタンセリン用の飽和結合アッセイ（図１５Ｂ）、正の制御（結合）として、サイロキシン用の競合アッセイ（パネルＡ）および負の制御（非結合）として、トリプトファン用の競合アッセイ（パネルＢ）（図１５Ｃ）、式ＩＸを有する多置換シロシビン誘導体化合物（「ＩＸ」と呼ぶ）用の競合アッセイ（図１５Ｄ、明瞭さを期し、異なる２つの軸、すなわちパネルＡおよびパネルＢで図示）、一定（４μＭ）のフォルスコリンの存在下で、＋５HT_{1A}細胞および－５HT_{1A}細胞におけるサイロシンの濃度増大を伴うｃＡＭＰアッセイ（図１５Ｅ）、一定（４μＭ）のフォルスコリンおよび１０μＭのセロトニンの存在下で、セロトニン＋５HT_{1A}細胞および－５HT_{1A}細胞の濃度増大を伴うｃＡＭＰアッセイ（図１５Ｆ）、一定（４μＭ）のフォルスコリンの存在下で、＋５ＨＴ１Ａ細胞および－５ＨＴ１Ａ細胞におけるトリプトファンの濃度増大を伴うｃＡＭＰアッセイ（図１４Ｇ）、および一定（４μＭ）のフォルスコリンの存在下で、＋５HT_{1A}細胞および－５HT_{1A}細胞における、式ＩＸを有する多置換シロシビン誘導体化合物（「ＩＸ」と呼ぶ）の濃度増大を伴うｃＡＭＰアッセイ（図１５Ｈ）を示している。

【図１６Ａ－１６Ｃ】図１６Ａ、１６Ｂおよび１６Ｃは、本明細書記載の化学式（Ｘ）を有する例示的プレニル化シロシビン誘導体の効果を評価するための実験的アッセイで得られた種々のグラフを示しており、特に、化学式（ＩＸ）を有する多置換シロシビン誘導体用の細胞生存アッセイ（図１６Ａ）、式ＩＸを有する多置換シロシビン誘導体化合物（「ＩＸ」と呼ぶ）用の競合アッセイ（図１６Ｂ）、および一定（４μＭ）のフォルスコリンの存在下で、＋５HT_{1A}細胞および－５HT_{1A}細胞における、式Ｘを有する多置換シロシビン誘導体化合物（「Ｘ」と呼ぶ）の濃度増大を伴うｃＡＭＰアッセイ（図１５Ｈ）を示している。

【図１７Ａ－１７Ｂ】図１７Ａおよび１７Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸII）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の質量分析データ（図１７Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸII）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図１７Ｂ）を示している。

【図１８Ａ－１８Ｂ】図１８Ａおよび１８Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＩＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図１８Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸII）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図１８Ｂ）を示している。
【図１９Ａ－１９Ｂ】図１９Ａおよび１９Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図１９Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図１９Ｂ）を示している。
【図２０】図２０は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＶＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図２１Ａ－２１Ｂ】図２１Ａおよび２１Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＶＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図２１Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＶＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図２１Ｂ）を示している。
【図２２Ａ－２２Ｂ】図２２Ａおよび２２Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図２２Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＸＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図２２Ｂ）を示している。
【図２３Ａ－２３Ｂ】図２３Ａおよび２３Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図２３Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＸＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図２３Ｂ）を示している。
【図２４】図２４は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図２５Ａ－２５Ｂ】図２５Ａおよび２５Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＶＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図２５Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＸＶＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図２５Ｂ）を示している。
【図２６】図２６は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図２７】図２７は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図２８】図２８は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＶＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図２９】図２９は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＩＸ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式

の更なる質量分析データを示している。
【図３０】図３０は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図３１】図３１は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＶＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図３２Ａ－３２Ｂ】図３２Ａおよび３２Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＩＸ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図３２Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＸＩＸ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図３２Ｂ）を示している。
【図３３】図３３は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＶＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図３４Ａ－３４Ｂ】図３４Ａおよび３４Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＩＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図３４Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＸＸＩＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図３４Ｂ）を示している。
【図３５Ａ－３５Ｂ】図３５Ａおよび３５Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図３５Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＸＸＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図３５Ｂ）を示している。
【図３６】図３６は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＶＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図３７】図３７は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＬＩＸ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図３８】図３８は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（Ｌ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図３９】図３９は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＬＶＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図４０】図４０は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＬＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図４１】図４１は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＶＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図４２】図４２は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。
【図４３Ａ－４３Ｂ】図４３Ａおよび４３Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化

学式（ＸＸＸＶＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図４３Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＸＸＶＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図４３Ｂ）を示している。

【図４４】図４４は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＶＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図４５】図４５は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＬ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図４６】図４６は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＩＸ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図４７】図４７は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＬＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図４８】図４８は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＬＩＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図４９】図４９は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＬＩＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図５０】図５０は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図５１】図５１は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＸＸＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図５２】図５２は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＬＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図５３】図５３は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＬＩＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図５４】図５４は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＬＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【図５５Ａ－５５Ｂ】図５５Ａおよび５５Ｂは、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＸＬＩＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データ（図５５Ａ）、および本明細書記載の化学式（ＸＬＩＶ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を特定するための実験で得られた更なる質量分析スペクトル形式の質量分析データ（図５５Ｂ）を示している。

【図５６】図５６は、クロマトグラム、特に本明細書記載の化学式（ＬＸＶＶＩ）を有する例示的多置換シロシビン誘導体化合物を合成するための実験で得られたクロマトグラム形式の更なる質量分析データを示している。

【０１５０】

本図面が以下の詳細な説明と合わさることにより、本開示が実際にどのように実施されるかについて当業者には明らかとなるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】
【０１５１】
種々の組成物、システム、またはプロセスが、各請求の主題の実施形態の例を提供するため、以下に記載されるものである。以下に記載される実施形態のいずれも本主題を限定するものではなく、請求されている主題が、以下に記載される内容とは異なるプロセス、組成物、またはシステムを扱っている場合もある。請求されている主題は、以下に記載される組成物、システム、またはプロセスの全特徴または任意の一つを有する組成物、プロセス、またはシステムに限定されるものでもなく、以下に記載される組成物、システム、またはプロセスのうちの複数または全部に共通の特徴に限定されるものでもない。以下に記載される組成物、システム、またはプロセスが、請求されている主題の実施形態ではない場合も可能である。以下に記載される組成物、システム、またはプロセスでは開示されているが、本文書では請求されていない主題が、別の保護手段、例えば、出願者（複数も可）、発明家（複数も可）、または所有者（複数も可）が、本文書での開示によって斯かる任意の主題を放棄、否認、公衆への献上する意図を有しない継続特許出願である可能性も存在する。
【０１５２】
本明細書および特許請求において、単数形「ａ」または「ａｎ」および定冠詞「ｔｈｅ」は、文脈によって別の内容が明白でない限り複数形も含み、その逆もまた真である。本明細書を通して、別の規定がない限り、「有する」、「包含する」、および「有して」と言う用語は、排除的ではなく包含的に使用されるものであり、従って、記述された整数または整数の群は、記述されていない整数または整数の群のうちの１つまたはそれ以上を包含するものである。
【０１５３】
種々の組成物、システム、またはプロセスが、各請求の主題の実施形態の例を提供するため、以下に記載されるものである。以下に記載される実施形態のいずれも本主題を限定するものではなく、請求されている主題が、以下に記載される内容とは異なるプロセス、組成物、またはシステムを扱っている場合もある。請求されている主題は、以下に記載される組成物、システム、またはプロセスの全特徴または任意の一つを有する組成物、プロセス、またはシステムに限定されるものでもなく、以下に記載される組成物、システム、またはプロセスのうちの複数または全部に共通の特徴に限定されるものでもない。以下に記載される組成物、システム、またはプロセスが、請求されている主題の実施形態ではない場合も可能である。以下に記載される組成物、システム、またはプロセスでは開示されているが、本文書では請求されていない主題が、別の保護手段、例えば、出願者（複数も可）、発明家（複数も可）、または所有者（複数も可）が、本文書での開示によって斯かる任意の主題を放棄、否認、公衆への献上する意図を有しない継続特許出願である可能性も存在する。
【０１５４】
分子量などの物理特性、または化学式などの化学特性に関して本明細書で範囲が使用される場合、範囲のコンビネーションおよびサブコンビネーションの全ておよびその中の特定の実施形態もその中に含まれるものと意図されている。本明細書で使用される成分量または反応条件を表す数値は、操作例の場合を除き、または別の指定がない限り、全ての例において、「約」と言う用語によって修正されるものと理解されるべきである。「約」と言う用語は、数値または数値の範囲に言及する場合、言及されている数値または数値の範囲が、実験的変動内（または統計的な実験誤差内）の概算であり、従って、数値または数値の範囲は、文脈によって容易に認識できるように、記述されている数値または数値の範囲の１％～１５％の間で変化する場合がある。更に、本明細書記載の値の範囲は、特に、斯かる範囲の制限値、および所定の範囲内の任意の中間値または部分範囲を含み、斯かる中間値および部分範囲の全てが、個別かつ具体的に開示される（例えば、１～５の範囲には、１、１．５、２、２．７５、３、３．９０、４、および５が含まれる）ものと意図されている。同様に、本明細書で使用される「実質的に」および「近似的に」などの程度に

関する他の用語は、修正用語における妥当な範囲の逸脱であって、最終結果には有意な変動がないことを意味している。斯かる程度に関する用語は、そのような逸脱が修正用語の意味を否定するものでない限り、斯かる修正用語の逸脱をも含むものと解釈されるべきである。

【０１５５】

本明細書記載の調剤関連の化学的または技術的用語は、別の規定がない限り、当業者によって一般的に理解されている意味を有するべきである。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を記述する目的のみであり、請求項によってのみ定義される本発明の範囲を制限するように意図されるものではない。

【０１５６】

全ての出版物、特許、および特許出願が、その全体が参照として本明細書に援用されており、まるで各出版物、特許、および特許出願の全体が参照として援用されていることが具体的かつ個別に示されているかのように同様の内容で援用されている。

（用語および定義）

【０１５７】

「シロシビン」と言う用語は、図１に示される構造を有する化合物を意味する。

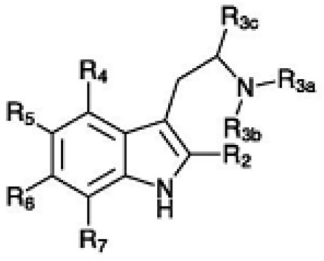
【０１５８】

「インドールプロトタイプ構造」と言う用語は、図２に示される化学構造を意味する。インドールプロトタイプ構造の特定の炭素原子および窒素原子に番号が付されていることに注目されたい。本明細書の斯かる炭素および窒素番号（例えば、C_2、C_4、N_1など）への言及がなされる場合がある。更に、同じ番号付け、例えば、それぞれC_4およびC_6原子に結合するR_4およびR_6参照化学物質に従って、インドールプロトタイプ構造結合の化学物質への言及がなされる場合がある。加えて、R_{3A}およびR_{3B}は、インドールプロトタイプ構造のC_3原子から延びるエチルアミノ基から更に延びる参照化学物質を意味する。

【０１５９】

本明細書で使用される場合、「シロシビン誘導体」と言う用語は、シロシビンから誘導可能な化合物を意味し、斯かる化合物には、インドールプロトタイプ構造および以下の式（ＬＸＸＶＩＩＩ）：

【化８０】



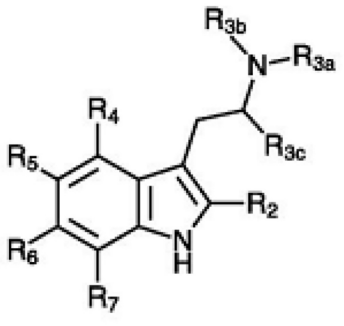
(LXXVIII),

を有するC_3エチルアミンまたはエチルアミン誘導基が含まれる（ここで、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立してハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は、ハロゲン原子またはカルボキシ基である）。シロシビン誘導体には、C_2、C_4、C_5、C_6、およびC_7の各々に１つ以上の置換基を有する化合物が含まれる。従って、式（ＬＸＸＶＩＩＩ）において、R_2、R_4、R_5、R_6、およびR_7は、各々、例えば、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、（ｉｘ）ニトリル基、（ｘ）Ｏ－アルキル基、（ｘｉ）、（ｘｉｉ）Ｏ－アシル基、（ｘｉｉｉ）リン酸基、または（ｘｉｖ）ハロゲン原子のうちの任意の１つであり得る。

【０１６０】

「多置換シロシビン誘導体」と言う用語は、２つ以上の置換成分がシロシビンまたはシロシビン誘導体に結合しているシロシビン誘導体化合物を意味する。置換される特定の炭素原子へ言及されてもよい。更に、置換成分はＳ１、Ｓ２、Ｓ３、またはＳ４として言及されてもよく、その場合、Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３、およびＳ４は各々異なる置換成分を意味する。例えば、５，７－Ｓ１，Ｓ２－ジ－シロシビン誘導体は、（インドールプロトタイプ構造で特定される）炭素原子番号５および炭素原子番号７が各々異なる置換成分を有するシロシビン誘導体を意味しており、同様に、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体は、（インドールプロトタイプ構造で特定される）炭素原子番号２、５、６が、異なる置換成分を有する（または３つの置換成分のうち少なくとも２つが異なる）シロシビン誘導体であることを意味する。別の例として、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体は、（インドールプロトタイプ構造で特定される）炭素原子番号２、５、６が各々置換成分を有するシロシビン誘導体であって、炭素原子番号５および６が有する置換成分が同一であることを意味している。本明細書において、Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３、およびＳ４は$S1_5$、$S3_6$、および$S4_7$などの下付け番号を追加的に有し得ることにも注目されたい。斯かる番号が含まれる場合、プロトタイプ構造の番号付けされたＣ原子についての言及がなされている。従って、例えば、$S1_5$は、インドール環状構造のC_5原子から延びる置換成分であり、$S3_7$は、インドール環状構造のC_7原子から延びる置換成分である。多置換シロシビン誘導体と言う用語は、以下の式（Ｉ）：

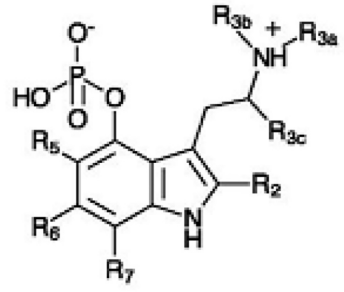
【化８１】



(I),

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）を更に含んでいる。多置換シロシビン誘導体と言う用語は、以下の式（ＩＶ）：

【化８２】



(IV)

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）を更に有している。この用語には、ナトリウム塩、カリウム塩など、多置換シロシビンの塩が更に含まれる。

【０１６１】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」、「ハロゲン化された」、および「ハロ」と言うい用語は、フッ素（Ｆ）、塩素（Ｃｌ）、臭素（Ｂｒ）、およびヨウ素（Ｉ）からなる元素のクラスを意味する。従って、ハロゲン化された化合物は、「フッ素化された」、「塩素化された」、「臭素化された」、または「ヨウ素化された」化合物と呼ばれてもよい。

【０１６２】

本明細書で使用される場合、「リン酸基」または「ホスホ基」と言う用語は、４つの酸素原子に共有結合（３つの単一結合および１つの二重結合）する１つのリン原子を含む分子である。４つの酸素原子のうち１つの酸素原子はヒドロキシ基であってもよく、ヒドロキシル化されていない酸素原子の１つは、別の成分と化学的に結合していてもよい。

【０１６３】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ基」および「ヒドロキシ」と言う用語は、１つの水素原子に結合する１つの酸素原子を含む（式－ＯＨを有する）分子を意味する。ヒドロキシ基は、その酸素原子を通して、別の成分と化学的に結合していてもよい。

【０１６４】

本明細書で使用される場合、「ニトロ基」または「ニトロ」は、２つの酸素原子に結合した１つの窒素原子を含む（式－NO_2を有する）分子を意味する。ニトロ基は、その窒素原子を通して、別の成分と化学的に結合していてもよい。更に、ニトロ基に結合する成分は、本明細書において、「ニトロ化された」成分と呼ばれてもよい（例えば、ニトロ化されたシロシビン誘導体とは、ニトロ基を有するシロシビン誘導体である）。

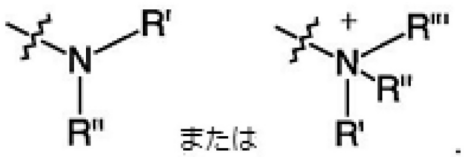
【０１６５】

本明細書で使用される場合、「アミノ基」または「アミノ」は、水素原子に結合した１つの窒素原子を含む（式－NH_2を有する）分子を意味する。アミノ基は、プロトン付加され、式－NH_3^+を有してもよい。アミノ基は、その窒素原子を通して、別の成分と化学的に結合していてもよい。更に、アミノ基に結合する基は、本明細書において、「アミノ化された」成分と呼ばれてもよい（例えば、アミノ化されたシロシビン誘導体とは、アミノ基またはＮ置換アミノ基を有するシロシビン誘導体である）。

【０１６６】

本明細書で使用される場合、「Ｎ置換アミノ基」と言う用語は、水素原子の少なくとも１つが別の原子または基、例えば、アルキル基、アシル基、アリール基、スルホニル基などで置換されたアミノ基を意味する。Ｎ置換アミノ基はプロトン化されてもよく、アミノ基は、その窒素原子を通して、別の成分に化学的に結合されてもよい。従って、Ｎ置換アミノ基は、本明細書において、以下：

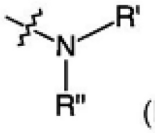
【化８３】



のように表現されてもよい。更に、Ｎ置換アミノ基には以下の結合が含まれる。

すなわち、化学物質（ＩＶ）（アルキル基、アリール基）：

【化８４】

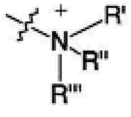


(IV),

（ここで、Ｒ’およびＲ”は、各々独立に、水素原子、アルキル基、およびアリール基から選択されるが、Ｒ’およびＲ”のうちの少なくとも１つは水素原子ではない）。

化学物質（Ｖ）：

【化８５】

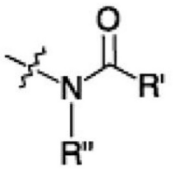


(V),

（ここで、Ｒ’、Ｒ”、およびＲ”’は、各々独立に、水素原子、アルキル基、およびアリール基から選択されるが、Ｒ’、Ｒ”、およびＲ”’のうちの少なくとも１つは水素原子ではない）。

化学物質（ＶＩ）（アシル基）：

【化８６】

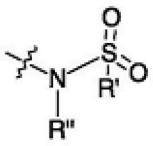


(VI),

（ここで、Ｒ’およびＲ’’は、各々独立に、水素原子、アルキル基、およびアリール基から選択される）。

化学物質（ＶＩＩ）（スルホニル基）：

【化８７】

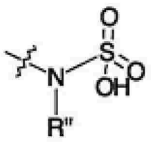


(VII),

（ここで、Ｒ’およびＲ”は、各々独立に、水素原子、アルキル基、およびアリール基から選択される）。

および化学物質（ＶＩＩＩ）（スルホン酸基）：

【化８８】



(VIII),

（ここで、Ｒ”は水素原子、アルキル基、およびアリール基から選択される）。

化学物質（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、および（ＶＩＩＩ）の窒素原子は正電荷を有し、ＨまたはＲ”’で更に置換されていてもよい。本明細書において、Ｒ’、Ｒ”、およびＲ”’は、$_{5a}$、$_{6b}$、$_{7b}$などの下付け番号を更に有していてもよく、例えば、それぞれＲ’$_{5a}$、Ｒ”$_{6b}$、およびＲ”’$_{7a}$で表されてもよいことは注目されたい。このような数値が含まれる場合、それは、プロトタイプインドール構造のうち斯かる番号が付されたＣ原子から延びるアミノ基から更に延びる化学成分を意味している。従って、例えば、Ｒ’$_{5a}$は、インドール環状構造のＣ$_5$原子に結合したアミノ化された基から延びる化学成分である。更に、本明細書において、Ｎ置換アミノ基に結合する成分は「アミノ化された」成分と呼ばれる（例えば、アミノ化されたシロシビン誘導体は、アミノ基またはＮ置換アミノ基を有するシロシビン誘導体である）ことに注目されたい。

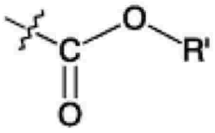
【０１６７】

本明細書で使用される場合、「カルボキシル基」、「カルボキシル」、および「カルボキシ」は、酸素原子およびヒドロキシ基に結合し、式－ＣＯＯＨを有する１つの炭素原子を含む分子を意味する。カルボキシル基には、脱プロトン化されたカルボキシル基、すなわち式－ＣＯＯ$^-$を有するカルボキシルイオンが含まれる。脱プロトン化された形態において、カルボキシル基はカルボキシル塩、例えば、ナトリウムまたはカリウムカルボキシル塩、あるいは有機カルボキシル塩（本明細書において、全て、ＣＯＯ$^-$Ｍ$^+$で表される）を形成できる。カルボキシル基は、その炭素原子を通して、別の成分に化学的に結合されていてもよいことは更に理解されるべきである。更に、本明細書において、カルボキシル基に結合した成分は、「カルボキシル化された」成分（例えば、カルボキシル化されたシロシビン誘導体は、カルボキシル基またはＯＨ置換カルボキシル基を有するシロシビン誘導体である）と呼ばれてもよい。

【０１６８】

本明細書で使用される場合、「カルボン酸誘導体」と言う用語は、カルボキシル基のヒドロキシ基が別の原子または基、例えば、－ＯＲ’’基または－ＮＲ’Ｒ’’基によって置換されたカルボキシル基を意味する。従って、カルボン酸誘導体には、以下の化学基（ＩＩＩ）：

【化８９】



(III),

（ここで、Ｒ’はアルキル基、アリール基、および水素原子である）が含まれる。

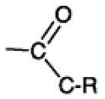
化学基（ＩＩＩ）はエステルであることに注目されたい。本明細書において、Ｒ’は$_{3c}$、$_{6b}$、$_{7b}$などの下付け番号を更に有していてもよく、例えば、それぞれＲ’$_{3c}$、Ｒ’$_{6b}$、およびＲ’$_{7a}$で表されてもよいことは注目されたい。このような数値が含まれる場合、それは、プロトタイプインドール構造のうち斯かる番号が付されたＣ原子から延びるカルボキシル基から更に延びる化学成分を意味している。従って、例えば、Ｒ’$_{5a}$は、インドール環状構造のＣ$_5$原子に結合したカルボキシル化された基から延びる化学成分である。Ｒ’$_{2a}$は、インドール環状構造のＣ$_2$原子に結合したカルボキシル化された基から延びる化学成分である。更に、本明細書において、カルボン酸誘導体に結合する成分は「カルボキシル化された」成分と呼ばれる（例えば、カルボキシル化されたシロシビン誘導体は、カルボキシ基またはＯＨ置換カルボキシ基を有するシロシビン誘導体である）ことに注目されたい。

【０１６９】
本明細書で使用される場合、「アルデヒド」または「アルデヒド基」と言う用語は、酸素原子と二重結合し水素原子と結合した式



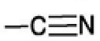
（あるいは更に－ＣＨＯで表されてもよい）を有する１つの炭素原子を含む分子を意味する。本明細書において、－ＣＨＯはホルミル基と呼ばれてもよい。アルデヒドは、その炭素原子を通して、別の成分に化学的に結合されていてもよい。

【０１７０】
本明細書で使用される場合、「ケトン」または「ケトン基」と言う用語は、２つの炭素原子を含む分子であって、第一の炭素原子は酸素原子に二重結合し、第一の炭素は更に第二の炭素原子に結合し、式



を有する分子を意味しており、その場合、Ｒは、Ｒに結合する炭素原子が通常の原子価を達成できるような任意の成分または複数の成分である。従って、例えば、Ｒは３つの水素原子を表わしていてもよいし、あるいはＲは２つの水素原子とメチル基を表わしていてもよい。ケトンは、その第一の炭素原子を通して、別の成分（例えば、アルキレン基、（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン）に化学的に結合していてもよい。

【０１７１】
本明細書で使用される場合、「ニトリル基」または「ニトリル」は、窒素原子に結合し、式



を有する１つの炭素原子を含む分子を意味する。ニトリル基が、その炭素原子を通して、別の成分に化学的に結合されてもよいことは理解されるべきである。更に、本明細書において、ニトリル基に結合する成分は「ニトリル化された」成分と呼ばれてもよい（例えば、ニトリル化されたシロシビン誘導体は、ニトリル基を有するシロシビン誘導体である）。

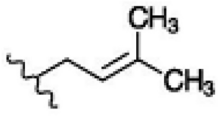
【０１７２】
本明細書で使用される場合、「グリコシル化された」または「グリコシル」は、単糖類基、二糖類基、三糖類基、オリゴ糖類基、または多糖類基など、ピラノースまたはフラノースの形体で、αまたはβ立体配座において、アノマー炭素から結合可能な、またはアノマー炭素から結合された糖類基を意味する。アノマー炭素により酸素原子を通して別の成分と結合された場合、結合された糖類基は、酸素原子を含め、本明細書では「グリコシルオキシ」基と呼ばれる。例示的な単糖類基には、限定されないが、ペントシル基、ヘキソシル基、またはヘプトシル基が含まれる。グリコシルオキシ基は、種々の基で置換されてもよい。斯かる置換には、低級アルキル、低級アルコキシ、アシル、カルボキシ、カルボキシアミノ、アミノ、アセトアミド、ハロ、チオ、ニトロ、ケト、およびホスファチル基が含まれてもよく、その場合、斯かる置換は、糖類の１つまたはそれ以上の位置で行われてもよい。グリコシルと言う用語には、グリコシルオキシ基の更なる立体異性体、光学異性体、アノマー、およびエピマーが含まれる。従って、ヘキソース基は、例えば、アルドース基であってもケトース基であってもよく、Ｄ立体配置であってもＬ立体配置であってもよく、α立体配座であってもβ立体配座であってもよく、平面偏光に対する右旋性であっても左旋性であってもよい。例示的なグリコシルオキシ基には、限定されることなく、

グルコシル基、ガラクトシル 基、フコシル基、キシロース基、アラビノース基、およびラムノース基が含まれる。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、「プレニル基」または「プレニル」は、以下の構造（ＬＶＩ）：

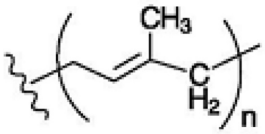
【化９０】



(LVIa),

を有する化学基を意味し、以下の構造：

【化９１】



(LVIb),

（ここで、ｎは２以上の値を有する整数、例えば、２、３、４、５などである）を有するポリプレニル化合物も更にそれに含まれる。

更に、「プレニル化合物」と言う用語は、反応性のプレニル基、すなわち別の成分によって受け入れられるプレニル基である化合物、または実質的に斯かるプレニル基である化合物、あるいは斯かるプレニル基を有している化合物を意味する。プレニル化合物には、例えば、ゲラニルピロリン酸（ＧＰＰ）、ジメチルアリル二リン酸（ＤＭＡＰＰ）、ファルネシルピロリン酸（ＦＰＰ）、およびゲラニルゲラニルピロリン酸（ＧＧＰＰ）が含まれる。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、「アルキル基」と言う用語は、１～「ｐ」の炭素原子（「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{p}$－アルキル」）を含む直鎖および／または分岐鎖、飽和アルキルラジカルを意味し、「ｐ」の特定次第ではあるが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、２，２－ジメチルブチル、ｎ－ペンチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、ｎ－ヘキシルなどが含まれる（その場合、ｐはアルキルラジカルの最大炭素数を表す整数である）。アルキル基には、更に、化学式－Ｃ$_{n}$Ｈ$_{2n+1}$を有する鎖状の炭化水素基も含まれ、その中には、限定されないが、メチル基（－ＣＨ$_{3}$）、エチル基（－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$）、プロピル基（－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{7}$）、およびブチル基（－Ｃ$_{4}$Ｈ$_{9}$）が含まれ、更に、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、およびシクロヘプタンを含む環式アルキル基も含まれる。

【０１７５】

「シクロアルキル」と言う用語は環式アルキル基を意味し、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{20}$）、（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）、および（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル基が含まれ、更に、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、およびシクロヘプタンも含まれる。

【０１７６】

本明細書で使用される場合、「Ｏ－アルキル基」と言う用語は、化学式－Ｏ－Ｃ$_{n}$Ｈ$_{2n+1}$を有する鎖状に配列された炭化水素基を意味する。Ｏ－アルキル基には、限定されないが、Ｏ－メチル基（－Ｏ－ＣＨ$_{3}$）、Ｏ－エチル基（－Ｏ－Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$）、Ｏ－プロピル基（－Ｏ－Ｃ$_{3}$Ｈ$_{7}$）、およびＯ－ブチル基（－Ｏ－Ｃ$_{4}$Ｈ$_{9}$）が含まれる。

【０１７７】

本明細書で使用される場合、「アリール基」と言う用語は、芳香環に配列された炭化水

素基を意味し、例えば、C_6-C_{14}－アリール、C_6-C_{10}－アリールなどである。アリール基には、更に、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、フェナントレニル基、ビフェニレニル基、インダニル基、トリル基、キシリル基、インデニル基などが含まれる。

【０１７８】

本明細書で使用される場合、「アシル基」と言う用語は、酸素に二重結合しアルキル基に単結合する炭素原子を意味する。斯かる炭素原子は、更に別の成分に結合されてもよい。アシル基は、化学式－Ｃ（＝Ｏ）－C_nH_{2n+1}によって記述できる。

【０１７９】

本明細書で使用される場合、「Ｏ－アシル基」と言う用語は、炭素原子が更なる酸素原子に単結合したアシル基を意味する。更なる酸素原子は、別の成分に結合していてもよい。Ｏ－アシル基は、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－C_nH_{2n+1}によって記述できる。更に、炭素鎖次第ではあるが、長さ特異的なＯ－アシル基は、アセトキシ基（ｎ＝１）、プロパノイルオキシ（ｎ＝２）、ブチリルオキシ（ｎ＝３）、ペンタノイルオキシ（ｎ＝４）などと呼ばれてもよい。

【０１８０】

本明細書で使用される場合、「アルコール基」または「ヒドロキシルアルキル」と言う用語は、化学式$C_nH_{n+1}OH$を有する鎖状に配列された炭化水素基を意味する。炭素鎖次第ではあるが、長さ特異的な基は、メタノール基（ｎ＝１）またはヒドロキシメチル、エタノール基（ｎ＝２）またはヒドロキシエチル、プロパノール基（ｎ＝３）またはヒドロキシプロピル、ブタノール基（ｎ＝４）またはヒドロキシブチルなどと呼ばれてもよい。

【０１８１】

本明細書で使用される場合、「５－HT_{2A}受容体」と言う用語は、神経伝達物質および末梢信号メディエーターであるセロトニンの受容体ファミリーのサブクラスを意味する。５－HT_{2A}受容体は、セロトニンの複数の中枢および末梢生理学的機能を仲介できる。中枢神経系の効果には、幻覚誘発性化合物の幻覚誘発性効果の仲介が含まれる。

【０１８２】

本明細書で使用される場合、「５－HT_{2A}受容体調節」と言う用語は、５－HT_{2A}受容体の機能を変化させる本明細書開示の化合物の能力を意味する。５－HT_{2A}受容体モジュレータは、５－HT_{2A}受容体の活性を促進したり、５－HT_{2A}受容体に接触する化合物の濃度次第で、５－HT_{2A}受容体の活性を促進または阻害したり、５－HT_{2A}受容体の活性を阻害したりする。斯かる活性化または阻害は、特定の出来事の発生、例えば、シグナル伝達経路の活性化に基づいて発生する場合もあるし、および／または特定の細胞タイプにのみ発現する場合もある。「５－HT_{2A}受容体の調節」と言う用語は、５－HT_{2A}受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成され、多量体の形成を促す蓋然性を増大または減少させることにより、５－HT_{2A}受容体の機能を変更させることも意味している。５－HT_{2A}受容体モジュレータは、５－HT_{2A}受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成される蓋然性を増大させる場合もあるし、５－HT_{2A}受容体に接触する化合物の濃度次第で、５－HT_{2A}受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成される蓋然性を増大させたり減少させたりする場合もあるし、あるいは５－HT_{2A}受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成される蓋然性を減少させる場合もある。プレニル化されたシロシビン誘導体が、５－HT_{2A}受容体の作動薬または拮抗薬として機能することにより、５－HT_{2A}受容体の機能を変化させる場合もあること、および本開示のプレニル化されたシロシビン誘導体が、５－HT_{2A}受容体と相互作用することにより、またはそれに結合することにより、あるいは１つ以上の他の分子成分を通して間接的に相互作用を行うことにより、５－HT_{2A}受容体の機能を変化させることもあることに注目されたい。

【０１８３】

本明細書で使用される場合、「５－HT_{2A}受容体仲介による障害」と言う用語は、５

－ＨＴ$_{2A}$受容体の異常な活動によって特徴付けられる障害である。５－ＨＴ$_{2A}$受容体仲介による障害は、５－ＨＴ$_{2A}$受容体調節によって完全または部分的に調節される場合もある。特に、５－ＨＴ$_{2A}$受容体媒介障害は、５－ＨＴ$_{2A}$受容体の調節が根源的な障害に何らかの効果をもたらす（例えば、５－ＨＴ$_{2A}$受容体モジュレータの投与が治療対象の被験者の少なくとも一部に何らかの改善をもたらす）ものである。

【０１８４】

本明細書で使用される場合、「５－ＨＴ$_{1A}$受容体」と言う用語は、神経伝達物質および末梢信号メディエーターであるセロトニンの受容体ファミリーのサブクラスを意味する。５－ＨＴ$_{1A}$受容体は、セロトニンの複数の中枢および末梢生理学的機能を仲介できる。多くの幻覚誘発性の化合物が５－ＨＴ$_{1A}$受容体を調節して複雑な生理学的応答をもたらすことが知られてはいるが、５－ＨＴ$_{1A}$のリガンド活性は、一般的に幻覚誘発には関連していない（Ｉｎｓｅｒｒａ ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖ ７３:２０２）。

【０１８５】

本明細書で使用される場合、「５－ＨＴ$_{1A}$受容体調節」と言う用語は、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の機能を変化させる本明細書開示の化合物の能力を意味する。５－ＨＴ$_{1A}$受容体モジュレータは、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の活性を促進したり、５－ＨＴ$_{1A}$受容体に接触する化合物の濃度次第で、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の活性を促進または阻害したり、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の活性を阻害したりする。斯かる活性化または阻害は、特定の出来事の発生、例えば、シグナル伝達経路の活性化に基づいて発生する場合もあるし、および／または特定の細胞タイプにのみ発現する場合もある。「５－ＨＴ$_{1A}$受容体の調節」と言う用語は、５－ＨＴ$_{1A}$受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成され、多量体の形成を促す蓋然性を増大または減少させることにより、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の機能を変更させることも意味している。５－ＨＴ$_{1A}$受容体モジュレータは、５－ＨＴ$_{1A}$受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成される蓋然性を増大させる場合もあるし、５－ＨＴ$_{1A}$受容体に接触する化合物の濃度次第で、５－ＨＴ$_{1A}$受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成される蓋然性を増大させたり減少させたりする場合もあるし、あるいは５－ＨＴ$_{1A}$受容体と天然の結合パートナーとの間で複合形が形成される蓋然性を減少させる場合もある。プレニル化されたシロシビン誘導体が、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の作動薬または拮抗薬として機能することにより、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の機能を変化させる場合もあること、および本開示のプレニル化されたシロシビン誘導体が、５－ＨＴ$_{1A}$受容体と相互作用することにより、またはそれに結合することにより、あるいは１つ以上の他の分子成分を通して間接的に相互作用を行うことにより、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の機能を変化させることもあることに注目されたい。

【０１８６】

本明細書で使用される場合、「５－ＨＴ$_{1A}$受容体仲介による障害」と言う用語は、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の異常な活動によって特徴付けられる障害である。５－ＨＴ$_{1A}$受容体仲介による障害は、５－ＨＴ$_{1A}$受容体調節によって完全または部分的に調節される場合もある。特に、５－ＨＴ$_{1A}$受容体媒介障害は、５－ＨＴ$_{1A}$受容体の調節が根源的な障害に何らかの効果をもたらす（例えば、５－ＨＴ$_{1A}$受容体モジュレータの投与が治療対象の被験者の少なくとも一部に何らかの改善をもたらす）ものである。

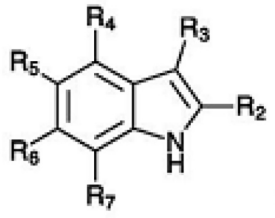
【０１８７】

本明細書で使用される場合、「反応性シロシビン誘導体化合物」と言う用語は、合成反応または生合成反応において反応し、別のシロシビン誘導体化合物を形成可能なシロシビン誘導体化合物を意味するものであり、一般的にインドール構造含有反応体がそれに含まれる。

【０１８８】

本明細書で使用される場合、「シロシビン誘導体前駆体化合物」と言う用語は、多置換シロシビン誘導体の合成または生合成において前駆体化合物として機能する化合物を意味し、それにはインドールプロトタイプ構造を有する化合物、例えばトリプトファンおよび

トリプタミンが含まれ、更に、以下の式（ＬＶＩＩ）：
【化９２】



(LVII)

のシロシビン誘導体前駆体化合物（ここで、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７の少なくとも１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、非置換Ｒ２、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７の各々が水素原子であり、Ｒ４が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、Ｒ４は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、Ｒ３は水素原子または－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２ＣＯＯＨまたは－ＣＨ２－ＣＨ２ＮＨ２である）もそれに含まれる。

【０１８９】

本明細書で使用される場合、「シロシビン生合成酵素補体」と言う用語は、単独または共同で、シロシビン誘導体前駆体化合物の化学変換を行い、多置換シロシビン誘導体化合物の形成を促進する１つ以上のポリペプチドを意味する。シロシビン生合成酵素補体には、例えば、トリプトファンシンターゼＢポリペプチド、トリプトファンデカルボキシラーゼ、Ｎアセチルトランスフェラーゼ、Ｎメチルトランスフェラーゼ、およびプレニルトランスフェラーゼのうちの１つ以上が含まれる。

【０１９０】

本明細書で使用される場合、「トリプトファンシンターゼＢポリペプチド」と言う用語は、（ｉ）本明細書記載の任意のトリプトファンシンターゼＢポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号２）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドン使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のトリプトファンシンターゼＢポリペプチドをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９１】

本明細書で使用される場合、「トリプトファンデカルボキシラーゼ」と言う用語は、（ｉ）本明細書記載の任意のトリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号４、配列番号６、および配列番号８）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のトリプトファンデカルボキシラーゼをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９２】

本明細書で使用される場合、「Ｎアセチルトランスフェラーゼ」と言う用語は、（ｉ）本明細書記載の任意のアセチルトランスフェラーゼポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号１０）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のアセチルトランスフェラーゼをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９３】

本明細書で使用される場合、「Ｎメチルトランスフェラーゼ」と言う用語は、（ｉ）本

明細書記載の任意のＮメチルトランスフェラーゼポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号１２および配列番号１４）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のＮメチルトランスフェラーゼをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９４】

本明細書で使用される場合、「プレニルトランスフェラーゼ」と言う用語は、（ｉ）本明細書記載の任意のプレニルトランスフェラーゼポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のプレニルトランスフェラーゼをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９５】

本明細書で使用される場合、「ＰｓｉＨ」と言う用語は、（ｉ）本明細書記載の任意のＰｓｉＨポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号２４）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のＰｓｉＨをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９６】

本明細書で使用される場合、「ＣＰＲ」と言う用語は、（ｉ）本明細書記載の任意のＣＰＲポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号２６）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のＣＰＲをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９７】

本明細書で使用される場合、「ＰｓｉＫ」と言う用語は、（ｉ）本明細書記載の任意のＰｓｉＫポリペプチドを構成するアミノ酸配列（例えば、配列番号４９）に実質的に同一のアミノ酸残基の配列、または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下で、本明細書記載の任意のＰｓｉＫをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列でコード化されたアミノ酸残基の配列を有するあらゆる全ての酵素を意味する。

【０１９８】

「トリプトファンシンターゼＢポリペプチドをコード化する核酸配列」と「トリプトファンシンターゼＢポリペプチドをコード化する核酸配列」は、本明細書で同意語的に使用されてよく、トリプトファンシンターゼＢポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番号１）を意味する。トリプトファンシンターゼＢポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のトリプトファンシンターゼＢポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のトリプトファンシンターゼＢポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０１９９】

「トリプトファンデカルボキシラーゼをコード化する核酸配列」と「トリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列」は、本明細書で同意語的に使用されてよく、トリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番号３、配列番号５、および配列番号７）を意味する。トリ

プトファンデカルボキシラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のトリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のトリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２００】

「Ｎアセチルトランスフェラーゼをコード化する核酸配列」と「Ｎアセチルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列」は、本明細書で同意語的に使用されてよく、Ｎアセチルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番号９）を意味する。Ｎアセチルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のＮアセチルトランスフェラーゼポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のＮアセチルトランスフェラーゼポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２０１】

「Ｎメチルトランスフェラーゼをコード化する核酸配列」と「Ｎメチルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列」は、本明細書で同意語的に使用されてよく、Ｎメチルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番１１および配列番号１３）を意味する。Ｎメチルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のＮメチルトランスフェラーゼポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のＮメチルトランスフェラーゼポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２０２】

「プレニルトランスフェラーゼをコード化する核酸配列」と「プレニルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列」は、本明細書で同意語的に使用されてよく、プレニルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番１５、配列番号１７、配列番号１９、および配列番号２１）を意味する。プレニルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のプレニルトランスフェラーゼポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のプレニルトランスフェラーゼポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２０３】

「ＰｓｉＨをコード化する核酸配列」と「ＰｓｉＨポリペプチドをコード化する核酸配列」は、本明細書で同意語的に使用されてよく、ＰｓｉＨをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番２３）を意味する。ＰｓｉＨポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のＰｓｉＨポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のＰｓｉＨポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２０４】

「ＣＰＲをコード化する核酸配列」と「ＣＰＲポリペプチドをコード化する核酸配列」

は、本明細書で同意語的に使用されてよく、ＣＰＲをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番２５）を意味する。ＣＰＲポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のＣＰＲポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のＣＰＲポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２０５】

「ＰｓｉＫをコード化する核酸配列」と「ＰｓｉＫポリペプチドをコード化する核酸配列」は、本明細書で同意語的に使用されてよく、ＰｓｉＫをコード化するあらゆる全ての核酸配列（例えば、配列番４８）を意味する。ＰｓｉＫポリペプチドをコード化する核酸配列には、（ｉ）本明細書記載のＰｓｉＫポリペプチド配列に実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、本明細書記載の任意のＰｓｉＫポリペプチド核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２０６】

本明細書で使用される場合、「核酸」または「核酸配列」と言う用語は、天然に生じる塩基、糖、および糖間（骨格）結合からなるヌクレオシドまたはヌクレオチドモノマーの配列を意味する。この用語には、天然に生じないモノマーまたはその一部を含む修飾された配列または置換された配列も含まれる。本開示の核酸は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）であってもリボ核酸（ＲＮＡ）であってもよく、アデニン、グアニン、シトシン、チミジン、およびウラシルを含む天然に生じる塩基もその中に含まれる。斯かる修飾された塩基の例には、アザおよびデアザアデニン、グアニン、シトシン、チミジン、ウラシル、キサンチン、およびヒポキサンチンが含まれる。ヌクレオチドまたはヌクレオシドモノマーの配列は、ポリヌクレオチド配列、核酸配列、ヌクレオチド配列、またはヌクレオシド配列と呼ばれてもよい。

【０２０７】

「ポリペプチド」と言う用語は、参照配列番号に関連して本明細書で使用される場合、（ｉ）斯かる参照配列番号を有するポリペプチドを構成するアミノ酸配列と実質的に同一であるアミノ酸残基の配列または（ｉｉ）同義のコドンの使用が無い場合に、少なくとも中程度に厳しい条件下で、斯かる参照配列番号を有するポリペプチドをコード化する任意の核酸配列と交雑可能な核酸配列によってコード化されているアミノ酸残基の配列を含むあらゆる全てのポリペプチドを意味する。アミノ酸残基の配列は、アミノ酸配列またはポリペプチド配列と呼ばれてもよい。

【０２０８】

「ポリペプチドをコード化する核酸配列」と言う用語は、参照配列番号に関連して本明細書で使用される場合、斯かる参照配列番号を有するポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列を意味する。参照番号に関連してポリペプチドをコード化する核酸配列には、斯かる参照配列番号を有するポリペプチドに実質的に同一のポリペプチドをコード化するあらゆる全ての核酸配列、または（ｉｉ）少なくとも中程度に厳しい交雑条件下で、斯かる参照配列番号を有するポリペプチドをコード化する核酸配列と交雑するあらゆる全ての核酸配列、または同義のコドンの使用が無ければ、少なくとも中程度に厳しい条件下でそれと交雑するあらゆる全ての核酸配列が更に含まれる。

【０２０９】

「実質的に同一」と言う用語は、２つのアミノ酸配列が好ましくは少なくとも７０％同一である、更に好ましくは少なくとも８５％同一である、最も好ましくは少なくとも９５％同一である（例えば、９６％、９７％、９８％、または９９％同一である）ことを意味する。２つのアミノ酸配列間の同一％を決定するため、斯かる２つのアミノ酸配列は、最高の一致が２つの配列間で得られ、２つの配列間で同一アミノ酸の数が決定されるように

、例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｗａｔｅｒｍａｎ（Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．１９８１，２：４８２）改定による、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ ａｎｄ Ｗｕｎｓｃｈ（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９７０，４８：４４３）のアラインメント法を用いて調節されている。２つのアミノ酸配列間の同一％を計算する方法は一般的に認識された技術であり、例えば、Ｃａｒｉｌｌｏ ａｎｄ Ｌｉｐｔｏｎ（ＳＩＡＭ Ｊ．Ａｐｐｌｉｅｄ Ｍａｔｈ．，１９８８，４８：１０７３）によって記載されている方法およびＣｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｌｅｓｋ，ｅ．ｄ．Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８８，Ｂｉｏｃｏｍｐｕｔｉｎｇ：Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ ａｎｄ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｐｒｏｊｅｃｔｓによって記載されている方法がそれに含まれる。斯かる計算には、一般的にコンピュータプログラムが利用される。斯かる方法に使用されるコンピュータプログラムには、限定されないが、ＧＣＧ（Ｄｅｖｅｒｅｕｘ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｐｒｅｓ．，１９８４，１２：３８７）ＢＬＡＳＴＰ，ＢＬＡＳＴＮ ａｎｄ ＦＡＳＴＡ（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１９９０：２１５：４０３）が含まれる。２つのポリペプチド間の同一％を決定する特に好ましい方法には、２つの配列のうちの１つの全長の少なくとも５０％がアラインメントに関係し、２つの配列間で最高の一致が得られるように、ギャップオープニングペナルティ１０およびギャップエクステンションペナルティ０．１を用いるＢＬＯＳＵＭ ６２スコアリングマトリックス（Ｈｅｎｉｋｏｆｆ Ｓ ＆ Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，ＪＧ，１９９２，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５－１０９１９と一緒に、Ｃｌｕｓｔａｌ Ｗ ａｌｇｏｒｉｔｈｍ（Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，ＪＤ，Ｈｉｇｇｉｎｅｓ，ＤＧ ａｎｄ Ｇｉｂｓｏｎ ＴＪ，１９９４，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｐｒｅｓ ２２（２２）：４６７３－４６８０）が含まれる。

【０２１０】

「少なくとも中程度に厳しい交雑条件」と言う用語は、溶液中の２つの相補的核酸分子間で選択的交雑を促進するような条件が選択されることを意味する。交雑は、核酸配列分子の全体で生じてもよいし、その一部で生じてもよい。交雑部分は、典型的に少なくとも１５（例えば、２０、２５、３０、４０、または５０）ヌクレオチド長である。核酸二本鎖またはハイブリッドの安定性は、ナトリウム含有緩衝液においてナトリウムイオン濃度および温度（Ｔｍ＝８１．５℃．－１６．６（Ｌｏｇ１０［Ｎａ＋］）＋０．４１（％（Ｇ＋Ｃ）－６００／ｌまたは類似の等式）の関数であるＴｍによって決定されることを当業者は認識するであろう。従って、ハイブリッド安定性を決定する洗浄条件のパラメータは、ナトリウムイオン濃度および温度である。既知の核酸分子に類似しているが同一ではない分子を特定するため、１％のミスマッチは、Ｔｍにおいて約１℃の低下になると仮定されてよい。例えば、９５％超の同一性を有する核酸分子が求められている場合、最終洗浄温度は約５℃低下されるであろう。当業者は、斯かる考察の下に、適切な交雑条件を容易に選択できるであろう。好ましい実施形態においては、厳しい交雑条件が選択される。例えば、厳しい交雑条件を達成するには、以下の条件、すなわち（上述の等式に基づく）Ｔｍ－５℃において、５ｘ塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）／５ｘデンハート液／１．０％ＳＤＳでの交雑、次に、６０℃で０．２ｘＳＳＣ／０．１％ＳＤＳでの洗浄が用いられてもよい。中程度に厳しい交雑条件には、４２℃で３ｘＳＳＣでの洗浄工程が含まれる。しかし、同等の厳しさは、代替バッファー、塩、および 温度を用いても達成できることを理解されたい。交雑条件に関する追加のガイダンスが、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．，１９８９，６．３．１－６．３．６およびＳａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，１９８９，Ｖｏｌ．３に見出されるかもしれない。

【０２１１】

「機能的バリアント」と言う用語は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドとの関連で本明細書で使用される場合、注目されている参照ポリヌクレオチドまたはポリペプチドと同一の機能を遂行可能なポリヌクレオチドまたはポリペプチドを意味する。従って、例えば、配列番号２に示されるポリペプチドの機能的バリアントは、配列番号２に示されるポリペプチドと同一の機能を遂行可能なポリペプチドを意味する。機能的バリアントには修飾されたポリペプチドも含まれており、その場合、斯かる修飾には１つ以上のアミノ酸の置換、削除、または追加が含まれる。いくつかの実施形態において、置換は、１つのアミノ酸を類似の特徴を有するアミノ酸で置き換えるものである。斯かる置換には、限定されないが、（ｉ）グルタミン酸およびアスパラギン酸、（ｉ）アラニン、セリン、およびトレオニン、（ｉｉｉ）イソロイシン、ロイシン、およびバリン、（ｉｖ）アスパラギンおよびグルタミン、並びに（ｖ）トリプトファン、チロシン、およびフェニルアラニンが含まれる。機能的バリアントには、向上したシロシビン生合成の生物活性を保持する、またはそれを示すポリペプチドが更に含まれる。

【０２１２】

「キメラ」と言う用語は、核酸との関連で本明細書で使用される場合、天然では結合していない２つの結合した核酸を意味する。キメラ核酸には、異なる天然源由来の結合した核酸が含まれる。例えば、植物のポリペプチドをコード化する核酸に結合した微生物のプロモーターを構成する核酸は、キメラであると見なされる。キメラ核酸には、同じ天然源ではあるが、自然界では結合していない核酸も含まれる。例えば、特定の細胞タイプから得られるプロモーターを構成する核酸が、同じ細胞タイプから得られるポリペプチドをコード化する核酸には結合しているが、当該プロモーターを構成する核酸には通常結合していない場合である。キメラ核酸には、天然には生じない任意の核酸に結合した天然に生じる任意の核酸を有する核酸も含まれる。

【０２１３】

本明細書で使用される場合、「医薬品製剤」と言う用語は、活性成分（精神活性成分を含む）が効果的な治療を提供できるようにする形体ではあるが、過剰な毒性、アレルギー反応、初期炎症反応、または妥当なリスク／恩恵比率に見合った他の副反応を引き起こすような他の任意の成分は含まない形体の調剤を意味する。医薬品製剤には、賦形剤、担体、希釈剤、または補助剤などの他の医薬品成分が含まれてもよい。

【０２１４】

本明細書で使用される場合、「娯楽用薬物製剤」と言う用語は、含有される精神活性成分が娯楽用薬物としての投与を有効にできる形体ではあるが、過剰な毒性、アレルギー反応、初期炎症反応、または妥当なリスク／恩恵比率に見合った他の副反応を引き起こすような他の任意の成分は含まない形体の調剤を意味する。娯楽用薬物製剤には、賦形剤、担体、希釈剤、または補助剤などの他の成分が含まれてもよい。

【０２１５】

本明細書で使用される場合、「娯楽用薬物として投与されるのに有効」と言う用語は、対象者が非医療目的投与で精神活性効果を任意に誘発する形体（一般的に自己投与形体）の調剤を意味する。斯かる効果には、変性意識状態、満足、快楽、恍惚感、知覚変容、または幻覚が含まれてもよい。

【０２１６】

本明細書で使用される場合、「有効量」と言う用語は、活性成分、医薬品製剤、または娯楽用薬物製剤の量であって、予防効果および精神活性効果を含む望ましい生物学的効果または治療効果を誘発するのに十分な量を意味する。斯かる効果には、障害または疾病の兆候、症状、または原因に関する効果、または他の任意の望ましい生物学的システムの変化が含まれる。有効量は、例えば、健康状態、怪我の段階、疾病段階または障害段階、治療対象の被験者の体重または性別、投与のタイミング、投与方法、被験者の年齢などによって異なってはいるが、全て当業者によって決定可能である。

【０２１７】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」などの用語は、望ましい生理学的

効果、薬理学的効果、または生物学的効果を得ることを意味しており、予防的治療または治療処置もその中に含まれる。斯かる効果は、障害または疾病に帰属可能な斯かる障害または疾病の兆候、症状、または原因の抑制、軽減、改善、または逆転をもたらし得る。防止または治療の臨床証拠は、疾病または障害、被験者、および選択された治療によって異なっていてもよい。

【０２１８】

本明細書で使用される場合、「製薬上許容される」と言う用語は、医薬品製剤または娯楽用薬物製剤における物質と相溶性の、賦形剤、担体、希釈剤、または補助剤を含む物質であって、過剰な毒性、アレルギー反応、初期炎症反応、または妥当なリスク／恩恵比率に見合った他の副反応なしに被験者と接触させるのに使用できる、妥当な医療判断の範囲内の物質を意味する。

【０２１９】

「実質的に純粋」および「単離された」と言う用語は、本明細書で同じ意味で使用される場合、天然では共存する要素から分離された化合物（例えば、シロシビン誘導体）を意味する。一般的に、（体積、湿重量または乾燥重量、モル％、またはモル分率に基づいて）試料内の全物質の少なくとも６０％、更に好ましくは少なくとも７５％、更に好ましくは少なくとも９０％、９５％、９６％、９７％、または９８％、最も好ましくは少なくとも９９％が目的の化合物である場合、化合物は実質的に純粋である。純度は、任意の適切な方法、例えば、クロマトグラフィ、ゲル電気泳動、またはＨＰＬＣ分析によって測定できる。

【０２２０】

「回収された」と言う用語は、酵素、蛋白質、または化合物との関連で本明細書で使用される場合、斯かる酵素、蛋白質、または化合物のほぼ純粋な形体を意味する。

【０２２１】

「インビボ」と言う用語は、多置換シロシビン誘導体化合物の作製方法との関連で本明細書で使用される場合、シロシビン誘導体前駆体化合物を、例えば成長培地で培養される細胞（例えば、細胞または微生物）内で斯かるシロシビン誘導体前駆体化合物を変換可能な酵素に接触させて、斯かるシロシビン誘導体前駆体化合物を多置換シロシビン誘導体化合物に変換する工程を有する方法を意味する。斯かる細胞は、一般的に、異種的に発現したトリプトファンシンターゼＢポリペプチド、トリプトファンデカルボキシラーゼ、Ｎアセチルトランスフェラーゼ、Ｎメチルトランスフェラーゼ、およびプレニルトランスフェラーゼなどを含むシロシビン生合成酵素複合体を発現する。

【０２２２】

「インビトロ」と言う用語は、多置換シロシビン誘導体化合物の作製方法との関連で本明細書で使用される場合、シロシビン誘導体前駆体化合物を、細胞の外、例えば、マイクロウェルプレート、チューブ、フラスコ、ビーカー、タンク、反応器などで斯かるシロシビン誘導体前駆体化合物を変換可能な酵素に接触させて、斯かるシロシビン誘導体前駆体化合物を多置換シロシビン誘導体化合物に変換する工程を有する方法を意味する。

（一般的な実施）

【０２２３】

上述したように、本開示はシロシビン誘導体に関する。本開示は、特に、新規な多置換シロシビン誘導体を提供する。本明細書に提供される組成物は、一般的に、シロシビンの機能特性から逸脱した機能特性を示す。従って、例えば、多置換シロシビン誘導体は、シロシビンから逸脱した薬理学的特性を示し得る。更に、多置換シロシビン誘導体は、シロシビンとは異なる物理化学的特性を示し得る。従って、例えば、多置換シロシビン誘導体は、溶媒（例えば、水性溶媒）中において優れた溶解度を示し得る。斯かる点で、多置換シロシビン誘導体は、医薬品製剤および娯楽用薬物製剤の調剤の面で有益である。１つの実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、化学的および／または生合成的に容易に製造可能である。斯かる方法により、シロシビンをキノコ類から抽出し、その後化学反応を行って多置換誘導体を達成する工程が回避できる。更に、キノコ類の成長が回

避され、従って、天候や天気への依存が限定され、精神活性化合物を含むキノコ類の栽培に伴う潜在的な法的および社会的課題が制限される。斯かる方法により、膨大な量の多置換シロシビン誘導体が効率的に製造可能である。

【０２２４】

以下において、選択された実施形態が図面を参照して記載される。

【０２２５】

まず、例示的な多置換シロシビン誘導体が記載される。その後、多置換シロシビン誘導体の使用方法および製造方法が記載される。

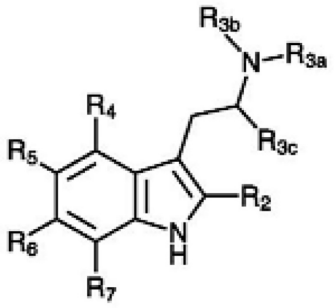
【０２２６】

従って、本開示は、１つの態様において、シロシビンとして知られる化合物の誘導体を提供するものであり、その化学構造が図１に示される。本明細書で提供される誘導体は、特に、多置換誘導体（２つ以上の置換成分を有するシロシビン誘導体を含む）である。

【０２２７】

従って、本開示は、１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、本明細書の教示に従い、式（Ｉ）：

【化９３】



(I),

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）を提供する。

【０２２８】

従って、式（Ｉ）の化合物に言及すると、その１つの態様において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから選択される置換成分であることにまず注目されたい。従って、本開示の１つの態様において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは置換成分であることを理解されたい。置換成分は、各々独立に、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択され、その場合、２つ（３つ以上ではない）の置換成分が選択される場合、それらは非同一であり、３つ以上の置換成分が選択される場合、選択された置換成分のうち少なくとも２つは非同一である。

【０２２９】
本明細書の１つの態様の１つの実施形態において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも３つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから選択される置換基であってもよい。
【０２３０】
本明細書の１つの態様の１つの実施形態において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも３つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも３つから選択される置換基であってもよい。
【０２３１】
式（Ｉ）の化合物への言及を継続すると、本明細書の更なる態様において、R_4はリン酸基または水素原子であってよい。
【０２３２】
式（Ｉ）の化合物への言及を継続すると、本明細書の更なる態様において、R_{3a}およびR_{3b}は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよい。従って、R_{3a}およびR_{3b}は水素原子であってもよいし、あるいはR_{3a}およびR_{3b}は各々アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、またはより長い鎖のアルキル基であってもよいし、あるいはR_{3a}およびR_{3b}は各々アシル基であってもよいし、あるいはR_{3a}およびR_{3b}は各々アリール基であってもよい。更に、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つが水素原子で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアルキル基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つが水素原子で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアシル基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つが水素原子で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアリール基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアルキル基で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアリール基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアルキル基で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアシル基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアシル基で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアリール基であってもよい。
【０２３３】
式（Ｉ）の化合物への言及を継続すると、本明細書の更なる態様において、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7基の各々は水素原子である。更に、上述したように、R_4も水素原子であってよい。
【０２３４】
本明細書の開示に従うと、１つの態様において、多置換シロシビン誘導体は２つまたは３つの置換基を有している。斯かる例の各々が、選択された図面を参照して次に考察される。特に、２つの置換基を有する多置換シロシビン誘導体の例が図３Ａ～３Ｌを参照して考察され、３つの置換基を有する多置換シロシビン誘導体例が図４Ａ～４Ｉ、５Ａ～５Ｉ、６Ａ～６Ｉ、および７Ａ～７Ｉを参照して考察される。明確さのために述べると、斯かる図面の各々において、例えば$S1_5$、$S2_5$、および$S1_7$などの表示は、それぞれ５の位置（C_5）における第一置換基Ｓ１、５の位置（C_5）における第二置換基Ｓ２、７の位置（C_7）における第一置換基Ｓ１を示していることに注目されたい。同様に、特定の図面において、同じ化合物内の表示、例えば$S2_2$および$S2_6$は、２の位置（C_2）における第二置換基Ｓ２および同じ化合物の６の位置（C_6）における同じ第二置換基を示している（例えば、図６Ｉを参照）。
【０２３５】
従って、次に図３Ａ～３Ｌ（R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基

である本明細書による多置換シロシビン誘導体の例）を参照すると、２，５－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図３Ａに示されており、２，５－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図３Ｂに示されており、２，６－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図３Ｃに示されており、２，６－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図３Ｄに示されており、２，７－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図３Ｅに示されており、２，７－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図３Ｆに示されており、５，６－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図３Ｇに示されており、５，６－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図３Ｈに示されており、５，７－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図３Ｉに示されており、５，７－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図３Ｊに示されており、６，７－ジ－Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図３Ｋに示されており、６，７－ジ－Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図３Ｌに示されている。前述の内容から明らかなように、図３Ａ～３Ｌの各々において、Ｓ１およびＳ２は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの２つから選択される。

【０２３６】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）プレニル基、および（ｉｉｉ）ニトリル基から選択されてもよく、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であってもよいが、但し、２つの置換基は非同一であり、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的な実施形態において、Ｓ１は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）プレニル基、および（ｉｉｉ）ニトリル基から選択されてもよく、Ｓ２は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択されてもよいし、あるいは反対に、Ｓ２は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）プレニル基、および（ｉｉｉ）ニトリル基から選択されてもよく、Ｓ１は（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択されてもよい。

【０２３７】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの更なる例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、ハロゲン原子であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択される置換基であってもよく、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的実施形態において、Ｓ１はハロゲン原子であってもよく、Ｓ２は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択されてもよいし、あるいは反対に、Ｓ２はハロゲン原子であってもよく、Ｓ１は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸

誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基であってもよい。

【０２３８】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの更なる例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、ハロゲン原子であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）アミノ基、（ｉｉ）ニトリル基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）ヒドロキシ基、および（ｖｉｉ）プレニル基から選択される置換基であってもよく、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的実施形態において、Ｓ１はハロゲン原子であってもよく、Ｓ２は（ｉ）アミノ基、（ｉｉ）ニトリル基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）ヒドロキシ基、および（ｖｉｉ）プレニル基から選択されてもよいし、あるいは反対に、Ｓ２はハロゲン原子であってもよく、Ｓ１は（ｉ）アミノ基、（ｉｉ）ニトリル基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）ヒドロキシ基、および（ｖ）プレニル基であってもよい。

【０２３９】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの更なる例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、ハロゲン原子であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、プレニル基であってもよく、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的実施形態において、Ｓ１はハロゲン原子であってもよく、Ｓ２はプレニル基であってもよいし、あるいは反対に、Ｓ２はプレニル基であってもよく、Ｓ１はハロゲン原子であってもよい。

【０２４０】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの更なる例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、プレニル基であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）ハロゲン原子、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択される置換基であってもよく、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的実施形態において、Ｓ１はプレニル基であってもよく、Ｓ２は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）ハロゲン原子、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基から選択されてもよいし、あるいは反対に、Ｓ２はプレニル基であってもよく、Ｓ１は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）ハロゲン原子、および（ｖｉｉｉ）ニトリル基であってもよい。

【０２４１】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの更なる例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、プレニル基であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｉｉ）ハロゲン原子、および（ｉｉｉ）ヒドロキシ基から選択される置換基であってもよく、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的実施形態において、Ｓ１はプレニル基であってもよく、Ｓ２は（ｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｉｉ）ハロゲン原子、および（ｉｉｉ）ヒドロキシ基から選択されてもよいし、あるいは反対に、Ｓ２はプレニル基であってもよく、Ｓ１は（ｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｉｉ）ハロゲン原子、および（ｉｉｉ）ヒドロキシ基であってもよい

。

【０２４２】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの更なる例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、ニトリル基であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、（ｖｉｉｉ）ハロゲン原子から選択される置換基であってもよく、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的実施形態において、Ｓ１はニトリル基であってもよく、Ｓ２は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、（ｖｉｉｉ）ハロゲン原子から選択されてもよいし、あるいは反対に、Ｓ２はニトリル基であってもよく、Ｓ１は（ｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉ）ニトロ基、（ｉｉｉ）グリコシルオキシ基、（ｉｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉ）プレニル基、（ｖｉｉｉ）ハロゲン原子であってもよい。

【０２４３】

従って、例えば、式（Ｉ）の化合物を参照すると、１つの更なる例示的実施形態において、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうち２つが置換基であってもよく、そのうちの１つは、ニトリル基であり、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つは、アミノ基またはＮ置換アミノ基であってもよく、R_2および非置換R_4、R_5、R_6、またはR_7は水素原子である。従って、図３Ａ～３Ｌを参照すると、斯かる例示的実施形態において、Ｓ１はニトリル基であってもよく、Ｓ２はアミノ基またはＮ置換アミノ基であってもよいし、あるいは反対に、Ｓ２はニトリル基であってもよく、Ｓ１はアミノ基またはＮ置換アミノ基であってもよい。

【０２４４】

次に、３つの置換基を含む多置換シロシビン誘導体において、図４Ａ～４Ｆ、４Ｇ～４Ｉ、５Ａ～５Ｆ、５Ｇ～５Ｉ、６Ａ～６Ｆ、６Ｇ～６Ｉ、７Ａ～７Ｆ、７Ｇ～７Ｉを参照すると、本明細書による多置換シロシビン誘導体の例が示されており、R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である。図４Ａ～４Ｆ、５Ａ～５Ｆ、６Ａ～６Ｆ、６Ｇ～６Ｉ、および７Ａ～７Ｆに示される例において、３つの置換基は３つの異なる置換基Ｓ１、Ｓ２、Ｓ３であることに注目されたい。図４Ｇ～４Ｉ、５Ｇ～５Ｉ、６Ｇ～６Ｉ、および７Ｇ～７Ｉにおいて、３つの置換基のうち２つが同一である（すなわち、Ｓ１、Ｓ２、Ｓ２）ように３つの置換基が選択される。この点に関し、例えば、特に、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体が図４Ａに示されており、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体が図４Ｂに示されており、２，５，６－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図４Ｃに示されており、２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体が図４Ｄに示されており、２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体が図４Ｆに示されている。前述の記載により明らかなように、図４Ａ～４Ｆの各々において、Ｓ１、Ｓ２、およびＳ３は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち３つから選択される。

【０２４５】

R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である更なる例が、図４Ｇ、４Ｈ、および４Ｉに示されており、特に、２，５，６－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体が図４Ｇに示されており、２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体

が図４Ｈに示されており、２，５，６－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図４Ｉに示されている。前述の記載により明らかなように、図４Ｇ～４Ｉの各々において、Ｓ１およびＳ２は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち２つから選択される。

【０２４６】

R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である更なる例が、図５Ａ、５Ｂ、５Ｃ、５Ｄ、５Ｅ、および５Ｆに示されており、特に、２，５，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体が図５Ａに示されており、２，５，７－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体が図５Ｂに示されており、２，５，７－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図５Ｃに示されており、２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体が図５Ｄに示されており、２，５，７－トリ－Ｓ３，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図５Ｅに示されており、２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体が図５Ｆに示されている。前述の記載により明らかなように、図５Ａ～５Ｉの各々において、Ｓ１、Ｓ２、およびＳ３は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち３つから選択される。

【０２４７】

R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である更なる例が、図５Ｇ、５Ｈ、および５Ｉに示されており、特に、２，５，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体が図５Ｇに示されており、２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図５Ｈに示されており、２，５，７－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図５Ｉに示されている。前述の記載により明らかなように、図５Ｇ～５Ｉの各々において、Ｓ１およびＳ２は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち２つから選択される。

【０２４８】

R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である更なる例が、図６Ａ、６Ｂ、６Ｃ、６Ｄ、６Ｅ、および６Ｆに示されており、特に、２，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体が図６Ａに示されており、２，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体が図６Ｂに示されており、２，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図６Ｃに示されており、２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体が図６Ｄに示されており、２，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図６Ｅに示されており、２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体が図６Ｆに示されている。前述の記載により明らかなように、図６Ａ～６Ｆの各々において、Ｓ１、Ｓ２、およびＳ３は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち３つから選択される。

【０２４９】

R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である更なる例が、図６Ｇ、６Ｈ、および６Ｉに示されており、特に、２，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体が図６Ｇに示されており、２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図６Ｈに示されており、２，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図６Ｉに示されている。前述の記載により明らかなように、図６Ａ～６Ｉの各々において、Ｓ１およびＳ２は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシ

ル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち２つから選択される。

【０２５０】

R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である更なる例が、図７Ａ、７Ｂ、７Ｃ、７Ｄ、７Ｅ、および７Ｆに示されており、特に、５，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ３－シロシビン誘導体が図７Ａに示されており、５，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ３，Ｓ２－シロシビン誘導体が図７Ｂに示されており、５，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図７Ｃに示されており、５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ３－シロシビン誘導体が図７Ｄに示されており、５，６，７－トリ－Ｓ３，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図７Ｅに示されており、５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ３，Ｓ１－シロシビン誘導体が図７Ｆに示されている。前述の記載により明らかなように、図７Ａ～７Ｆの各々において、Ｓ１、Ｓ２、およびＳ３は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち３つから選択される。

【０２５１】

R_2、R_5、R_6、またはR_7のうち３つが置換基である更なる例が、図７Ｇ、７Ｈ、および７Ｉに示されており、特に、５，６，７－トリ－Ｓ１，Ｓ２，Ｓ２－シロシビン誘導体が図７Ｇに示されており、５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ１，Ｓ２－シロシビン誘導体が図７Ｈに示されており、５，６，７－トリ－Ｓ２，Ｓ２，Ｓ１－シロシビン誘導体が図７Ｉに示されている。前述の記載により明らかなように、図７Ｇ～７Ｉの各々において、Ｓ１およびＳ２は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうち２つから選択される。

【０２５２】

更に、３Ａ～３Ｌ、４Ａ～４Ｉ、５Ａ～５Ｉ、６Ａ～６Ｉ、および７Ａ～７Ｉに示される例示的実施形態において、R_{3a}およびR_{3b}は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であってもよいことに注目されたい。従って、R_{3a}およびR_{3b}は水素原子であってもよいし、あるいはR_{3a}およびR_{3b}は各々アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、またはより長い鎖のアルキル基であってもよいし、あるいはR_{3a}およびR_{3b}は各々アシル基であってもよいし、あるいはR_{3a}およびR_{3b}は各々アリール基であってもよい。更に、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つが水素原子で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアルキル基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つが水素原子で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアシル基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つが水素原子で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアリール基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアルキル基で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアリール基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアルキル基で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアシル基であってもよい。R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアシル基で、R_{3a}およびR_{3b}のうちの１つがアリール基であってもよい。

【０２５３】

本明細書の更なる態様における、３Ａ～３Ｌ、４Ａ～４Ｉ、５Ａ～５Ｉ、６Ａ～６Ｉ、および７Ａ～７Ｉに示された例示的実施形態の各々において、R_{3c}はハロゲン原子またはカルボキシ基であってもよいことに注目されたい。

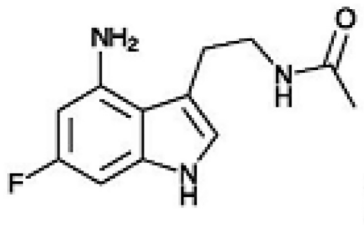
【０２５４】

本明細書の更なる態様における、３Ａ～３Ｌ、４Ａ～４Ｉ、５Ａ～５Ｉ、６Ａ～６Ｉ、および７Ａ～７Ｉに示された例示的実施形態の各々において、R_4はハロゲン原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であってもよいことに注目されたい。

【０２５５】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＩＸ）：

【化９４】



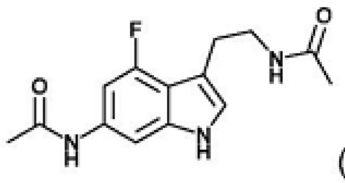
(IX).

の化合物であってもよい。

【０２５６】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（Ｘ）：

【化９５】



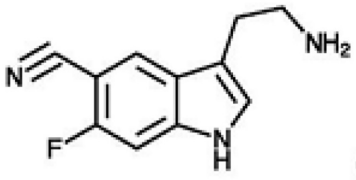
(X).

の化合物であってもよい。

【０２５７】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＩ）：

【化９６】



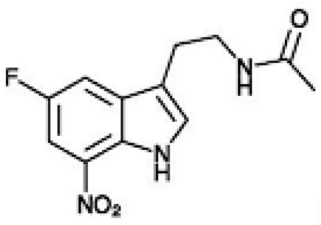
(XI).

の化合物であってもよい。

【０２５８】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＩＩ）：

【化９７】



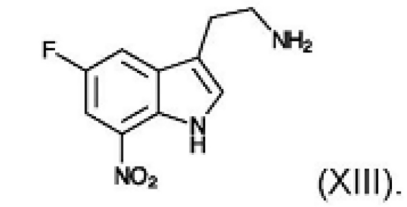
(XII).

の化合物であってもよい。

【０２５９】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＩＩＩ）：

【化９８】



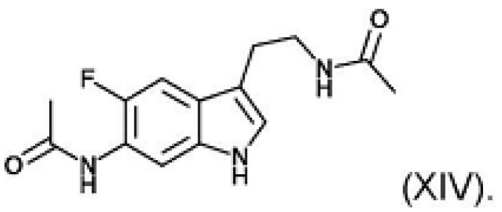
(XIII).

の化合物であってもよい。

【０２６０】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＩＶ）：

【化９９】



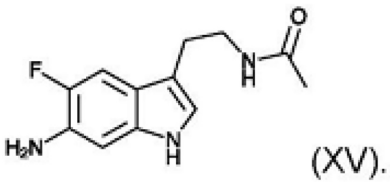
(XIV).

の化合物であってもよい。

【０２６１】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＶ）：

【化１００】



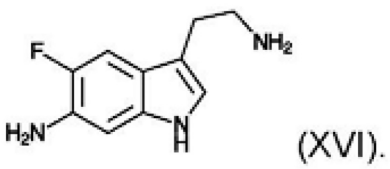
(XV).

の化合物であってもよい。

【０２６２】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＶ）：

【化１０１】



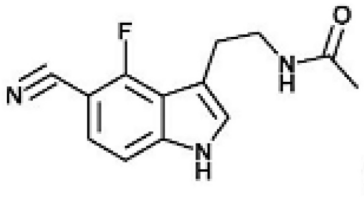
(XVI).

の化合物であってもよい。

【０２６３】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＶＩＩ）：

【化１０２】



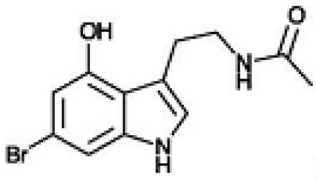
(XVII).

の化合物であってもよい。

【０２６４】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＶＩＩＩ）：

【化１０３】



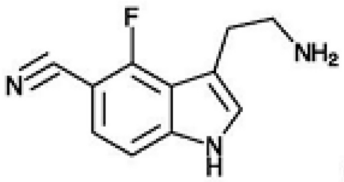
(XVIII).

の化合物であってもよい。

【０２６５】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＩＸ）：

【化１０４】



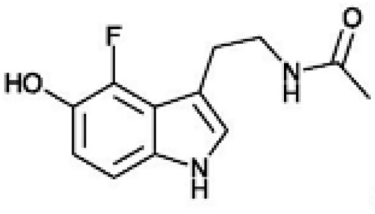
(XIX).

の化合物であってもよい。

【０２６６】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸ）：

【化１０５】



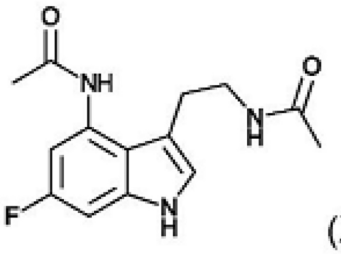
(XX).

の化合物であってもよい。

【０２６７】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＩ）：

【化１０６】



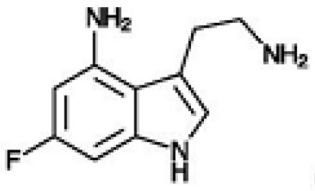
(XXI).

の化合物であってもよい。

【０２６８】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＩＩ）：

【化１０７】



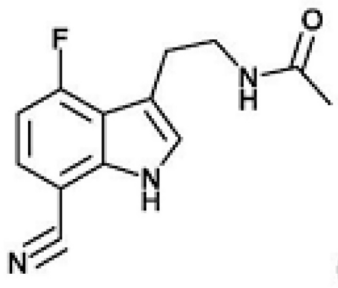
(XXII).

の化合物であってもよい。

【０２６９】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＩＩＩ）：

【化１０８】



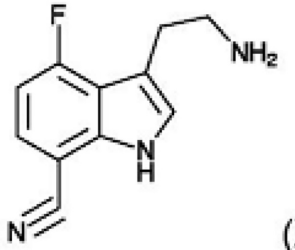
(XXIII).

の化合物であってもよい。

【０２７０】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＩＶ）：

【化１０９】



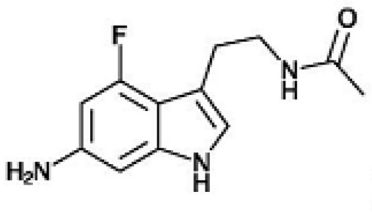
(XXIV).

の化合物であってもよい。

【０２７１】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＶ）：

【化１１０】



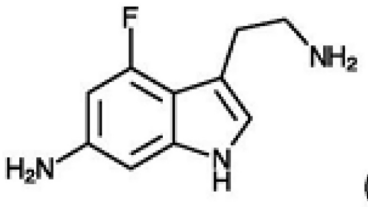
(XXV).

の化合物であってもよい。

【０２７２】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＶＩ）：

【化１１１】



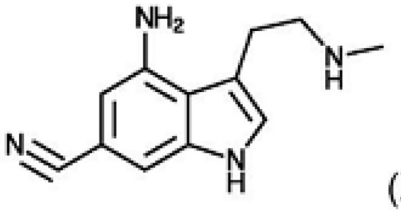
(XXVI)

の化合物であってもよい。

【０２７３】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＶＩＩ）：

【化１１２】



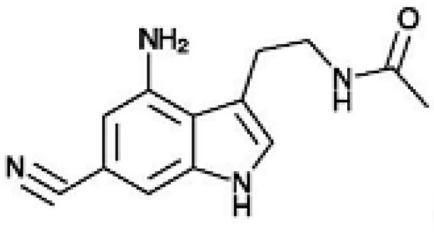
(XXVII)

の化合物であってもよい。

【０２７４】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＶＩＩＩ）：

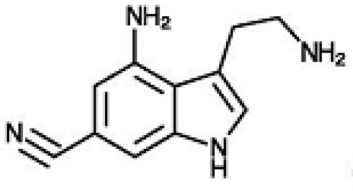
【化１１３】



(XXVIII).

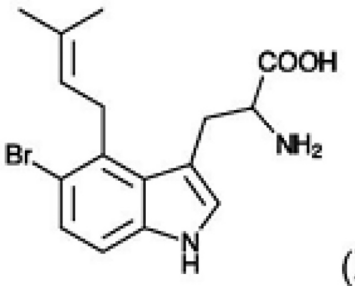
の化合物であってもよい。

【０２７５】
更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＩＸ）：
【化１１４】



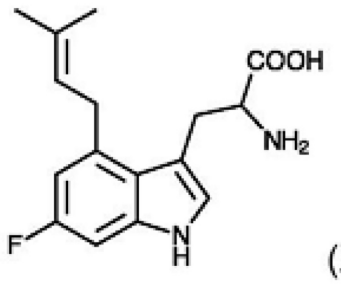
(XXIX).

の化合物であってもよい。
【０２７６】
更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸ）：
【化１１５】



(XXX)

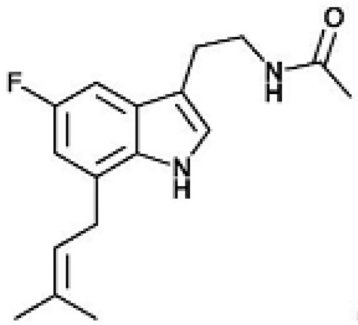
の化合物であってもよい。
【０２７７】
更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＩ）：
【化１１６】



(XXXI).

の化合物であってもよい。
【０２７８】
更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＩＩ）：

【化１１７】



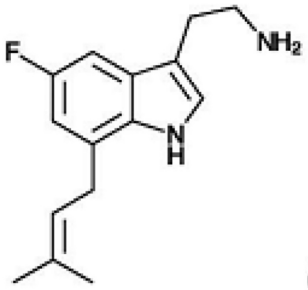
(XXXII).

の化合物であってもよい。

【０２７９】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＩＩＩ）：

【化１１８】



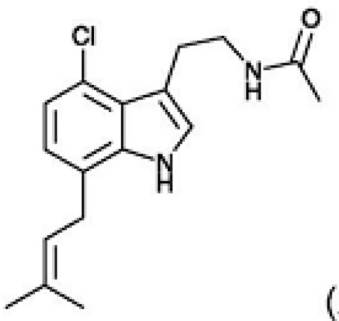
(XXXIII).

の化合物であってもよい。

【０２８０】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＩＶ）：

【化１１９】



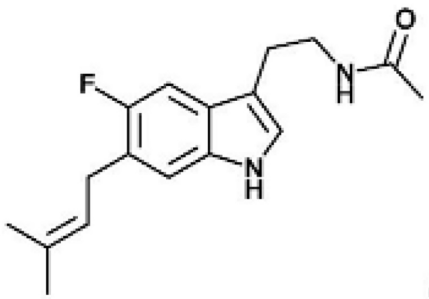
(XXXIV)

の化合物であってもよい。

【０２８１】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＶ）：

【化１２０】



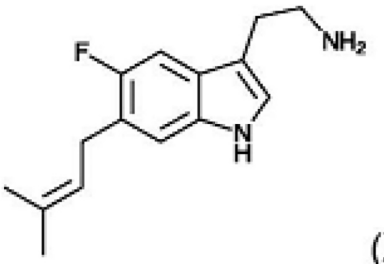
(XXXV)

の化合物であってもよい。

【０２８２】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＶＩ）：

【化１２１】



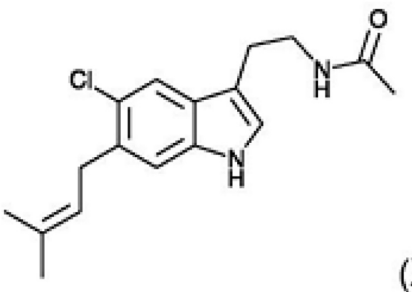
(XXXVI)

の化合物であってもよい。

【０２８３】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化１２２】



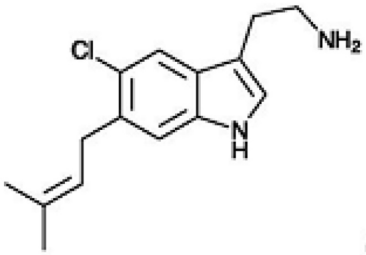
(XXXVII).

の化合物であってもよい。

【０２８４】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化１２３】



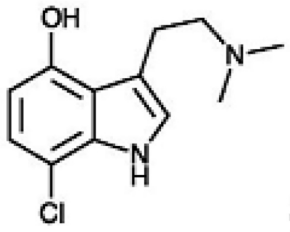
(XXXVIII).

の化合物であってもよい。

【０２８５】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＸＸＩＸ）：

【化１２４】



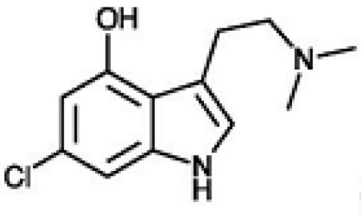
(XXXIX).

の化合物であってもよい。

【０２８６】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬ）：

【化１２５】



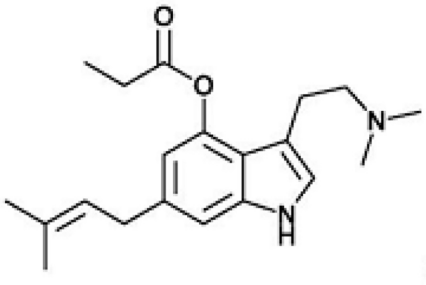
(XL).

の化合物であってもよい。

【０２８７】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＩ）：

【化１２６】



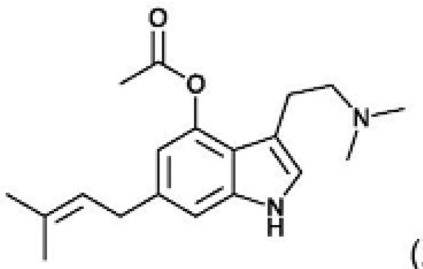
(XLI).

の化合物であってもよい。

【０２８８】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＩＩ）：

【化１２７】



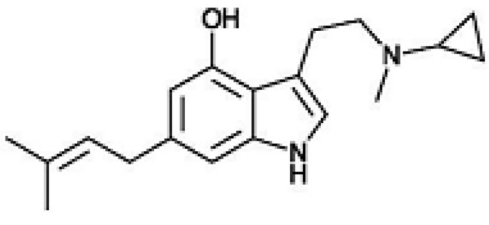
(XLII).

の化合物であってもよい。

【０２８９】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＩＩＩ）：

【化１２８】



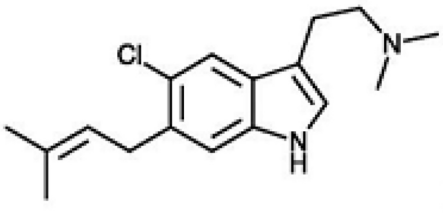
(XLIII).

の化合物であってもよい。

【０２９０】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＩＶ）：

【化１２９】



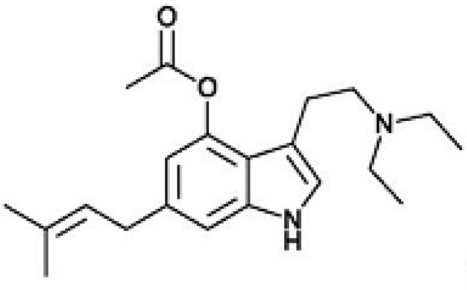
(XLIV)

の化合物であってもよい。

【０２９１】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＶ）：

【化１３０】



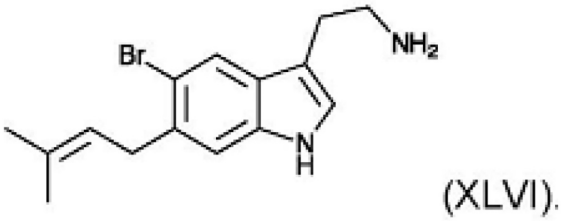
(XLV).

の化合物であってもよい。

【０２９２】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＶＩ）：

【化１３１】



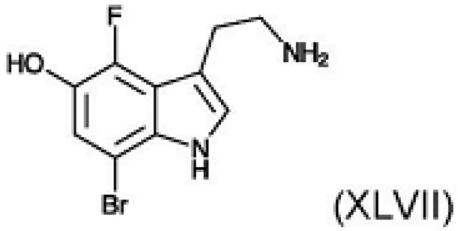
(XLVI).

の化合物であってもよい。

【０２９３】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＶＩＩ）：

【化１３２】



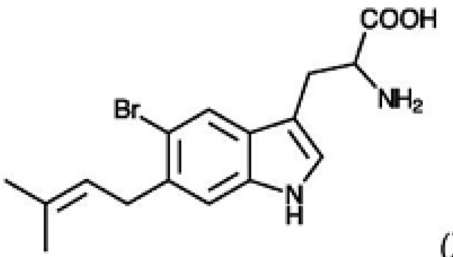
(XLVII)

の化合物であってもよい。

【０２９４】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＶＩＩＩ）：

【化１３３】



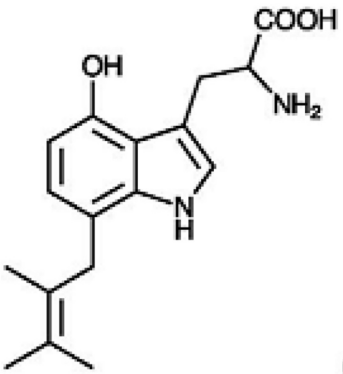
(XLVIII)

の化合物であってもよい。

【０２９５】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＸＬＩＸ）：

【化１３４】



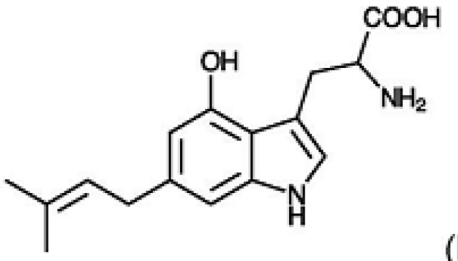
(XLIX).

の化合物であってもよい。

【０２９６】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（Ｌ）：

【化１３５】



(L).

の化合物であってもよい。

【０２９７】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＩ）：

【化１３６】



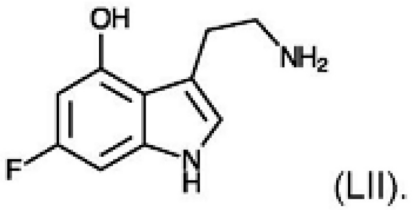
(LI).

の化合物であってもよい。

【０２９８】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＩＩ）：

【化１３７】



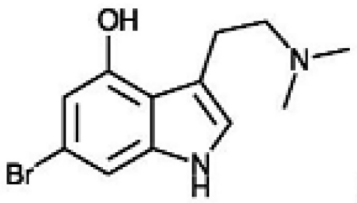
(LII).

の化合物であってもよい。

【０２９９】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＩＩＩ）：

【化１３８】



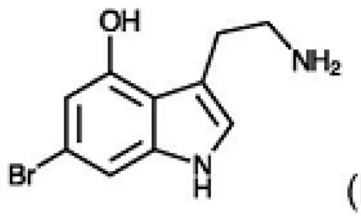
(LIII).

の化合物であってもよい。

【０３００】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＩＶ）：

【化１３９】



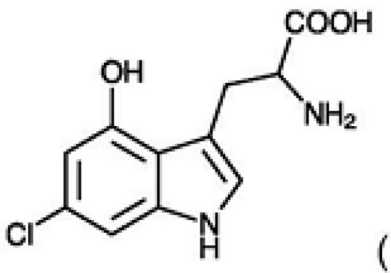
(LIV).

の化合物であってもよい。

【０３０１】

更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＶ）：

【化１４０】



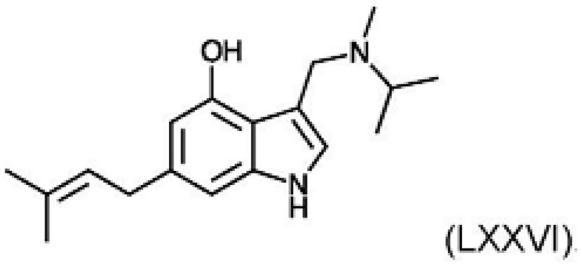
(LV).

の化合物であってもよい。

【０３０２】

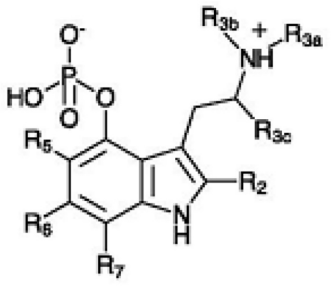
更に、１つの例示的実施形態において、本開示の多置換シロシビン誘導体は、以下の式

（ＬＸＸＶＩ）：
【化１４１】



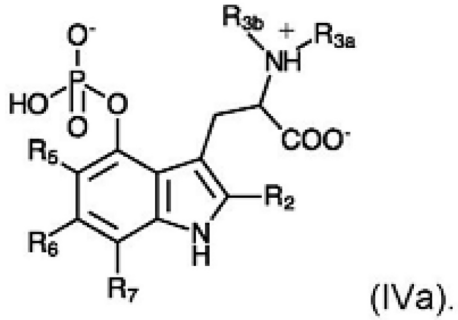
(LXXVI)

の化合物であってもよい。
【０３０３】
本開示の多置換シロシビン誘導体が、その塩（製薬上許容可能な塩を含む）を有していることにも注目されたい。従って、C_3原子から延びるエチルアミノ基の窒素原子はプロトン化され、その正の電荷が例えば塩素イオンまたは硫酸イオンでバランスが取られ、塩化物塩または硫酸塩を形成してもよい。更に、R_4がリン酸基である化合物において、リン酸基は脱プロトン化され、その負の電荷が例えばナトリウムイオンまたはカリウムイオンでバランスが取られ、ナトリウム塩またはカリウム塩を形成してもよい。
【０３０４】
更に、R_4がリン酸基の場合、プレニル化されたシロシビン誘導体と言う用語は、以下の式（ＩＶ）：
【化１４２】



(IV)

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）を有することに注目されたい。R_{3c}がカルボキシル基である場合、以下の式（Ｉｖａ）：
【化１４３】



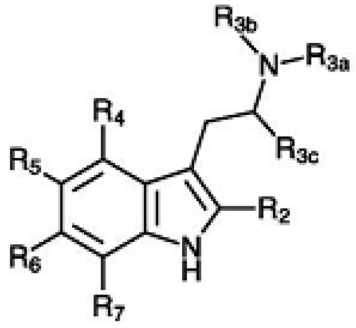
(IVa).

が更に含まれる。式（ＩＶ）および（ＩＶａ）のプレニル化されたシロシビン誘導体の塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）も更に含まれる。

【０３０５】

従って簡単に要約すると、本開示は多置換シロシビン誘導体を提供する。本開示は、特に、以下の式（I）：

【化１４４】



(I),

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）を提供する。

【０３０６】

（C_1－C_{20}）

別の実施形態において、R_{3a}およびR_{3b}は、水素原子、（C_1－C_{20}）アルキル基、（C_6－C_{14}）アリール基、または－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_{20}）アルキル基である。別の実施形態において、R_{3a}およびR_{3b}は、水素原子、（C_1－C_{10}）アルキル基、（C_6－C_{10}）アリール基、または－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_{10}）アルキル基である。別の実施形態において、R_{3a}およびR_{3b}は、水素原子、（C_1－C_6）アルキル基、フェニル基、または－Ｃ（＝Ｏ）（C_1－C_6）アルキル基である。別の実施形態において、R_{3a}およびR_{3b}は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、フェニル基、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2CH_3、または－Ｃ（＝Ｏ）－$CH_2CH_2CH_3$である。

【０３０７】

別の実施形態において、R_{3a}および／またはR_{3b}は、（C_1－C_{20}）シクロアルキル基、または（C_1－C_{10}）シクロアルキル基、（C_1－C_{10}）シクロアルキル基、あるいは（C_1－C_{10}）シクロアルキル基である。１つの実施形態において、R_{3a}および／またはR_{3b}は、シクロプロパン基、シクロブタン基、シクロペンタン気基、またはシクロヘキサン基である。

【０３０８】

１つの実施形態において、本開示の式の定義の任意の１つにおけるアルキル基（Ｏ－アルキル基を含む）はC_1－C_{20}アルキルである。別の実施形態において、アルキル基はC_1－C_{10}アルキルである。別の実施形態において、アルキル基はC_1－C_6アルキルである。別の実施形態において、アルキル基はメチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルである。

【０３０９】

１つの実施形態において、本開示の式の定義の任意の１つにおけるアシル基（Ｏ－アシル基を含む）はＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$アシル（またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$アシル－Ｏ）である。別の実施形態において、アルキル基はＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アシル（またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アシル－Ｏ）である。別の実施形態において、アルキル基はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシル（またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アシル－Ｏ）である。別の実施形態において、アシル基はＯ－アシル基、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、またはペンタノイルである。

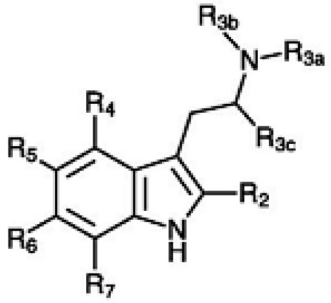
【０３１０】

１つの実施形態において、本開示の式の定義の任意の１つにおけるアリール基は任意に置換されたＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$アリールである。別の実施形態において、アリール基は任意に置換されたＣ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリールまたはフェニルである。別の実施形態において、アリール基はフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フェナントレニル、ビフェニレニル、インダニル、インデニルなどである。

【０３１１】

本開示の多置換シロシビン誘導体は、医薬品製剤または娯楽用薬物製剤の調剤に使用されてよい。従って、本開示は、別の態様の１つの実施形態において、多置換シロシビン誘導体を有する医薬品製剤または娯楽用薬物製剤を更に提供する。従って、１つの態様の更なる実施形態において、本開示は、以下の式（Ｉ）：

【化１４５】



(I),

の化合物（ここで、Ｒ$_{2}$、Ｒ$_{4}$、Ｒ$_{5}$、Ｒ$_{6}$、またはＲ$_{7}$の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換Ｒ$_{2}$、Ｒ$_{5}$、Ｒ$_{6}$、またはＲ$_{7}$の各々は水素原子であり、Ｒ$_{4}$が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、Ｒ$_{4}$は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、Ｒ$_{3a}$およびＲ$_{3b}$は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、Ｒ$_{3c}$は水素原子またはカルボキシル基である）を有する医薬品製剤または娯楽用薬物製剤を提供する。

【０３１２】

医薬品製剤または娯楽用薬物製剤は、液体、錠剤、カプセル、マイクロカプセル、ナノカプセル、経皮パッチ、ゲル、泡、アエロゾル、ナノ粒子、粉末、クリーム、乳剤、ミセルシステム、薄膜、噴霧液、胚珠、注入液、茶、煎じ液、座薬などとして調剤されてもよく、賦形剤を含有するニトリル化されたシロシビン誘導体の製薬上許容可能な塩または溶媒和もそれに含まれる。「賦形剤」と言う用語は、本開示の化合物以外の任意の成分を意味する。当業者には容易に想到可能なように、賦形剤の選択は、特定の投与方法、本開示の化合物の溶解度への賦形剤の影響などの要因に基づいて行われてもよく、調製方法は当業者には明白であろう。斯かる組成物および調剤方法は、例えば、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ‘ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，” ２２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ ａｎｄ Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ａｔ ｔｈｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２０１２）に見出されるであろう。

【０３１３】
本開示の化合物を使用する場合の用量は幅広い制限内で変動可能であり、当業者には習慣的および既知であるように、個々の症例の個別的条件に合わせて変更可能である。容量は、例えば、治療対象の疾病の性質および重篤度、患者の状態、適用される化合物、急性疾患の治療か、あるいは慢性疾患の治療か、予防法が実行されているか否か、化合物の送達方法、本開示の化合物に加えて更なる活性化合物が投与されるか否かなどに基づくものである。本開示の代表的な用量には、限定されないが、約０．００１ｍｇ～約５０００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約２５００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約５００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約２５０ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約５０ｍｇ、および約０．００１ｍｇ～約２５ｍｇが含まれる。本開示の代表的な用量には、限定されないが、約０．０００１～約１，０００ｍｇ、約１０～約１６０ｍｇ、約１０ｍｇ、約２０ｍｇ、約４０ｍｇ、約８０ｍｇ、または約１６０ｍｇが含まれる。１日に複数の投与用量が投与されてもよく、特に比較的大量が必要であると見なされる場合には、例えば、２、３、または４の投与用量が投与されてもよい。被験者の状態次第で、および患者の医師または介護人が適切であると考える場合、本明細書記載の用量を上下方向へ変動させる必要が生じるかも知れない。

【０３１４】
本開示の多置換シロシビン誘導体を有する医薬品製剤または娯楽用薬物製剤は、経口的に投与されてもよい。経口投与には、化合物が胃腸管に入れるように嚥下が行われてもよいし、あるいは化合物が口から直接血流に入れるように、頬側投与または舌下投与が行われてもよい。経口投与に適した製剤には、固体製剤および液体製剤の両方が含まれる。

【０３１５】
固体製剤には、錠剤、（粒子、液体、マイクロカプセル、または粉末を含有する）カプセル、ロゼンジ（液体充填ロゼンジを含む）、咀嚼物、多重粒子またはナノ粒子、ゲル、固溶体、リポソーム製剤、マイクロカプセル化製剤、クリーム、薄膜、胚珠、座薬、および噴霧剤が含まれる。

【０３１６】
液体製剤には、懸濁液、溶液、シロップ、およびエリキシルが含まれる。斯かる製剤は軟カプセル剤または硬カプセル剤のフィラーとして利用されてもよく、一般的に担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切なオイル、および１つ以上の乳化剤、および／または懸濁剤を有する。液体製剤は、例えばサシェから固体を再構成することにより調製されてもよい。

【０３１７】
錠剤に結合的性質を付与するのに、結合剤が一般的に使用される。適切な結合剤には、微晶セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然ゴムおよび合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。

【０３１８】
錠剤には、希釈剤、例えば、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水など）、マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、ショ糖、ソルビトール、微晶セルロース、澱粉、および二塩基性リン酸カルシウム二水和物などが含まれてもよい。

【０３１９】
錠剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０などの表面活性剤を任意で有してもよい。表面活性剤が使用される場合、それは錠剤の０．２％（ｗ／ｗ）～５％（ｗ／ｗ）を占めてもよい。

【０３２０】
錠剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フラム酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物などの潤滑剤を更に含んでもよい。潤滑剤は、一般的に、錠剤の０．２５％（ｗ／ｗ）～１０％（ｗ／ｗ）、または０．５％（ｗ／ｗ）～３％（ｗ／ｗ）を占める。

【０３２１】
錠剤は、多置換シロシビン誘導体に加え、錠剤分解物質を有していてもよい。錠剤分解物質の例には、グリコール酸澱粉ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微晶セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉、アルファ澱粉、およびアルギン酸ナトリウムが含まれる。錠剤分解物質は、一般的に、剤形の１％（ｗ／ｗ）～２５％（ｗ／ｗ）、または５％（ｗ／ｗ）～２０％（ｗ／ｗ）を占める。
【０３２２】
他の可能な補助剤には、抗酸化剤、着色剤、香料、保存剤、および調味料が含まれる。
【０３２３】
錠剤の剤形に関して言えば、本開示の化合物は、化合物の望ましい有効量次第ではあるが、剤形の１％（ｗ／ｗ）～８０％（ｗ／ｗ）、更に一般的には、剤形の５％（ｗ／ｗ）～６０％（ｗ／ｗ）を占めてもよい。
【０３２４】
例示的な錠剤は、約８０％（ｗ／ｗ）以下の化合物、約１０％（ｗ／ｗ）～約９０％（ｗ／ｗ）の結合剤、約０％（ｗ／ｗ）～約８５％（ｗ／ｗ）の希釈剤、約２％（ｗ／ｗ）～約１０％（ｗ／ｗ）の錠剤分解物質、および約０．２５％（ｗ／ｗ）～約１０％（ｗ／ｗ）の潤滑剤を有する。
【０３２５】
錠剤の形成は、“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，”Ｖｏｌ．１－Ｖｏｌ．３，ｂｙ ＣＰＣ Ｐｒｅｓｓ（２００８）で考察されている。
【０３２６】
本開示の多置換シロシビン誘導体を有する医薬品製剤または娯楽用薬物製剤は、血流、筋肉、または内蔵に直接投与されてもよい。従って、医薬品製剤または娯楽用薬物製剤は、非経口的に投与（例えば、皮下、静脈内、動脈内、髄腔内、心室内、脳内、筋肉内、または腹膜内注射）されてもよい。非経口製剤は、一般的に、賦形剤（塩、炭水化物、緩衝剤など）を含む水溶液（１つの実施形態では、ｐＨ３～ｐＨ９）であるが、アプリケーション次第では、滅菌非水溶液として、または滅菌水などの適切な賦形剤と一緒に使用される乾燥形体として、更に適切に調剤されてもよい。
【０３２７】
非経口投与用の本開示の多置換シロシビン誘導体を有する製剤は、即時放出および／または放出調節するように調剤されてもよい。放出調節製剤には、遅延放出、徐放性放出、パルス放出、制御放出、ターゲット放出、およびプログラム放出が含まれる。従って、本開示の化合物は、固体、半固体として、あるいは活性化合物の調節放出を提供する埋め込み式デポとして投与されるための揺変性液として調剤されてもよい。斯かる製剤の例には、薬剤コーティングステントおよびポリ（ｄｌ－乳酸コグリコール）酸（ＰＧＬＡ）ミクロスフェアが含まれる。
【０３２８】
本開示の医薬品製剤または娯楽用薬物製剤は、皮膚または粘膜へ局所的に、すなわち経皮的に投与されてもよい。斯かる目的用の例示的な医薬品製剤または娯楽用薬物製剤には、ゲル、ヒドロゲル、ローション、液体、クリーム、軟膏、散布剤、化粧品、オイル、目薬、外傷用医薬材料、泡、薄膜、皮膚パッチ、カシェ剤、インプラント、スポンジ、繊維、包帯、およびマイクロエマルション剤が含まれる。リポソームが使用されてもよい。例示的な担体には、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびポリピレングリコールが含まれる。浸透促進剤が用いられてもよい（例えば、Ｆｉｎｎｉｎ，Ｂ．ａｎｄ Ｍｏｒｇａｎ，Ｔ．Ｍ．，１９９９ Ｊ．Ｐｈａｒｍ，Ｓｃｉ．，８８（１０），９５５－９５８を参照）。
【０３２９】

局所投与の他の方法には、電気穿孔法、イオントフォレシス、音波泳動法、ソノフォレシス、およびマイクロニードルまたはニードルフリー（例えば、Ｐｏｗｄｅｒｊｅｃｔ（商標）、Ｂｉｏｊｅｃｔ（商標）など）注射による送達が含まれる。

【０３３０】

吸入または空気混入用の医薬品製剤または娯楽用薬物製剤には、製薬上許容可能な水性溶媒または有機溶媒の溶液および懸濁液またはその混合物および粉末が含まれる。液体または固体の医薬品組成物には、適切な製薬上許容可能な賦形剤が含まれてもよい。いくつかの実施形態において、医薬品組成物は、局所効果または全身効果用に、経口または経鼻呼吸器経路によって投与される。製薬上許容可能な溶媒内の医薬品組成物は、不活性ガスを使用して霧状にされてもよい。噴霧溶液は噴霧装置から直接吸入されてもよいし、噴霧装置をフェースマスクテントまたは間欠的陽圧呼吸装置に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末の医薬品組成物は、例えば、適切な方法で製剤を送達する装置から経口または経鼻的に投与されてもよい。

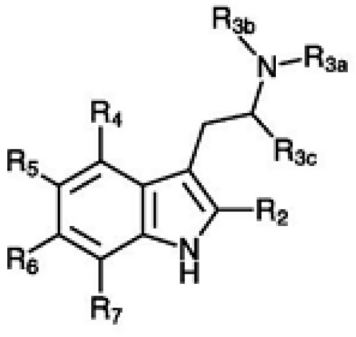
【０３３１】

本出願の多置換シロシビン誘導体が娯楽用薬物として使用される更なる実施形態において、化合物は、食物または食品、飲み物、調味料、パーソナルケア製品、例えば、化粧品、香水、バスオイル、またはオイル（マッサージオイルとしての局所投与または燃焼あるいはエアロゾル化用オイル）などの組成物に含まれてもよい。

【０３３２】

従って、多置換シロシビン誘導体化合物が医薬品または娯楽用薬物として使用されてもよいことは明白である。従って、本明細書の別の態様の少なくとも１つの実施形態において、本開示は、式（Ｉ）：

【化１４６】



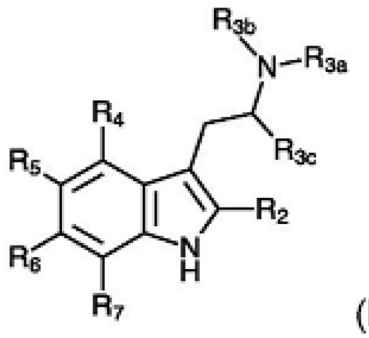
(I),

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）の使用を提供する。

【０３３３】

本開示の化合物を有する医薬品製剤は、被験者の治療、特に被験者の精神障害の治療に使用されてもよい。従って、本発明には、更なる実施形態において、精神障害の治療方法が含まれ、当該方法には、以下の式（Ｉ）：

【化１４７】



(I)

の化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）を有する医薬品製剤をそれを必要とする被験者に投与する工程が含まれる。

【０３３４】

治療対象の精神障害には、例えば、知的障害、全般的発達遅延、コミュニケーション障害、自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症（ＡＤＨＤ）などの神経発達症；躁鬱病などの双極性障害および関連障害群；全般性不安障害（ＧＡＤ）などの不安障害；広場障害、社会不安障害、特定の恐怖症（自然現象、医療、動物、状況など）、パニック障害、分離不安障害、急性ストレス障害、適応障害、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）、および反応性愛着障害などのストレス障害；解離性健忘症、解離性同一性障害、および離人／現実感喪失症候群などの解離性障害；身体症状症、病気不安症、転換性障害、および虚偽性障害などの身体表現性障害；神経性摂食不振症、神経性拒食症、反芻性障害、異食症、過食性障害などの摂食障害；ナルコレプシー、不眠障害、過眠症、呼吸関連睡眠障害、睡眠随伴症、およびむずむず脚症候群などの睡眠障害；窃盗症、放火癖、間欠性爆発性障害、後遺障害、および反抗挑発症などの崩壊性行動障害；重篤気分変調症、大鬱病性障害、持続性抑鬱障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、物質・医薬品誘発性抑鬱障害、産後鬱病、および別の医学的状態（例えば、命を脅かす癌症状内の精神的および実存的苦悩）によって引き起こされる抑鬱障害（ＡＣＳ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｓｃｉ．４：５５３－５６２；Ｊ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒ Ｒｅｓ １３７：２７３－２８２）などの抑鬱障害群；アルコール関連障害、大麻関連障害、吸入剤関連障害、覚醒剤使用障害、および煙草使用障害などの物質関連障害；せん妄などの神経認知障害；精神分裂病；強迫症（ＯＣＤ）、身体醜形障害、ためこみ症、抜毛症、物質・医薬品誘発性強迫性障害、および別の医学的状態関連の強迫性障害などの強迫性障害、および反社会性パーソナリティ障害、回避性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害、強迫性パーソナリティ障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調質パーソナリティ障害、および統合失調型パーソナリティ障害などのパーソナリティ障害が含まれる。

【０３３５】

１つの態様において、本開示の化合物は、５－ＨＴ$_{2A}$に接触させ、それにより５－ＨＴ$_{2A}$受容体を調整してもよい。斯かる接触には、例えば、５－ＨＴ$_{2A}$受容体を含む試料、精製された５－ＨＴ$_{2A}$受容体を含む試料、または５－ＨＴ$_{2A}$受容体を有する細胞を含む試料に化合物を導入することにより、本開示の化合物と５－ＨＴ$_{2A}$受容体をイン

ビトロ条件下で組み合わせる工程が含まれる。インビトロ条件には、本明細書の実施例１に記載される条件が更に含まれる。接触工程には、インビボ条件下で本発明の化合物と５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体とを組み合わせる工程が更に含まれる。斯かるインビボ条件には、本明細書の化合物が、上述されたように、製薬的に活性な担体、希釈剤、または賦形剤と一緒に調剤され、被験者を治療する場合、その化合物の製薬学的に有効な量を動物またはヒトの被験者に投与する工程が含まれる。当該化合物は、５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体に接触させることにより、５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体の活性化または５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体の阻害を行う。

【０３３６】

従って、更なる態様において、本明細書に従って治療される状態は、任意の５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体介在障害であってよい。斯かる障害には、限定されないが、精神分裂病、精神障害、注意欠如・多動症、自閉症、および双極性障害が含まれる。

【０３３７】

１つの態様において、本開示の化合物は、５－ＨＴ$_{１Ａ}$に接触させ、それにより５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体を調整してもよい。斯かる接触には、例えば、５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体を含む試料、精製された５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体を含む試料、または５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体を有する細胞を含む試料に化合物を導入することにより、本開示の化合物と５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体をインビトロ条件下で組み合わせる工程が含まれる。インビトロ条件には、本明細書の実施例１に記載される条件が更に含まれる。接触工程には、インビボ条件下で本発明の化合物と５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体とを組み合わせる工程が更に含まれる。斯かるインビボ条件には、本明細書の化合物が、上述されたように、製薬的に活性な担体、希釈剤、または賦形剤と一緒に調剤され、被験者を治療する場合、その化合物の製薬学的に有効な量を動物またはヒトの被験者に投与する工程が含まれる。当該化合物は、５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体に接触させることにより、５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体の活性化または５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体の阻害を行う。

【０３３８】

従って、更なる態様において、本明細書に従って治療される状態は、任意の５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体介在障害であってよい。斯かる障害には、限定されないが、精神分裂病、精神障害、注意欠如・多動症、自閉症、および双極性障害が含まれる。

【０３３９】

いくつかの実施形態において、当該化合物は、５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体および５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体に接触させると、５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体を調整する（例えば、５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体の活性化または阻害を行う）かもしれないが、同時に５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体を調整することはないかもしれない。

【０３４０】

いくつかの実施形態において、当該化合物は、５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体および５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体に接触させると、５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体を調整する（例えば、５－ＨＴ$_{２Ａ}$受容体の活性化または阻害を行う）かもしれないが、同時に５－ＨＴ$_{１Ａ}$受容体を調整することはないかもしれない。

【０３４１】

本発明の多置換シロシビン誘導体の作製方法に関して述べると、まず、本発明の多置換シロシビン誘導体が、任意の有機化学合成方法、生合成方法、またはその組み合わせを含む任意の適切な方法で調製されることに注目されたい。次に、まず、本開示の多置換シロシビン誘導体を化学的に作製する例示的方法が考察される。その後、多置換シロシビン誘導体の例示的生合成作製方法が考察される。

【０３４２】

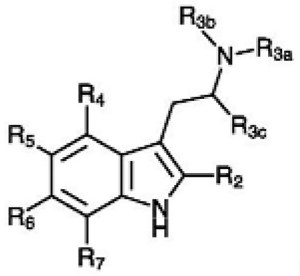
本開示の多置換シロシビン誘導体を作製する１つの適切な方法には、反応性のシロシビン誘導体化合物の選択および取得または調製、並びに置換基含有化合物の選択および取得または調製を行う工程が含まれ、更に、その後、当該反応性シロシビン誘導体と置換基含有化合物を化学的または生化学的に反応させ、多置換シロシビン誘導体化合物を取得する工程が含まれる。反応性シロシビン誘導体化合物が少なくとも１つの置換基もまだ所有していない本明細書の実施形態において、斯かる反応性の非置換シロシビン誘導体化合物（

すなわち、R_2、R_5、R_6、およびR_7が各々水素原子であるインドール構造含有反応物）は、一般的に、連続的に、少なくとも２つの置換基含有化合物と反応可能である。その例が、（単一の置換基を有する第一シロシビン誘導体を形成する例示的反応を示す）図９、１０、１１Ａ～１１Ｃ、および１２Ａ～１２Ｄ、並びに（２つ以上の置換基を有する多置換シロシビン誘導体を形成するその後の例示的反応を示す）１３Ａ～１３Ｃに示される。他の実施形態において、（図８Ａ～８Ｇに示されるように）反応性のシロシビン誘導体化合物は少なくとも１つの置換基を有しており、少なくとも１つの追加の置換基含有化合物と反応する。

【０３４３】

従って、本開示は、１つの態様の少なくとも１つの実施形態において、式（Ｉ）：

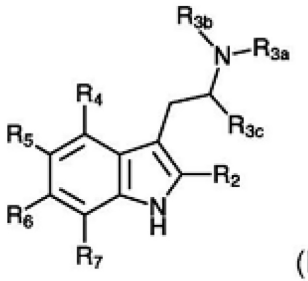
【化１４８】



(I)

のシロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々は水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}は、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}は水素原子またはカルボキシル基である）またはその塩を作製する方法を提供するものであり、当該方法は、以下の式（ＩＩ）：

【化１４９】



(II),

の反応性シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々が水素原子またはアルコール基であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、ヒドロキシ基、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}が、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアル

キル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}が水素原子またはカルボキシル基である）を、置換基含有化合物と反応させる工程を有する方法であり、置換基含有化合物の置換基は、式（Ｉ）のシロシビン置換基またはその塩を形成するのに十分な反応条件下で、（ｉ）ハロゲン含有化合物、（ｉｉ）ヒドロキシ基含有化合物、（ｉｉｉ）ニトロ基含有化合物、（ｉｖ）グリコシルオキシ基含有化合物、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基含有化合物、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体含有化合物、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基含有化合物、（ｖｉｉｉ）プレニル基含有化合物、および（ｉｘ）ニトリル基含有化合物から選択される。

【０３４４】

式（II）の反応性シロシビン誘導体化合物は複数の化合物を含んでいる。一般的に、式（II）の反応性シロシビン誘導体化合物は、まず目的の多置換シロシビン誘導体化合物を特定し、その置換基を決定し、その後、式（II）を有する適切な反応性シロシビン誘導体化合物を選択することによって選択できる。従って、例えば、$S1_4$，$S2_6$多置換シロシビン誘導体を調剤したい場合、$S1_4$反応性シロシビン誘導体化合物を選択し、Ｓ２置換基含有化合物と反応させ、目的の$S1_4$，$S2_6$多置換シロシビン誘導体化合物を形成する、あるいは$S1_5$，$S2_6$多置換シロシビン誘導体を調剤したい場合、$S1_5$反応性シロシビン誘導体化合物を選択し、Ｓ２置換基含有化合物と反応させ、望みの$S1_5$，$S2_6$多置換シロシビン誘導体を形成する。従って、本開示の化合物を作製するための化学反応の実施には、異なる原子（すなわち、R_2、R_4、R_5、R_6、および／またはR_7原子）での置換が関与すると、更に一般的に言うことができる。

【０３４５】

従って、１つの例示的実施形態において、$S1_5$が塩素原子であり、R_2、R_6、およびR_7が$S2_2$，$S2_6$，または$S2_7$である多置換シロシビン誘導体を形成するには、図８Ａおよび８Ｂに示される反応性シロシビン誘導体のように、R_4がＯ－アルキル基で、R_2、R_6、およびR_7が水素原子で、R_5が塩素原子で、R_{3a}およびR_{3b}が、水素原子、アルキル基、アシル基、またはアリール基である化合物となるように、反応性シロシビン誘導体を選択すればよい。

【０３４６】

１つの更なる例示的実施形態において、$S1_5$が塩素原子であり、R_2、R_6、およびR_7が$S2_2$，$S2_6$，または$S2_7$である多置換シロシビン誘導体を形成するには、図８Ｃおよび８Ｄに示される反応性シロシビン誘導体のように、R_4がＯ－アシル基で、R_2、R_6、およびR_7が水素原子で、R_5が塩素原子で、R_{3a}およびR_{3b}が、水素原子、アルキル基、アシル基、またはアリール基である化合物となるように、反応性シロシビン誘導体を選択すればよい。

【０３４７】

１つの更なる例示的実施形態において、$S1_5$が塩素原子であり、R_2、R_6、およびR_7が$S2_2$，$S2_6$，または$S2_7$である多置換シロシビン誘導体を形成するには、図８Ｅに示される反応性シロシビン誘導体のように、R_4がヒドロキシル基で、R_2、R_6、およびR_7が水素原子で、R_5が塩素原子で、R_{3a}およびR_{3b}が、水素原子、アルキル基、アシル基、またはアリール基である化合物となるように、反応性シロシビン誘導体を選択すればよい。

【０３４８】

１つの更なる例示的実施形態において、$S1_5$が塩素原子であり、R_2、R_6、およびR_7が$S2_2$，$S2_6$，または$S2_7$である多置換シロシビン誘導体を形成するには、図８Ｆに示される反応性シロシビン誘導体のように、R_4がリン酸基で、R_2、R_6、およびR_7が水素原子で、R_5が塩素原子で、R_{3a}およびR_{3b}が、水素原子、アルキル基、アシル基、またはアリール基である化合物となるように、反応性シロシビン誘導体を選択すればよい。

【０３４９】

１つの更なる例示的実施形態において、$S1_5$が塩素原子であり、R_2、R_6、および

R_7が$S2_2$，$S2_6$，または$S2_7$である多置換シロシビン誘導体を形成するには、図８Ｇに示される反応性シロシビン誘導体のように、R_4が水素原子で、R_2、R_6、およびR_7が水素原子で、R_5が塩素原子で、R_{3a}およびR_{3b}が、水素原子、アルキル基、アシル基、またはアリール基である化合物となるように、反応性シロシビン誘導体を選択すればよい。

【０３５０】

反応性シロシビン誘導体化合物は、化学的にほぼ純粋な形体、例えば、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または少なくとも約９９．９％の純度を有するシロシビン誘導体調剤の形体で提供されてもよい。シロシビン誘導体は、化学的に合成されてもよいし、ファインケミカル製造元、例えば、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標）（Ｓｔ．　Ｌｏｕｉｓ，　ＭＯ，　ＵＳＡ）から入手されてもよい。

【０３５１】

置換基含有化合物は、選択された反応性シロシビン誘導体化合物と反応可能な、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはN置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基を有する任意の化合物であってよい。

【０３５２】

置換基含有化合物は、化学的にほぼ純粋な形体、例えば、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または少なくとも約９９．９％の純度で提供されてもよい。ニトリル含有化合物は、化学的に合成または精製されてもよいし、ファインケミカル製造元、例えば、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（登録商標）（Ｓｔ．　Ｌｏｕｉｓ，　ＭＯ，　ＵＳＡ）から入手されてもよい。

【０３５３】

例えば、図９、１０、１１Ａ～１１Ｃ、１２Ａ～１２Ｄ、および１３Ａ～１３Ｃに示される例は、ニトロ化された（図９）、グリコシル化された（図１０）、アミン化された（図１１Ａ～１１Ｃ）、およびカルボキシル化された（図１２Ａ～１２Ｃ）シロシビン誘導体をまず形成するための例示的反応である。得られた化合物は、各々、図１３Ａ～１３Ｃの例に示されるように、追加の置換基含有化合物と反応させてもよい。

【０３５４】

従って、図１３Ａを参照すると、最初に合成された７ニトロ化シロシビン誘導体（化合物１３Ａ－２を参照）をC_5およびC_7炭素原子に２つのタイプの基を含む他の５，７－ジ－置換シロシビン誘導体へ変換する例示的化学変換をこれは示すものである。例えば、化合物１３Ａ－２のフリーデル・クラフツアシル化はC_5炭素にアシル基を位置選択的に与え、化合物１３Ａ－３を提供し、それが更にヨードホルム反応を通して、対応する５カルボキシ誘導体（化合物１３Ａ－４）に酸化されてもよい。次に、７ニトロ基は、水素源としてギ酸を用いるパラジウム媒介還元により、対応する７アミノシロシビン誘導体（化合物１３Ａ－５）に還元されてもよい。その７アミノ基は、酸性条件下で試薬として亜硝酸ナトリウムを用いて、反応性の多用途のジアゾニウム塩（化合物１３Ａ－６）に更に変換されてもよい。反応性の７ジアゾニウム塩中間化合物１３Ａ－６から、７ニトリルを更に含む対応する５カルボキシシロシビン誘導体（化合物１３Ａ－７）、７ヒドロキシ基（化合物１３Ａ－８）、７フッ素基（化合物１３Ａ－９）、または７ヨウ素基（化合物１３Ａ－１０）が得られてもよい。

【０３５５】

１つの態様の１つの例示的実施形態において、形成される第一シロシビン誘導体は、アセチル基を有する化合物（例えば、図１３Ａ、表示１３Ａ－３で示される化合物）であってもよい。他の例では、R_2、R_4、またはR_6、またはR_7がアセチル基を有してもよい。

【０３５６】

従って、図１３Ａおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第一の多置換シロシビン誘導体化合物が更に反応して、更なる多置換シロシビン誘導体化合物を形成するのは明白であろう。従って、例えば、形成された第一の多置換シロシビン誘導体は、図１３Ａ、表示１３Ａ－３に示される化合物、またはＲ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、およびＲ$_7$の他の組み合わせがニトロ基およびアセチル基を有する化合物であってもよい。形成された第一のシロシビン誘導体は反応してアセチル基を酸化し、式（I）の第二のシロシビン誘導体を形成（ここで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはニトロ基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシル基である）し、第二シロシビン誘導体、例えば、図１３Ａ、表示１３Ａ－４に示される化合物を形成してもよい。

【０３５７】

図１３Ａおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第二シロシビン誘導体はニトロ基を還元するように反応して、アミノ基および第三シロシビン誘導体を形成（ここで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはアミノ基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシル基である）してもよい。形成された第三シロシビン誘導体は、図１３Ａ、表示１３Ａ－５に示される化合物であってもよい。

【０３５８】

図１３Ａおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第三シロシビン誘導体は亜硝酸塩と反応してジアゾニウム塩のアミノ基を変換して中間体シロシビン誘導体を形成（ここで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはジアゾニウム基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシル基である）してもよい。形成された中間シロシビン誘導体は、例えば、図１３Ａ、表示１３Ａ－６に示される化合物であってもよい。

【０３５９】

図１３Ａおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された中間体シロシビン誘導体はニトリル含有化合物と反応してジアゾニウム基を変換し、第四シロシビン誘導体（ここで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはニトリル基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシル基である）、例えば、図１３Ａ、表示１３Ａ－７に示される化合物を形成してもよい。

【０３６０】

図１３Ａおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された中間体シロシビン誘導体は水と反応してジアゾニウム基を変換し、第五シロシビン誘導体（ここで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはヒドロキシ基で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシル基である）、例えば、図１３Ａ、表示１３Ａ－８に示される化合物を形成してもよい。

【０３６１】

図１３Ａおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された中間体シロシビン誘導体はハロゲン含有化合物と反応してジアゾニウム基を変換し、第六シロシビン誘導体（ここで、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはハロゲン原子で、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシル基である）、例えば、図１３Ａ、表示１３Ａ－９および１３Ａ－１０に示される化合物を形成してもよい。

【０３６２】

次に図１３Ｂを参照すると、最初に合成された５カルボキシシロシビン誘導体（化合物図１３Ｂ－１を参照）を用いてＣ$_5$およびＣ$_7$炭素原子に２つのタイプの基を含む他のＯ－４－グリコシル化シロシビン誘導体へ変換する例示的化学変換が、ここには示されている。従って、化合物１３Ｂ－１に始まり、５カルボキシ基はフィッシャーエステル化条件下のメタノール中で選択的にエステル化され、化合物１３Ｂ－２を提供してもよく、斯か

る化合物は対応する７クロロ（化合物１３Ｂ－３）および７ニトロ（１３Ｂ－４）誘導体をそれぞれ合成するのに使用されてもよい。両化合物１３Ｂ－３および１３Ｂ－４は、パーＯアセチル化グリコシル臭化物を用いてＯ－４位置でグリコシル化されてもよく、全てのＯ酢酸塩を除去した後、対応する４－Ｏ－グリコシル化誘導体化合物１３Ａ－５および１３Ａ－６が得られてもよい。両化合物の５エステル基は、アミノ分解反応を通して５アミド基に更に変換され、４－Ｏ－グリコシル化シロシビン誘導体１３Ｂ－７および１３Ｂ－８をそれぞれ提供してもよい。１３Ｂ－８の７ニトロ基は更に還元され、水素源としてギ酸を用いるパラジウム媒介還元により、化合物１３Ｂ－９が提供されてもよい。

【０３６３】

図１３Ｂおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、置換基を有する反応性シロシビン誘導体化合物が置換基含有化合物との反応に使用され、最初の多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよく、斯かる第一化合物が更なる多置換シロシビン誘導体化合物を形成するのに使用されてもよいことは明白であろう。従って、例えば、反応性シロシビン誘導体の置換基はメトキシカルボニル基で、置換基含有化合物はハロゲン含有化合物Ｎハロスクシンイミドであってもよく、当該反応性シロシビン誘導体と置換基含有化合物が反応して、第一シロシビン誘導体、例えば、１３Ｂ、表示１３Ｂ－３に示される化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つはメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはハロゲン原子である）を形成してもよい。

【０３６４】

図１３Ｂおよび式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物を更に参照すると、反応性シロシビン誘導体はメトキシカルボニル基を有してもよく、置換基含有化合物はニトロ含有化合物テトラフルオロホウ酸ニトロニウムであってもよく、当該反応性シロシビン誘導体および置換基含有化合物が反応して第二シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはニトロ基である）が形成されてもよく、形成された第二シロシビン誘導体は、１３Ｂ、表示１３Ｂ－４に示される化合物であってもよい。

【０３６５】

図１３Ｂおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第一シロシビン誘導体はアセチル化グリコシル化合物と反応して第三シロシビン（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはハロゲン原子である）、例えば、１３Ｂ、表示１３Ｂ－５に示される化合物を形成してもよい。

【０３６６】

図１３Ｂおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第二シロシビン誘導体はアセチル化グリコシル化合物と反応して第四シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはメトキシカルボニル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはニトロ基である）を形成してもよい。例えば、形成された第四シロシビン誘導体は、１３Ｂ、表示１３Ｂ－６に示される化合物であってもよい。

【０３６７】

図１３Ｂおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第三シロシビン誘導体はアンモニアと反応してアミド基中のメトキシカルボニル基を変換して第五シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアミド基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはハロゲン原子である）、例えば、１３Ｂ、表示１３Ｂ－７に示される化合物

を形成してもよい。

【０３６８】

図１３Ｂおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第三シロシビン誘導体はアンモニアと反応してアミド基中のメトキシカルボニル基を変換して第六シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアミド基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはニトロ基である）、例えば、１３Ｂ、表示１３Ｂ－８に示される化合物を形成してもよい。

【０３６９】

図１３Ｂおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第六シロシビン誘導体はニトロ基を還元する反応をしてアミノ基および第七シロシビン誘導体（R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアミド基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはグリコシルオキシ基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはニトロ基である）、例えば、１３Ｂ、表示１３Ｂ－９に示される化合物を形成してもよい。

【０３７０】

従って、図１３Ｃを参照すると、合成された５ニトロ化シロシビン誘導体（化合物１３Ｃ－２を参照）を最高３つのタイプの置換基を含む５，６，７－トリ－置換シロシビン誘導体へ変換する更なる例示的化学変換をこれは示すものである。例えば、５ニトロ基は、水素源としてのギ酸の存在下でパラジウム媒介還元を通して還元され、５アミノ誘導体（化合物１３Ｃ－３）を作製してもよい。メタノール中で化学選択的Ｎアセチル化が実行され、対応する５アセトアミノシロシビン誘導体１３Ｃ－４が提供されてもよく、それは次に試薬としてＤＭＦ－$POCl_3$を用いて炭素原子Ｃ７でホルミル化され、７アルデヒド化合物１３Ｃ－５を提供してもよい。Ｎブロモスクシンイミドを用いた更なる臭素化により、５－アセトアミド－６－ブロモ－７－ホルミルシロシビン誘導体１３Ｃ－６が提供されてもよい。あるいは、置換基として化合物１３Ｃ－５を用い、試薬として炭酸銀を用いて、温和な条件下で７ホルミル基を酸化し、７カルボキシ誘導体化合物１３Ｃ－７を提供してもよく、それはフィッシャーエステル化条件を用いて化合物１３Ｃ－８を提供してもよい。１３Ｃ－８をテトラフルオロホウ酸ニトロソニウムと反応させて炭素原子C_6にニトロ基を導入し、５，６，７三置換シロシビン誘導体化合物１３Ｃ－９を提供してもよく、その６ニトロ基が還元されて化合物１３Ｃ－１０が形成されてもよく、その後そのアミノ分解反応を通して７エステル基がアミドに変換されてもよい。その結果、新規の５，６，７三置換シロシビン誘導体化合物１３Ｃ－１１が提供される。

【０３７１】

図１３Ｃおよび式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物を更に参照すると、置換基を有する反応性シロシビン誘導体化合物が置換基含有化合物との反応に使用され、最初の多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよく、斯かる第一化合物が更なる多置換シロシビン誘導体化合物を形成するのに使用されてもよいことは明白であろう。従って、例えば、反応性シロシビン誘導体の置換基はアセトアミジル基で、置換基含有化合物はハロゲン含有化合物Ｎハロスクシンイミド（例えば、Ｎブロモスクシンイミド（ＮＢＳ））であってもよく、当該反応性シロシビン誘導体と置換基含有化合物が反応して、第一シロシビン誘導体、例えば、１３Ｃ、表示１３Ｃ－６に示される化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはハロゲン原子である）を形成してもよい。

【０３７２】

図１３Ｃおよび式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物を更に参照すると、反応性シロシビン誘導体はアセトアミジル基を有してもよく、置換基含有化合物はジメチルホルムアミドであってもよく、当該反応性シロシビン誘導体および置換基含有化合物が反応して中間体シ

ロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはメタノール基である）が形成されてもよく、当該中間体シロシビン誘導体は　メタノール基を酸化するように反応して第二シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシ基である）を形成してもよい。例えば、中間体シロシビン誘導体は１３Ｃ、表示１３Ｃ－５に示される化合物であってもよく、形成された第二シロシビン誘導体は、１３Ｃ、表示１３Ｃ－７に示される化合物であってもよい。

【０３７３】

図１３Ｃおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された式（Ｉ）の第二シロシビン誘導体はアルコールと反応してカルボキシ基をエステル化し、エステルおよび第三シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシルエステルである）、例えば、１３Ｃ、表示１３Ｃ－８に示される化合物を形成してもよい。

【０３７４】

図１３Ｃおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第三シロシビン誘導体は、ニトロ基含有化合物と反応して第四シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシルエステルで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはニトロ基である）、例えば、１３Ｃ、表示１３Ｃ－９に示される化合物を形成してもよい。

【０３７５】

図１３Ｃおよび式（Ｉ）の化合物を更に参照すると、形成された第四シロシビン誘導体はニトロ基を還元するように反応してアミノ基および第五シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシルエステルで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアミノ基である）、例えば、１３Ｃ、表示１３Ｃ－１０に示される化合物を形成してもよい。

【０３７６】

図１３Ｃおよび式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物を更に参照すると、形成された第五シロシビン誘導体はアンモニアと反応してアミド基および式（Ｉ）の第六シロシビン誘導体（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアセトアミジル基で、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはカルボキシルエステルで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの１つまたは少なくとも１つはアミド基である）、例えば、１３Ｃ、表示１３Ｃ－１１に示される化合物を形成してもよい。

【０３７７】

従って、一般的に、反応性シロシビン誘導体が提供され、当該反応性シロシビン誘導体は、多置換シロシビン誘導体の形成をもたらす化学反応で反応させるのに利用される。

【０３７８】

図９、１０、１１Ａ～１１Ｃ、１２Ａ～１２Ｄ、および１３Ａ～１３Ｃに示される例示的反応などの反応は、任意の適切な反応容器（例えば、チューブ、瓶）で行われてもよい。使用される適切な溶媒は、例えば、水、（メタノール、エタノールなどの）アルコール、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、または斯かる溶媒の組み合わせであってもよい。適切な温度は、例えば、２０℃～１００℃の範囲である。更に、反応時間は様々であってよい。当業者には容易に想到されるであろうように、反応条件は、例え

ば、いくつかのシロシビン誘導体反応物調剤を調製し、それらを異なる反応条件（例えば異なる温度、異なる溶媒の使用、異なる触媒の使用など）下において、異なる反応容器で反応させ、得られた多置換シロシビン誘導体反応産物を評価し、反応条件を調整し、望ましい反応条件を選択することにより最適化されてもよい。

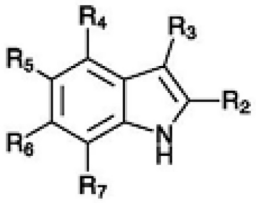
【０３７９】

次に、本開示の多置換化合物を作製する生合成方法を考察すると、斯かる方法には、一般的に、シロシビン生合成酵素補体を使用してシロシビン誘導体前駆体化合物の変換を酵素的に触媒し、多置換シロシビン誘導体を形成する工程が含まれる。シロシビン生合成酵素補体に関係する酵素は、図１４Ａ、１４Ｂ、および１４Ｃに示される特定の例示的酵素および例示的化合物を参照して以下で考察されているように様々であってよい。

【０３８０】

従って、１つの態様において、本開示は、多置換シロシビン誘導体の作製方法を更に提供するものであり、当該方法は、以下の式（ＬＶＩＩ）：

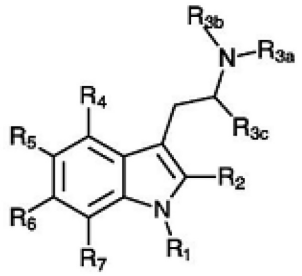
【化１５０】



(LVII),

のシロシビン誘導体前駆体化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも１つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々が水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_3が水素原子または$-CH_2-CHNH_2COOH$または$-CH_2-CH_2NH_2$である）を、シロシビン誘導体前駆体化合物の酵素触媒変換を可能にする反応条件下で、シロシビン生合成酵素補体の触媒量に接触させ、以下の式（Ｉ）：

【化１５１】



(I),

の多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々が水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}が、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}が水素原子またはカル

ボキシル基である）を形成する工程を有する方法を提供する。
【０３８１】
反応条件はインビトロ反応条件であっても、インビボ反応条件であっても、あるいはそれらの組み合わせであってもよい。
（インビトロ合成）
【０３８２】
インビトロ合成には、一般的に、まず前駆体シロシビン誘導体および他の試薬を含む試薬をほぼ純粋な形体で提供する工程が含まれる。従って、反応物は実質的に純粋な形体で粒子として提供されてもよいし、あるいはほぼ純粋な形体で水や緩衝液などの適切な溶媒または希釈液に溶解されてもよい。次に、当該試薬は、一般的に好ましくは液体の形体（必要ならば、水や緩衝液などの希釈剤を更に含んで調製される）で、適切な反応容器（チューブ、ビーカー、フラスコなど、あるいは大型規模の場合はタンクまたは反応器）中において組み合わされ、相互に接触するようにされてもよい。組み合わされた試薬は、一般的に、（例えば、Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　（登録商標）によって製造される）実験室規模のマグネチックスターラーまたはハンドミキサーあるいは産業用のミキサーなどの適切な攪拌装置または混合装置を用いて温和に攪拌し混合されることにより、混合物が形成されてもよい。試薬の相対量および絶対量は必要に応じて選択されてよい。絶対量は、一般的に、望みの反応規模、例えば、実験室規模（例えば、１Ｌ未満、１００ｍＬ未満、１０ｍＬ未満、１ｍＬ未満の規模）、あるいは商業生産用の規模（１００Ｌ超、１，０００Ｌ超、１０，０００Ｌ超の規模）に基づいている。相対量および絶対量は様々である。従って、例えば、１つの実施形態において、各前駆体シロシビン誘導体および置換基含有化合物の化学量論的量を酵素の触媒量と混合してもよい。必要ならば、非化学量論的量の試薬、例えば、前駆体シロシビン誘導体および置換基含有化合物のモル比率が１対０．９５、１対０．９、１対０．７５、１対１．０５、１対１．１、または１対１．２５になるように選択されてもよい。
【０３８３】
当業者には理解されているように、モル量に関して言えば、酵素は触媒として機能するし、前駆体シロシビン誘導体および置換基含有化合物とは異なり、酵素は反応で消費されることがないので、僅かな量の酵素でも反応を行わせるのに十分である。従って、一般的に、触媒量と言うのは、前駆体シロシビン誘導体および置換基含有化合物を変換し、必要量の多置換シロシビン誘導体を形成するのに必要な少なくとも最少の量と見なし得る。従って、例えば、０．１～１，０００ユニット（酵素単位）（例えば、０．１ユニット、１ユニット
、１０ユニット、５０ユニット、１００ユニット、２５０ユニット、５００ユニット、または１，０００ユニット）が反応混合物に含まれてもよい（ここで、当業者には周知であるように、１ユニットは１分間に１マイクロモルの置換基（すなわち、シロシビン前駆体誘導体を）を触媒する酵素量である）。更に、インビトロ反応条件は様々であってよく、温度は例えば約１８℃～約３７℃の範囲、ｐＨは約５．０～約８．５の範囲であってもよい。更に、他の成分、例えば希釈剤（例えば、水または緩衝液）、塩、およびｐＨ調整剤が、触媒作用を促進するために含まれてもよい。インビトロ反応条件は、例えば、複数の試料を調製し、それぞれ異なる操作条件（例えば、異なる温度、異なるｐＨ、異なる酵素量、試薬の様々な相対量など）で反応させ、形成された多置換シロシビン誘導体を検出することにより調整および最適化されてもよい。
（インビボ合成）
【０３８４】
１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物および置換基含有化合物は、宿主細胞内でシロシビン生合成酵素補体と接触するようにされてもよく、その場合、宿主細胞は、操作可能に結合された構成要素として、以下、すなわち：
（Ｉｉ）宿主細胞内の発現を制御する核酸配列、および
（Ｉｉｉ）シロシビン生合成酵素補体をコード化する核酸配列を含むキメラ核酸配列を有

しており、その場合、宿主細胞は、シロシビン生合成酵素補体を発現し多置換シロシビン誘導体化合物を生産するように生育される。

【０３８５】

適切なキメラ核酸配列には、シロシビン生合成酵素補体、例えば、本明細書で後に更に詳細に記載されるようなトリプトファンシンターゼサブユニットＢポリペプチド、トリプトファンデカルボキシラーゼ、Ｎアセチルトランスフェラーゼ、Ｎメチルトランスフェラーゼ、およびプレニルトランスフェラーゼのうちの１つ以上をコード化する配列に操作可能に結合した、宿主細胞内での発現を制御する核酸配列を有する任意の核酸配列が含まれる。

【０３８６】

本明細書で使用可能な核酸配列で、宿主細胞内で生合成酵素補体をコード化する核酸配列の発現を制御可能な核酸配列には、宿主細胞内でポリペプチドの発現を制御できる任意の転写プロモーターも含まれる。一般的に、例えば、本明細書に従って宿主細菌が選択される場合には細菌の細胞から得られるプロモーターが使用され、真菌の宿主細胞が選択される場合には真菌のプロモーターが使用され、植物細胞が選択される場合には、植物プロモーターが使用される。例えば、酵母細胞での発現に使用可能な特定の例には、Ｇａｌ１０／Ｇａｌ１プロモーターなどのガラクトース誘導性プロモーターが含まれ、大腸菌細胞の発現で使用可能な例には、ベータガラクトシダーゼプロモーターが含まれる。宿主細胞内の発現を制御可能な核酸要素には、転写ターミネーター、エンハンサーなどが含まれ、それらは全て本開示のキメラ核酸配列に含まれてよい。

【０３８７】

キメラ核酸配列は、宿主細胞内での良好な発現を保証する（すなわち、宿主細胞での発現に適している）組換え発現ベクターに組み込まれてもよい。「宿主細胞での発現に適している」と言う用語は、組換え発現ベクターが、細胞内の発現実現に必要な遺伝子要素に結合したキメラ核酸配列を有していることを意味している。この点に関し、発現ベクターに含まれる遺伝子要素には、転写終端領域、マーカー遺伝子をコード化する１つ以上の核酸配列、１つ以上の複製起点などが含まれる。好ましい実施形態において、発現ベクターには、当該ベクターまたはその一部と宿主細胞のゲノムとの組込みに必要な遺伝子要素が更に含まれる。植物細胞が使用される場合、その植物の核ゲノムへの組込みを促進するＴ－ＤＮＡ左右境界配列もそれに含まれる。

【０３８８】

本開示によれば、発現ベクターは更にマーカー遺伝子を有していてもよい。本開示に従って使用されるマーカー遺伝子には、形質転換した細胞と形質転換していない細胞との区別を可能にする全ての遺伝子（選択可能でスクリーン可能な全てのマーカー遺伝子を含む）が含まれる。マーカー遺伝子は、耐病性マーカー、例えば、カナマイシンやアンピシリンなどに対する抗生剤耐性マーカーなど、あるいは栄養要求性マーカー、例えば、Ｌｅｕマーカー（Ｓｉｋｏｒｓｋｉ ａｎｄ Ｈｉｅｔｅｒ，１９８９，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １２２（１）：１９－２７）またはＵｒａマーカー（Ｒｏｓｅ ａｎｄ Ｗｉｎｓｔｏｎ，１９８４，Ｍｏｌ．Ｇｅｎ．Ｇｅｎｅｔ．１９３（３）：５５７－５６０）であってもよい。外観検査で形質転換体を特定するのに使用されるスクリーン可能マーカーには、βグルクロニダーゼ（ＧＵＳ）（米国特許番号第５，２６８，４６３号および第５，５９９，６７０号）および緑色蛍光蛋白質（ＧＦＰ）（Ｎｉｅｄｚ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ Ｒｅｐ．，１４：４０３）が含まれる。

【０３８９】

本明細書に従って、種々の宿主細胞が使用可能である。選択された宿主細胞はシロシビン化合物またはその誘導体を天然で生産できてもよいし、或いは細胞はシロシビン化合物またはその誘導体を天然で生産できなくてもよい。宿主細胞は、キメラ核酸配列の導入により、シロシビン生合成酵素補体を異種的に発現可能であると言える。

【０３９０】

いくつかの実施形態において、宿主細胞は微生物細胞、例えば、細菌細胞または酵母細

胞である。本明細書に従って使用可能な例示的細菌細胞は大腸菌細胞である。本明細書に従って使用可能な例示的酵母細胞は、サッカロミセス・セレビシエ細胞またはヤロウイア・リポリティカ細胞である。

【０３９１】

更なる実施形態において、宿主細胞は植物細胞または藻類細胞である。

【０３９２】

（本開示のキメラ核酸配列を有する発現ベクターを含む）核酸配列を細胞に導入し発現を達成するように宿主細胞を操作するための技術および方法が多種存在し、当業者には周知である。斯かる方法には、例えば、陽イオンベースの方法（例えば、リチウムイオンまたはカルシウムイオンベースの方法）、電気穿孔法、遺伝子銃、およびガラスビーズベースの方法が含まれる。当業者には周知であるように、選択される宿主細胞次第ではあるが、宿主細胞に核酸成分を導入する方法は様々であってよく、更に、斯かる方法は、宿主細胞による核酸成分の取り込みに関して、例えば、種々の条件を用いて核酸成分の取り込みを比較することにより最適化されてもよい。詳細なガイダンスが、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ， ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ， Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ， ２０１２， Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄ．に見出されるかもしれない。キメラ核酸は天然には生じないキメラ核酸配列であり、宿主細胞にとって異種であると言ってもよい。

【０３９３】

便利に利用可能な１つの例示的宿主細胞は大腸菌である。大腸菌ベクターの調製は、制限消化、ライゲーション、ゲル電気泳動、ＤＮＡ塩基配列決定法、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、および他の方法などの一般的に周知の技術を用いて達成されてよい。組換え発現ベクターを調製するのに必要な工程を実施するのに、種々のクローニングベクターが利用可能である。レプリケーションシステムを有するベクターの中で、大腸菌で有効なのは、ｐＢＲ３２２等のベクター、ｐＵＣシリーズのベクター、Ｍ１３ ｍｐシリーズのベクター、ｐＢｌｕｅｓｃｒｉｐｔなどである。大腸菌で使用される適切なプロモーター配列には、例えば、Ｔ７プロモーター、Ｔ５プロモーター、トリプトファン（ｔｒｐ）プロモーター、ラクトース（ｌａｃ）プロモーター、トリプトファン／ラクトース（ｔａｃ）プロモーター、リポ蛋白質（ｌｐｐ）プロモーター、およびλファージＰＬプロモーターが含まれる。クローニングベクターは、一般的に、形質転換細胞の選択を可能にするマーカー、例えば、アンピシリンまたはカナマイシン耐性マーカーなどの抗生剤耐性マーカーを含んでいる。核酸配列が斯かるベクターに導入されてもよく、当該ベクターは、コンピテントセルを調製することにより、電気穿孔法により、または当業者に周知の他の方法を用いることにより、大腸菌に導入されてもよい。大腸菌はＬｕｒｉａ－Ｂｒｏｔｈ培地などの適切な培地で生育され、収穫される。組換え発現ベクターは、細胞を収穫および溶解することにより、細胞から容易に回収できる。

【０３９４】

便利に利用可能な別の例示的宿主細胞は酵母細胞である。使用可能な例示的酵母宿主細胞は、カンジダ属、クルイベロミセス属、サッカロミセス属、シゾサッカロミセス属、ピキア属、ハンゼヌラ属、およびヤロウイア属に属する酵母細胞である。特定の例示的実施形態において、酵母細胞は、サッカロミセス・セレビシエ細胞、ヤロウイア・リポリティカ細胞、およびピチア・パストリス細胞である。

【０３９５】

酵母宿主細胞で組換え蛋白質を発現させるベクターは数多く存在する。酵母宿主細胞で使用可能なベクターの例には、Ｙｉｐタイプベクター、Ｙｅｐタイプベンダー、Ｙｒｐタイプベンダー、Ｙｃｐタイプベンダー、ｐＧＰＤ－２、ｐＡＯ８１５、ｐＧＡＰＺ，ｐＧＡＰＺα、ｐＨＩＬ－Ｄ２、ｐＨＩＬ－Ｓ１、ｐＰＩＣ３．５Ｋ、ｐＰＩＣ９Ｋ、ｐＰＩＣＺ、ｐＰＩＣＺα、ｐＰＩＣ３Ｋ、ｐＨＷＯ１０、ｐＰＵＺＺＬＥ、および２μｍプラスミドが含まれる。斯かるベクターは当業界では周知であり、例えば、Ｃｒｅｇｇ ｅｔ

ａｌ．，　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．　（２０００）　１６（１）：　２３－５２に記載されている。酵母宿主細胞での使用に適したプロモーター配列も周知であり、例えば、Ｍａｔｔａｎｏｖｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，１９９２，　Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．　２０１２，　８２４：３２９－５８およびＲｏｍａｎｏｓｅｔ　ａｌ．，１９９１，　Ｙｅａｓｔ　８：　４２３－４８８に記載されている。酵母宿主細胞で使用可能なプロモーターの例には、解糖酵素、例えば、トリオ－スリン酸イソメラーゼ（ＴＰＩ）、ホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）、グリセロール－３－リン酸脱水素酵素（ＧＡＰＤＨまたはＧＡＰ）、およびその変異体、ラクターゼ（ＬＡＣ）、ガラクトシダーゼ（ＧＡＬ）などのプロモーター、ピキア酵母のグルコース－６－リン酸イソメラーゼプロモーター（ＰＰＧＩ）、３－ホスホグリセリン酸キナーゼプロモーター（ＰＰＧＫ）、グリセロールアルデヒドリン酸脱水素酵素プロモーター（ＰＧＡＰ）、翻訳伸長因子プロモーター（ＰＴＥＦ）、サッカロミセス・セレビシエ・エノラーゼ（ＥＮＯ－１）、サッカロミセス・セレビシエ・ガラクトキナーゼ（ＧＡＬ１）、サッカロミセス・セレビシエ・アルコール脱水素酵素／グリセルアルデヒド－３－リン酸脱水素酵素（ＡＤＨ１、ＡＤＨ２／ＧＡＰ）、サッカロミセス・セレビシエ・トリオ－スリン酸イソメラーゼ（ＴＰＩ）、サッカロミセス・セレビシエ・メタロチオネイン（ＣＵＰ１）、サッカロミセス・セレビシエ・ホスホグリセリン酸キナーゼ（ＰＧＫ）、およびマルターゼ遺伝子プロモーター（ＭＡＬ）が含まれる。酵母宿主細胞で使用可能なマーカー遺伝子も当業界では周知である。従って、アンピシリン耐性マーカーなどの抗生耐性マーカー並びに必須栄養素の遺伝子機能を提供するマーカー遺伝子、例えばロイシン（ＬＥＵ２）、トリプトファン（ＴＲＰ１およびＴＲＰ２）、ウラシル（ＵＲＡ３、ＵＲＡ５、ＵＲＡ６）、ヒスチジン（ＨＩＳ３）なども酵母で使用されてよい。酵母宿主細胞にベクターを導入する方法は、例えば、Ｋａｗａｉ　ｅｔ　ａｌ．，　２０１０，　Ｂｉｏｅｎｇ．　Ｂｕｇｓ　１（６）：　３９５－４０３に見出されるであろう。

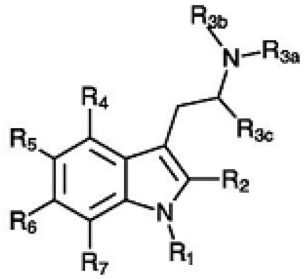
【０３９６】

更に、発現ベクターの調製、大腸菌細胞、酵母細胞を含む宿主細胞、および他の宿主細胞へのその導入は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ，　ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，　Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，　２０１２，　Ｆｏｕｒｔｈ　Ｅｄ．に見出されるかもしれない。

【０３９７】

次に、図１４Ａ～１４Ｇを参照すると、本出願の多置換シロシビン誘導体化合物を作製するための例示的生合成経路が示されており、特に、例えば、図１４Ａは、例示的なＳ1_4，Ｓ2_6多置換シロシビン誘導体の生合成作製方法を図示するものである。図１４Ｂは、更なる例として、更なる例示的なＳ1_4，Ｓ2_6多置換シロシビン誘導体の生合成作製方法を図示するものである。図１４Ｃは、更なる例として、更なる例示的なＳ1_5，Ｓ2_6多置換シロシビン誘導体の生合成作製方法を図示するものである。図１４Ｄは、例えば、例示的なＳ1_4，Ｓ2_5多置換シロシビン誘導体の生合成作製方法を図示するものである。図１４Ｅは、例えば、例示的なＳ1_4，Ｓ2_7多置換シロシビン誘導体の生合成作製方法を図示するものである。図１４Ｆは、例えば、例示的なＳ1_5，Ｓ2_6多置換シロシビン誘導体の生合成作製方法を図示するものである。図１４Ｇは、更なる例として、例示的なＳ1_5，Ｓ2_7多置換シロシビン誘導体の生合成作製方法を図示するものである。図１４Ａ～１４Ｇに示される経路、酵素、および化合物に加えて、他の生合成経路が、多置換基を有する他の多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、炭素原子Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$の２つ以上は、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基を有する）、例えば、図３Ａ～３Ｌ，４Ａ～４Ｉ、５Ａ～５Ｉ、６Ａ～６Ｉ、および７Ａ～７Ｆに示される多置換化合物、更には、式（Ｉ）：

【化１５２】



(I),

の任意の多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7の少なくとも２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基のうちの少なくとも２つから独立に選択される置換基であり、非置換R_2、R_5、R_6、またはR_7の各々が水素原子であり、R_4が上記置換基のいずれによっても置換されていない場合、R_4は水素原子、Ｏ－アルキル基、Ｏ－アシル基、またはリン酸基であり、R_{3a}およびR_{3b}が、各々独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、またはアリール基であり、R_{3c}が水素原子またはカルボキシル基である）を作製するのに使用されてもよい。

当業者は、図１４Ａ～１４Ｇに示される例の参照も含め、本明細書記載の教示を参考にすることにより、本出願の多置換シロシビン誘導体化合物を生合成的に作製するのに適したシロシビン前駆体化合物、およびシロシビン生合成酵素補体を選択できるであろう。

【０３９８】

従って、図１４Ａおよびシロシビン誘導体前駆体化合物（ＬＶＩＩ）を参照すると、シロシビン生合成酵素補体は、例えば、以下：

（ａ）配列番号１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

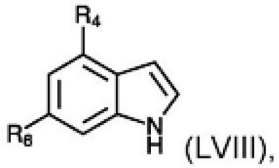
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよい。式（Ｉ）のシロシビン誘導体前駆体化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3は水素原子である）が使用されてもよい。式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_{3c}はカルボキシ基である）が形成されてもよい。例えば、シロシビン誘導体前駆体化合物は、式（ＬＶＩＩＩ）：

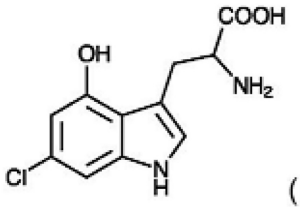
【化１５３】



(LVIII),

の化合物（ここで、Ｒ４がヒドロキシ基、Ｒ６が塩素原子）であってもよく、以下の式（ＬＶ）：

【化１５４】



(LV).

の第一形成多置換シロシビン誘導体化合物は、トリプトファンシンターゼサブユニットＢポリペプチドによって触媒されるインビボまたはインビトロ反応で形成されてもよい。

【０３９９】

更に図１４Ａを参照すると、シロシビン生合成酵素補体は、第一多置換シロシビン誘導体化合物のＲ３－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２ＣＯＯＨ基からカルボキシル基を除去して式（Ｉ）（Ｒ３ａおよび Ｒ３ｂが各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するためのトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよく、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：

（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

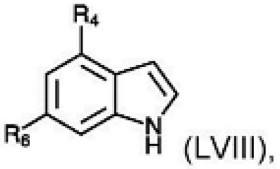
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４００】

更に図１４Ａを参照すると、１つの例示的実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は式（ＬＶＩＩＩ）：

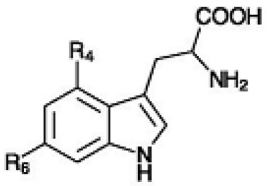
【化１５５】



(LVIII),

の化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、Ｒ６はフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）であってもよく、以下の式（ＬＩＸ）：

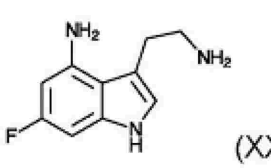
【化１５６】



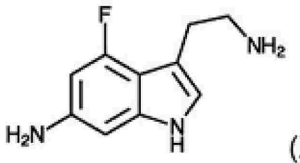
(LIX);

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_4はフッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、R_6はフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）が形成されてもよい。第一多置換シロシビンは脱カルボキシ化されて、第二多置換シロシビン、例えば、以下の式（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＶＩ）、（ＸＸＩＸ）、（ＬＩＩ）、または（ＬＩＶ）：

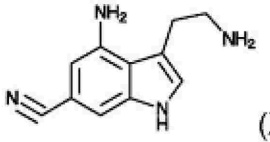
【化１５７】



(XXII);



(XXVI);

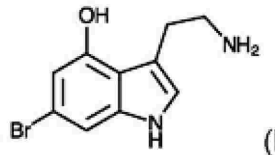


(XXIX);



(LII);

または



(LIV)

を有する第二多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。

【０４０１】

シロシビン生合成酵素補体は、例えば、式（Ｉ）（R_{3a}は水素原子で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよい。Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

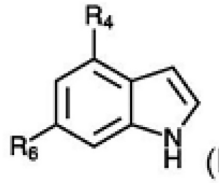
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４０２】

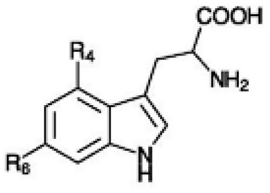
更に図１４Ａを参照すると、１つの例示的実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は式（ＬＶＩＩＩ）：

【化１５８】



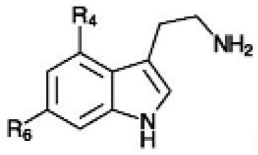
の化合物（ここで、R_4がアセトアミジル基、フッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、R_6がフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）であってもよく、第一多置換シロシビン誘導体化合物は、以下の式（ＬＩＸ）：

【化１５９】



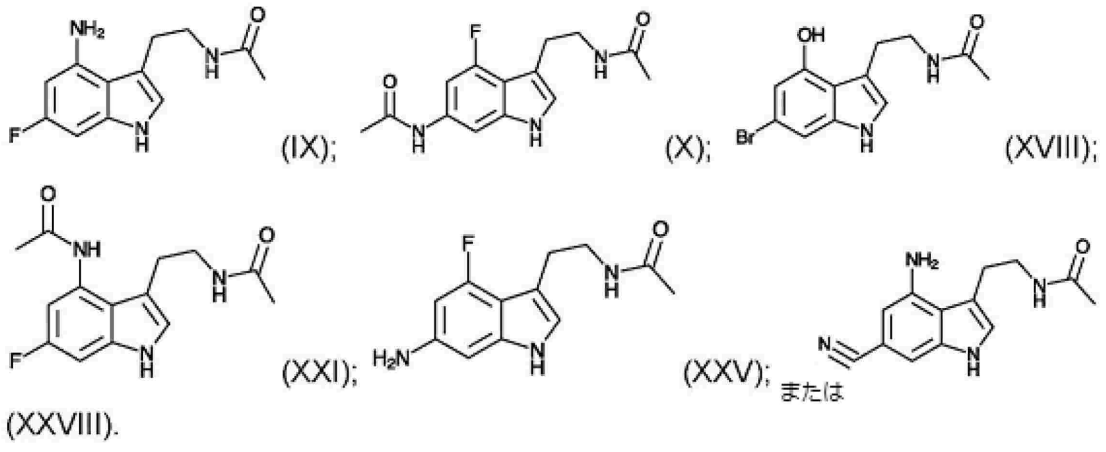
（ここで、R_4はアセトアミジル基、フッ素原子、アミノ基、またはヒドロキシ基であり、R_6はフッ素原子、アミノ基、ニトリル基、または臭素原子）が形成されてもよい。次に、第一多置換シロシビン誘導体が脱カルボキシル化され、以下の式（ＬＸ）：

【化１６０】



を有する第二多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。その後、第二多置換シロシビン誘導体はアセチル化され、第三多置換シロシビン誘導体、例えば、以下の式（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＶＩＩＩ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＶ）、または（ＸＸＶＩＩＩ）：

【化１６１】



の第三多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。

【０４０３】

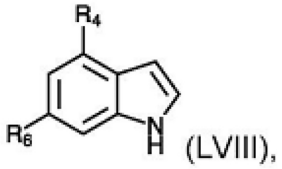
本明細書によるシロシビン生合成酵素補体は、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々メチル基、またはR_{3a}は水素原子で、R_{3b}はメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよい。Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４０４】

更に図１４Ａを参照すると、１つの更なる実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は式（ＬＶＩＩＩ）：

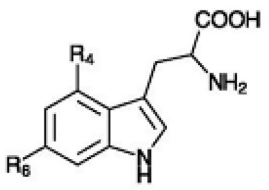
【化１６２】



(LVIII),

の化合物（ここで、Ｒ４はアミノ基またはヒドロキシ基であり、Ｒ６は塩素原子、ニトリル基、または臭素原子）であってもよく、以下の式（ＬＩＸ）：

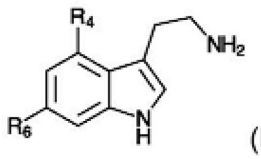
【化１６３】



(LIX),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ４はアミノ基またはヒドロキシ基であり、Ｒ６は塩素原子、ニトリル基、または臭素原子）が形成されてもよい。第一多置換シロシビン誘導体化合物は脱カルボキシル化され、第二多置換シロシビン誘導体を形成してもよく、当該第二多置換シロシビン誘導体は、以下の式（ＬＸ）：

【化１６４】

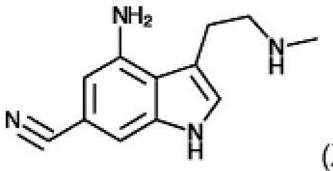


(LX),

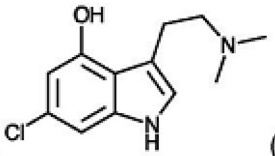
を有する。

第三多置換シロシビン誘導体はメチル化され、第四多置換シロシビン誘導体、例えば、以下の式（ＸＸＶＩＩ）、（ＸＬ）、または（ＬＩＩＩ）：

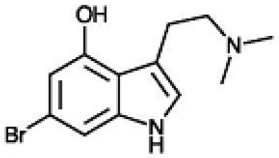
【化１６５】



(XXVII);



(XL);



または

(LIII).

の第四多置換シロシビン誘導体化合物を形成してもよい。

【０４０５】

本明細書に従えば、更なる例示的実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、および配列番号２１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

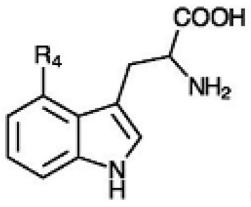
（ｆ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるプレニルトランスフェラーゼを有してもよい。

【０４０６】

次に、図１４Ｂを参照すると、１つの更なる実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は式（ＬＸＩ）：

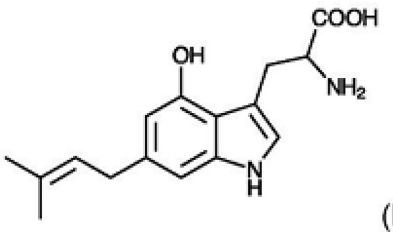
【化１６６】



(LXI);

の化合物（ここで、R_4はヒドロキシ基）であり、第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよく、第一多置換シロシビン誘導体化合物は、例えば、以下の式（Ｌ）：

【化１６７】



(L).

を有していてもよい。

【０４０７】

更に図１４Ｂを参照すると、１つの更なる実施形態において、シロシビン生合成酵素補

体は、$R_3-CH_2-CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよい。当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

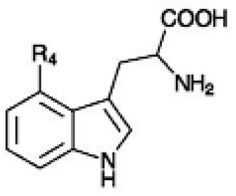
【０４０８】

更なる例示的実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々メチル基、またはR_{3a}は水素原子で、R_{3b}はメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよい。Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号１１および配列番号１３、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されている。

【０４０９】

更に図１４Ｂを参照すると、１つの例示的実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＩ）：

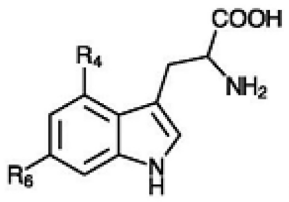
【化１６８】



(LXI),

の化合物（ここで、R_4はプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基）であってもよく、以下の式（ＬＩＸ）：

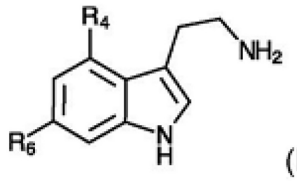
【化１６９】



(LIX),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_4はプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基、R_6はプレニル基）が形成される。第一多置換シロシビン誘導体化合物は脱カルボキシル化され、以下の式：

【化１７０】

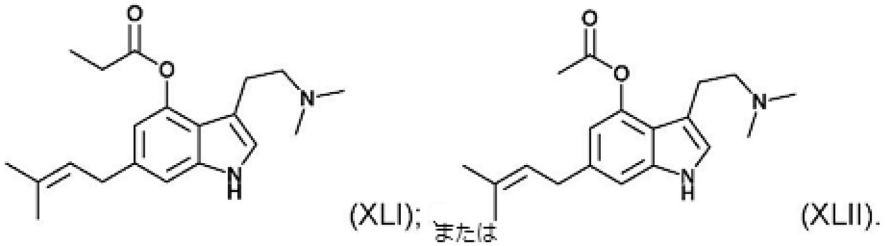


(LX)

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_4はプロピオニルオキシ基またはアセトキシ基、R_6はプレニル基））が形成されてもよい。

第二多置換シロシビン誘導体はメチル化され、以下の式（ＸＬＩ）または（ＸＬＩＩ）：

【化１７１】



(XLI); または (XLII).

の第三多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。

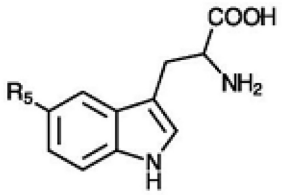
【０４１０】

更に図１４Ｂを参照すると、$S14$シロシビン誘導体前駆体化合物をプレニル化するため、置換基含有化合物として、ジメチルアリルピロリン酸（ＤＭＡＰＰ）が使用されてもよい。他のプレニル含有化合物、例えば、ゲラニルピロリン酸（ＧＰＰ）、ファルネシルピロリン酸（ＦＰＰ）、およびゲラニルゲラニルピロリン酸（ＧＧＰＰ）が替わりに置換基含有化合物として使用されてもよい。更に図１４Ｂに示されるように、ＤＭＡＰＰ自体は、Ｃｏｕｉｌｌａｕｄ ｅｔ ａｌ．，２０１９，ＡＣＳ，Ｏｍｅｇａ，４，７８３８－７８５９に更に記載されるように、触媒酵素としてホスファターゼおよびイソペンテニルリン酸キナーゼを用いて、任意にジメチルアリルアルコールＤＭＡＯＨから生合成的（インビトロまたはインビボ）に形成されてもよい。

【０４１１】

次に、図１４Ｃを参照すると、１つの更なる実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は式（ＬＸＩＩ）：

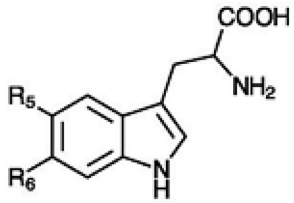
【化１７２】



(LXII),

の化合物（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子）であってもよく、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

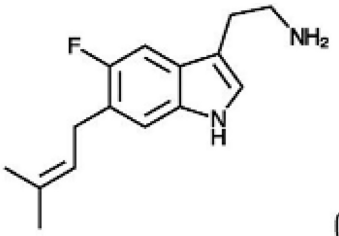
【化１７３】



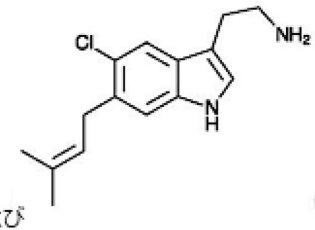
(LXIII),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（R_5は塩素またはフッ素原子、R_6はプレニル基）が形成されてもよい。第一多置換シロシビン誘導体は脱カルボキシル化され、以下の式（ＸＸＸＶＩ）または（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化１７４】



(XXXVI); および



(XXXVIII).

の第二多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。

【０４１２】

１つの更なる例示的実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（R_{3a}は水素原子で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号９、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

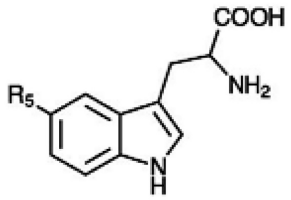
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４１３】

更に図１４Ｃを参照すると、１つの更なる実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は式（ＬＸＩＩ）：

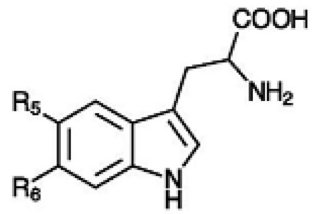
【化１７５】



(LXI),

の化合物（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子）であってもよく、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

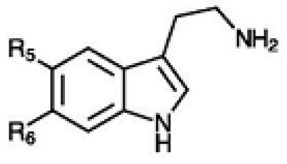
【化１７６】



(LXIII),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子、R_6はプレニル基）が形成されてもよい。第一多置換シロシビン誘導体化合物は脱カルボキシル化され、以下の式（ＬＸＩＶ）：

【化１７７】



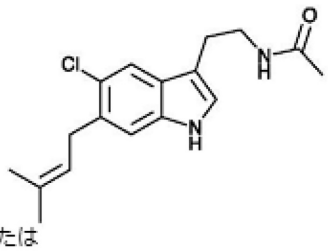
(LXIV),

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_5は塩素またはフッ素原子、R_6はプレニル基）が形成されてもよい。第二多置換シロシビン誘導体化合物はアセチル化され、以下の式（ＸＸＸＶ）または（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化１７８】



(XXXV); または



(XXXVII)

の第三多置換シロシビン誘導体を形成してもよい。

【０４１４】

更に図１４Ｃを参照すると、図１４Ｂに示された生合成経路と同様、図１４Ｃに示される$S15$シロシビン誘導体前駆体化合物をプレニル化するため、置換基含有化合物としてジメチルアリルピロリン酸（ＤＭＡＰＰ）が使用されてもよい。

【０４１５】

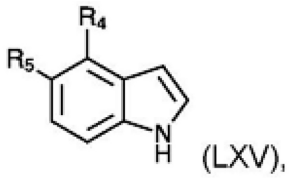
次に、図１４Ｄおよび式（ＬＶＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物を参照すると、シロシビン生合成酵素補体は、例えば、以下：

（ａ）配列番号１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよい。

【０４１６】

式（Ｉ）の第一シロシビン誘導体前駆体化合物（ここで、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3は水素原子である）が使用されてもよい。式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_{3c}はカルボキシル基である）が形成されてもよい。例えば、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶ）：

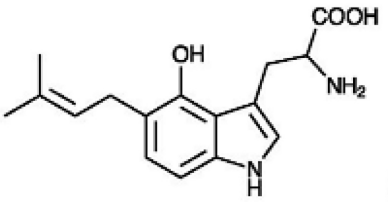
【化１７９】



(LXV),

の化合物（ここで、R_4はヒドロキシ基、R_5はプレニル基）であってよく、以下の式（ＬＩ）：

【化１８０】



(LI)

の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。

【０４１７】

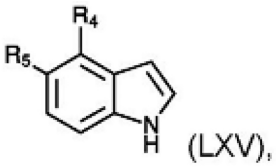
シロシビン生合成酵素補体は、R_3－CH_2－$CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよく、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４１８】

更に図１４Ｄを参照すると、例えば、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶ）：

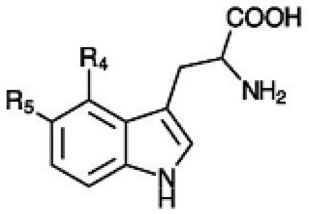
【化１８１】



(LXV),

の化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はニトリル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＩＸ）：

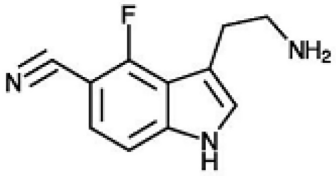
【化１８２】



(LXIX),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。次に、第一多置換（シロシビン）誘導体化合物を脱カルボキシル化することにより、以下の式（ＸＩＸ）：

【化１８３】



(XIX).

の第二多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。

【０４１９】

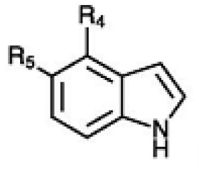
更なる実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（Ｒ３ａは水素原子で、Ｒ３ｂはアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号９、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化さ

れていてもよい。

【０４２０】

更に図１４Ｄを参照すると、例えば、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶ）：

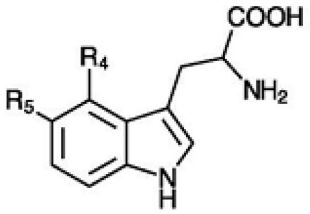
【化１８４】



(LXV)

の化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はヒドロキシ基またはニトリル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＩＸ）：

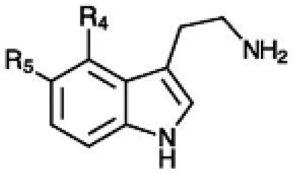
【化１８５】



(LXIX),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はヒドロキシ基またはニトリル基）が形成されてもよい。第一多置換シロシビン誘導体化合物は脱カルボキシル化され、以下の式（ＬＸＸＩＩ）：

【化１８６】

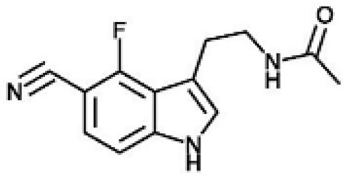


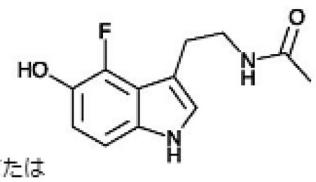
(LXXII)

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ４はフッ素原子、Ｒ５はヒドロキシ基またはニトリル基）が形成されてもよい。

第二多置換シロシビン誘導体化合物は次にアセチル化され、以下の式（ＸＶＩＩ）または（ＸＸ）：

【化１８７】



(XVII); または


(XX).

の第三多置換シロシビン誘導体を形成してもよい。

【０４２１】

次に、図１４Ｅを参照すると、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１、

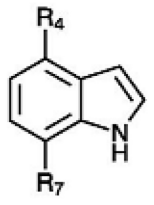
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよく、その場合、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}はカルボキシル基である。例えば、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：

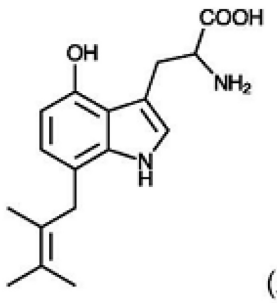
【化１８８】



(LXVI),

の化合物（ここで、R_4はヒドロキシ基、R_7はプレニル基）であってもよく、以下の式（
ＸＬＩＸ）：

【化１８９】



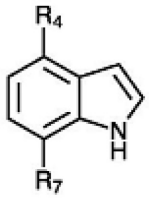
(XLIX),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。

【０４２２】

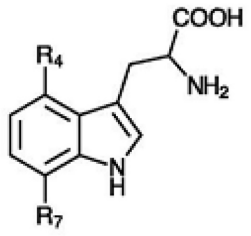
更なる実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、R_3－ＣＨ$_2$－ＣＨＮＨ$_2$ＣＯＯＨ基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有していてもよく、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つ

の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。
【０４２３】
更に図１４Ｅを参照すると、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：
【化１９０】



(LXVI),

の化合物（ここで、R_4はフッ素原子、R_7はニトリル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＸ）：
【化１９１】



(LXX)

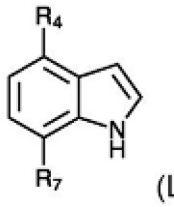
の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_4はフッ素原子、R_7はニトリル基）が形成されてもよい。第一多置換シロシビン誘導体化合物を脱カルボキシル化することにより、以下の式（ＸＸＩＶ）：
【化１９２】



(XXIV),

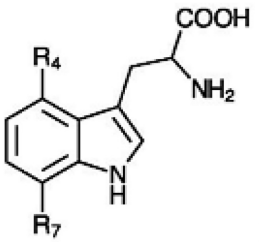
の第二多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。
【０４２４】
更なる実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（R_{3a}は水素原子で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号９、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。
【０４２５】
更に図１４Ｅを参照すると、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：
【化１９３】



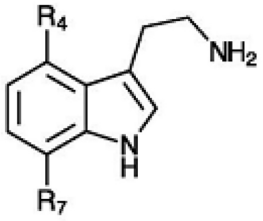
(LXVI),

の化合物（ここで、R_4はフッ素原子または塩素原子、R_7はプレニル基またはニトリル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＸ）：
【化１９４】



(LXX),

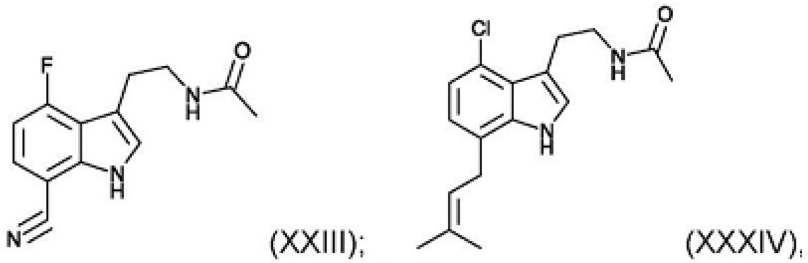
の多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_4はフッ素原子または塩素原子、R_7はプレニル基またはニトリル基）が形成されてもよい。第一多置換シロシビン誘導体化合物を脱カルボキシル化することにより、以下の式（ＬＸＸＩＩＩ）：
【化１９５】



(LXXIII),

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_4はフッ素原子または塩素原子、R_7はプレニル基またはニトリル基）が形成されてもよい。アセチル化の後、以下の式（ＸＸＩＩＩ）または（ＸＸ）：

【化１９６】



の第三多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。

【０４２６】

シロシビン生合成酵素補体は、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々メチル基、またはR_{3a}は水素原子で、R_{3b}はメチル基）の第四多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

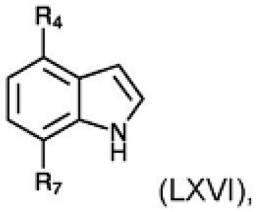
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４２７】

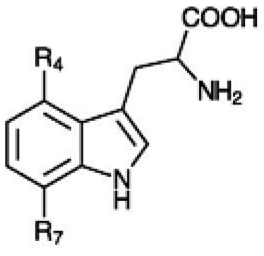
１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩ）：

【化１９７】



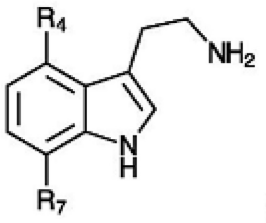
の化合物（ここで、R_4は塩素原子、R_7はヒドロキシ基）であってもよく、以下の式（ＬＸＸ）：

【化１９８】



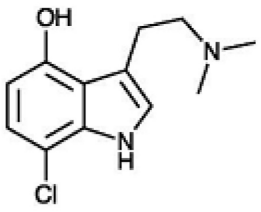
の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_4はヒドロキシ原子、R_7は塩素原子

）が形成されてもよい。脱カルボキシル化の後、以下の式（ＬＸＸＩＩＩ）：
【化１９９】



(LXXIII),

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ４はヒドロキシ原子、Ｒ７は塩素原子）が形成されてもよい。メチル化の後、以下の式（ＸＸＸＩＸ）：
【化２００】



(XXXIX)

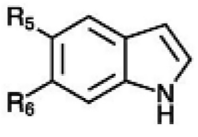
の第三多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。
【０４２８】
次に、図１４Ｆを参照すると、別の実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：
（ａ）配列番号１、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよく、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、またはＲ７のうちの２つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、Ｒ３は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、Ｒ３はカルボキシル基であり、当該シロシビン生合成酵素補体は、第一多置換シロシビン誘導体化合物のＲ３－ＣＨ２－ＣＨＮＨ２ＣＯＯＨ基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（Ｒ３ａおよびＲ３ｂは各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４２９】

更に図１４Ｆを参照すると、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：

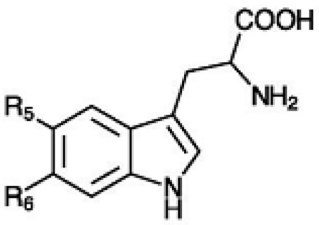
【化２０１】



(LXVII),

の化合物（ここで、Ｒ５はフッ素原子、塩素原子、またはニトリル基、Ｒ６はフッ素原子、アミノ基、またはプレニル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

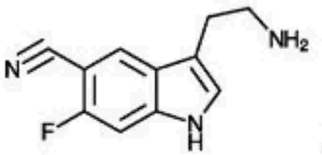
【化２０２】



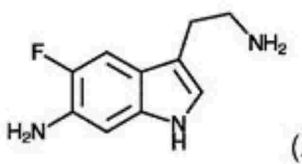
(LXIII),

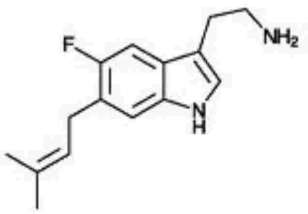
の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ５はフッ素原子、塩素原子、またはニトリル基、Ｒ６はフッ素原子、アミノ基、またはプレニル基）が形成されてもよい。脱カルボキシル化の後、以下の式（ＸＩ）、（ＸＶＩ）、（ＸＸＸＶＩ）、または（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化２０３】

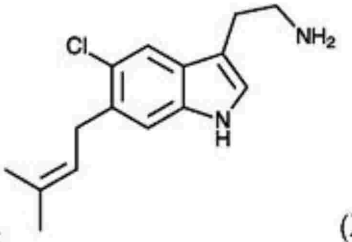


(XI);





(XVI);



(XXXVI); および (XXXVIII),

の第二多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。

【０４３０】

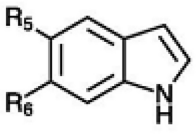
シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（Ｒ３ａは水素原子で、Ｒ３ｂはアセチル基）

の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号９、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４３１】

更に図１４Ｆを参照すると、１つの実施形態において、例えば、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：

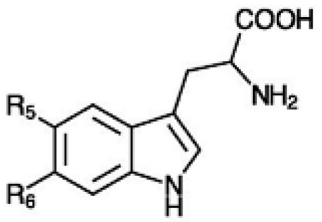
【化２０４】



(LXVII),

の化合物（ここで、Ｒ５はフッ素原子または塩素原子、Ｒ６はアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

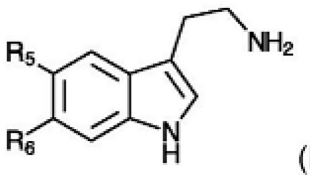
【化２０５】



(LXIII),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ５はフッ素原子または塩素原子、Ｒ６はアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）が形成されてもよい。脱カルボキシル化の後、以下の式（ＬＸＸＩＶ）：

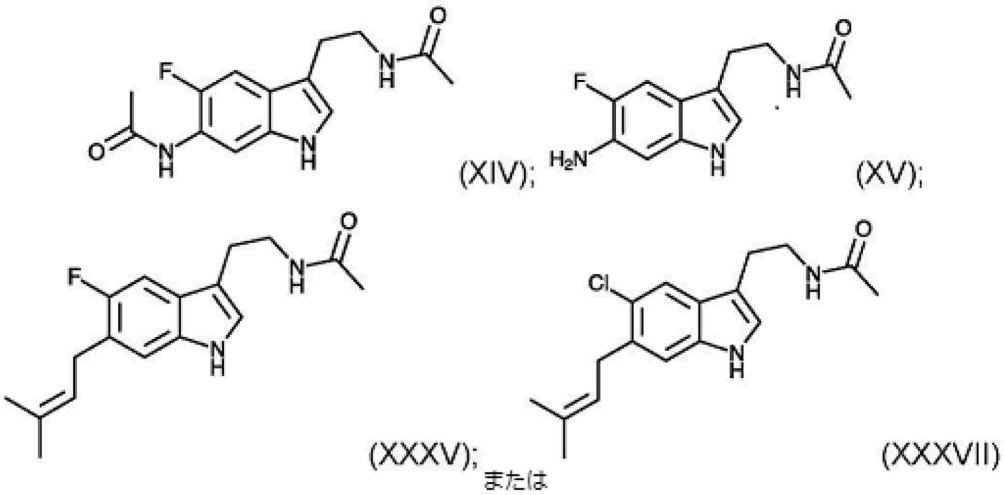
【化２０６】



(LXXIV),

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ５はフッ素原子または塩素原子、Ｒ６はアミノ基、アセトアミジル基、またはプレニル基）が形成されてもよい。アセチル化の後、以下の式（ＸＩＶ）、（ＸＶ）、（ＸＸＸＶ）、または（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化２０７】



の第三多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。

【０４３２】

シロシビン生合成酵素補体は、R_3のR_3アミノ基をメチル化して、式（Ｉ）（R_{3a}およびR_{3b}は各々メチル基、またはR_{3a}は水素原子で、R_{3b}はメチル基）の更なる多置換シロシビン誘導体を形成するＮメチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎメチルトランスフェラーゼは、以下：

（ａ）配列番号１１および配列番号１３、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

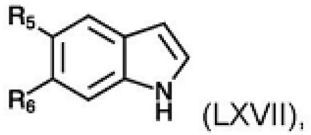
（ｆ）配列番号１２および配列番号１４に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４３３】

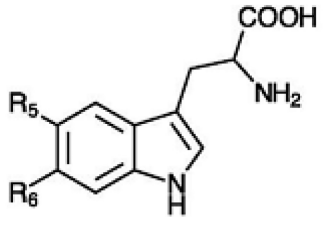
更に図１４Ｆを参照すると、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＶＩＩ）：

【化２０８】



の化合物（ここで、R_5は塩素原子、R_6はプレニル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＩＩＩ）：

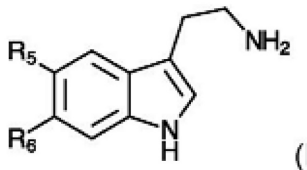
【化２０９】



(LXIII),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_5は塩素原子、R_6はプレニル基）が形成されてもよい。脱カルボキシル化の後、以下の式（ＬＸＸＩＶ）：

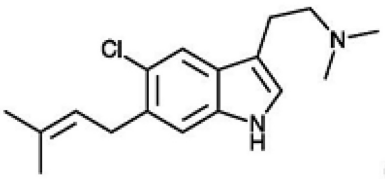
【化２１０】



(LXXIV),

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_5は塩素原子、R_6はプレニル基）が形成されてもよい。メチル化の後、以下の式（ＸＬＩＶ）：

【化２１１】



(XLIV)

の第三多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。

【０４３４】

次に、図１４Ｇを参照すると、別の実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号２に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

（ｆ）配列番号２に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

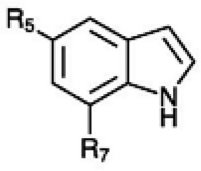
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドを有してもよく、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、R_2、R_4、R_5、R_6、またはR_7のうちの２つが、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から独立に選択される置換基であり、R_3が水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、R_{3c}がカルボキシル基であり、当該シロシビン生合成酵素補体は、前記第一多置換シロシビン誘導体化合物の$R_3-CH_2-CHNH_2COOH$基のカルボキシル基を除去して、式（Ｉ）（R_{3a}お

よびＲ３ｂは各々水素原子）の第二多置換シロシビン誘導体を形成するトリプトファンデカルボキシラーゼを更に有しており、当該トリプトファンデカルボキシラーゼは、以下：
（ａ）配列番号３、配列番号５、および配列番号７、
（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号４、配列番号６、および配列番号８に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４３５】

更に図１４Ｇを参照すると、シロシビン誘導体前駆体化合物は、例えば、以下の式（ＬＸＶＩＩＩ）：

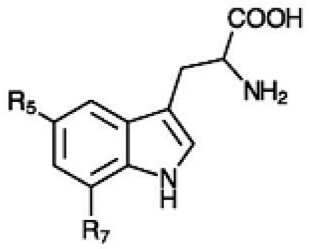
【化２１２】



(LXVIII),

の化合物（ここで、Ｒ５はフッ素原子、Ｒ７はニトロ基またはプレニル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＸＩ）：

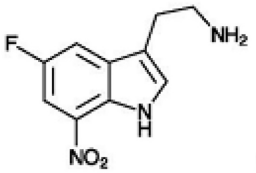
【化２１３】



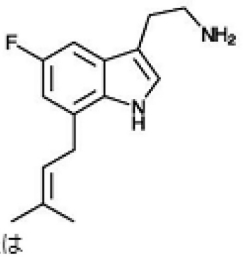
(LXXI),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、Ｒ５はフッ素原子、Ｒ７はニトロ基またはプレニル基）が形成されてもよい。脱カルボキシル化の後、以下の式（ＸＩＩＩ）または（ＸＸＸＩＩＩ）：

【化２１４】



(XIII);



(XXXIII)

または

の第二多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。

【０４３６】

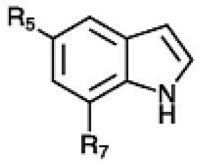
１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、式（Ｉ）（Ｒ３ａは水素原子

で、R_{3b}はアセチル基）の第二シロシビン誘導体をアセチル化して式（Ｉ）の第三多置換シロシビンを形成するＮアセチルトランスフェラーゼを更に有していてもよく、当該Ｎアセチルトランスフェラーゼは、以下：
（ａ）配列番号９、
（ｂ）（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列と実質的に同一である核酸配列、
（ｄ）（ａ）の核酸配列に相補的な核酸配列、
（ｅ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコード化する核酸配列、
（ｆ）配列番号１０に示されるアミノ酸配列の機能的バリアントをコード化する核酸配列、および
（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸配列によってコード化されていてもよい。

【０４３７】

更に図１４Ｇを参照すると、シロシビン誘導体前駆体化合物は、例えば、以下の式（ＬＸＶＩＩＩ）：

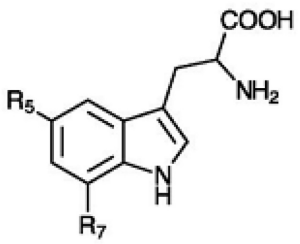
【化２１５】



(LXVIII),

の化合物（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基またはプレニル基）であってもよく、以下の式（ＬＸＸＩ）：

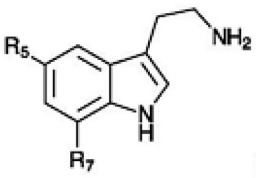
【化２１６】



(LXXI),

の第一多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基原子またはプレニル基）が形成されてもよい。その脱カルボキシル化の後、以下の式（ＬＸＸＶ）：

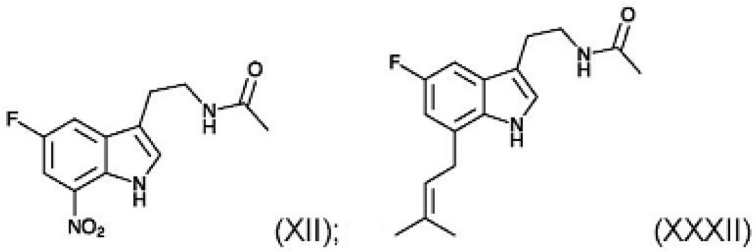
【化２１７】



(LXXV),

の第二多置換シロシビン誘導体化合物（ここで、R_5はフッ素原子、R_7はニトロ基またはプレニル基）が形成されてもよい。アセチル化の後、以下の式（ＸＩＩ）または（ＸＸＸＩＩ）：

【化２１８】



の第三多置換シロシビン誘導体が形成されてもよい。

【０４３８】

上述したように、いくつかの実施形態において、多置換シロシビン誘導体は、合成方法と生合成方法を組み合わせることにより作製されてもよい。従って、例えば、図１３Ｄを参照すると、化合物１３－Ｄ４は、図１３Ｄに示される合成図に従って（および本明細書の実施例４２に更に示されるように）合成されてもよい。次に、化合物１３－Ｄ４は、プレニルトランスフェラーゼを用いて、インビトロまたはインビボのいずれかによりプレニル化され、例えば、化合物１３－Ｄ４のＣ$_6$プレニル化誘導体が形成されてもよい。

【０４３９】

従って、１つの実施形態において、シロシビン生合成酵素補体は、以下：

（ａ）配列番号１５、配列番号１７、配列番号１９、および配列番号２１、

（ｂ）（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｃ）遺伝暗号の変性なしに、（ａ）の核酸配列の任意の１つと実質的に同一である核酸配列、

（ｄ）（ａ）の核酸配列の任意の１つに相補的な核酸配列、

（ｅ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つを有するポリペプチドをコード化する核酸配列、

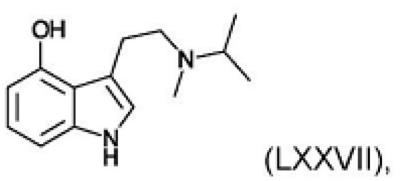
（ｆ）配列番号１６、配列番号１８、配列番号２０、および配列番号２２に示されるアミノ酸配列の任意の１つの機能的バリアントをコード化する核酸配列、および

（ｇ）（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）、（ｅ）、または（ｆ）に示される核酸配列の任意の１つに厳しい条件下で交雑する核酸配列から選択される核酸によってコード化されるプレニルトランスフェラーゼを有してもよく、式（ＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体前駆体化合物において、Ｒ$_2$、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$、Ｒ$_6$、またはＲ$_7$のうちの１つは、（ｉ）ハロゲン原子、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）ニトロ基、（ｉｖ）グリコシルオキシ基、（ｖ）アミノ基またはＮ置換アミノ基、（ｖｉ）カルボキシル基またはカルボン酸誘導体、（ｖｉｉ）アルデヒドまたはケトン基、（ｖｉｉｉ）プレニル基、および（ｉｘ）ニトリル基から選択される置換基であり、Ｒ$_3$は水素原子であり、式（Ｉ）の第一多置換シロシビン誘導体化合物が形成され、Ｒ$_{3c}$はカルボキシ基またはハロゲン原子である。

【０４４０】

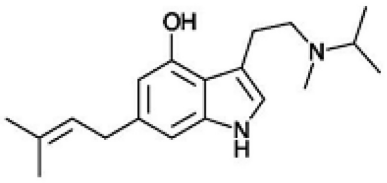
１つの実施形態において、シロシビン誘導体前駆体化合物は、以下の式（ＬＸＸＶＩＩ）：

【化２１９】



であってもよく、以下の式（ＬＸＸＶＩ）：

【化２２０】



(LXXVI),

の多置換シロシビン誘導体化合物が形成されてもよい。

【０４４１】

多種多様なシロシビン前駆体化合物が選択できることは、当業者には明白であろう。この点に関し、図１４Ａおよび図１４Ｇは、当業者が適切なシロシビン誘導体前駆体化合物およびそれに適合するシロシビン生合成酵素補体を選択できるようにするガイダンスを提供するものである。

【０４４２】

本開示の方法に従い、宿主細胞を用いて多置換シロシビン化合物を作製すると、多置換シロシビン誘導体化合物は、宿主細胞の懸濁液から抽出され、宿主細胞懸濁液内の成分（培地成分、細胞分解物など）から分離されてもよい。分離技術は当業者には周知であり、例えば、溶媒抽出（例えば、ブタン、クロロホルム、エタノール）、カラムクロマトグラフィベース技術、高性能液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）、および／または向流抽出（ＣＣＳ）ベースのシステムがそれに含まれる。回収された多置換シロシビン誘導体化合物は、ほぼ純粋な形体、例えば、少なくとも約６０％（ｗ／ｗ）、約７０％（ｗ／ｗ）、約８０％（ｗ／ｗ）、約９０％（ｗ／ｗ）、約９５％（ｗ／ｗ）、約９６％（ｗ／ｗ）、約９７％（ｗ／ｗ）、約９８％（ｗ／ｗ）、または約９９％（ｗ／ｗ）の純度の多置換シロシビン誘導体化合物製剤の形体で取得されるであろう。従って、斯かる方法により、ほぼ純粋な形体の多置換シロシビン誘導体が調製されるであろう。

【０４４３】

新規な多置換シロシビン誘導体および多置換シロシビン誘導体の作製方法が本明細書に開示されていることは、前述の記載から明白であろう。多置換シロシビン化合物は、医薬品製剤としての使用目的で調剤されてもよいし、娯楽用薬物製剤としての使用目的で調剤されてもよい。

（配列の要約）

【０４４４】

配列番号１は、ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９と名付けられたトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドをコード化するピュロコックス・フリオスス核酸配列を示す。

【０４４５】

配列番号２は、ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９と名付けられたピュロコックス・フリオススのサブユニットＢトリプトファンシンターゼ・サブユニットＢポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。

【０４４６】

配列番号３は、ＢａＴＤＣと名付けられたトリプトファンデカルボキシラーゼをコード化するアトロファウス桿菌核酸配列を示す。

【０４４７】

配列番号４は、ＢａＴＤＣと名付けられたアトロファウス桿菌のトリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。

【０４４８】

配列番号５は、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣと名付けられたトリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチドをコード化するクロストリジウム・スポリジウムの核酸配列を示す。

【０４４９】

配列番号６は、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣと名付けられたクロストリジウム・スポリジウムのトリプトファンデカルボキシラーゼポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。

【０４５０】
配列番号７は、ＰｓｉＤポリペプチドをコード化するサイロサイバー・キュベンシスの核酸配列を示す。
【０４５１】
配列番号８は、サイロサイバー・キュベンシスのＰｓｉＤポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４５２】
配列番号９は、ＰｍｓＦと名付けられたＮアセチルトランスフェラーゼをコード化するストレプトマイセス・グリセオフュスカスの核酸配列を示す。
【０４５３】
配列番号１０は、ストレプトマイセス・グリセオフュスカスのＮアセチルポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４５４】
配列番号１１は、ＥｓＮＭＴと名付けられたＮメチルトランスフェラーゼをコード化するエフェドラ・シニカ（シナマオウ）の核酸配列を示す。
【０４５５】
配列番号１２は、ＥｓＮＭＴと名付けられたエフェドラ・シニカ（シナマオウ）のＮメチルトランスフェラーゼポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４５６】
配列番号１３は、ＰｓｉＭポリペプチドをコード化するサイロサイバー・キュベンシスの核酸配列を示す。
【０４５７】
配列番号１４は、サイロサイバー・キュベンシスのＰｓｉＭポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４５８】
配列番号１５は、７ＤＭＡＴＳと名付けられたトリプトファン７プレニルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化するアスペルギルス・フミガーシスの核酸配列を示す。
【０４５９】
配列番号１６は、７ＤＭＡＴＳと名付けられたアスペルギルス・フミガーシスのトリプトファン７プレニルトランスフェラーゼポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４６０】
配列番号１７は、ＰｒｉＢと名付けられた６プレニルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化するストレプトマイセスＲＭ－５－８の核酸配列を示す。
【０４６１】
配列番号１８は、ＰｒｉＢと名付けられたストレプトマイセスＲＭ－５－８の６プレニルトランスフェラーゼポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４６２】
配列番号１９は、ＳＣＯ７４６７と名付けられたトリプトファン５プレニルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化するストレプトマイセス・セリカラーの核酸配列を示す。
【０４６３】
配列番号２０は、ＳＣＯ７４６７と名付けられたストレプトマイセス・セリカラーのトリプトファン５プレニルトランスフェラーゼポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４６４】
配列番号２１は、ＦｇａＰＴ２と名付けられたトリプトファン４プレニルトランスフェラーゼポリペプチドをコード化するアスペルギルス・フミガーシスの核酸配列を示す。
【０４６５】
配列番号２２は、ＦｇａＰＴ２と名付けられたアスペルギルス・フミガーシスのトリプトファン４－プレニルトランスフェラーゼポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４６６】

配列番号２３は、ＰｓｉＨポリペプチドをコード化するサイロサイバー・キュベンシスの核酸配列を示す。

【０４６７】

配列番号２４は、サイロサイバー・キュベンシスのＰｓｉＨポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。

【０４６８】

配列番号２５は、ＣＰＲポリペプチドをコード化するサイロサイバー・キュベンシスの核酸配列を示す。

【０４６９】

配列番号２６は、サイロサイバー・キュベンシスのＣＰＲポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。

【０４７０】

配列番号２７は、ＸＩＩ－４：：ＴＡＤＨ１－ＰｓｉＨ－ＨＡ－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＣＰＲ－ｃ－ｍｙｃ－ＴＣＹＣ１と名付けられた、組込みカセットとして有益な人工核酸を示す。

【０４７１】

配列番号２８は、ＸＩＩ－５：：ＴＡＤＨ１－ＰｓｉＫ－Ｖ５－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＰｓｉＭ－ＦＬＡＧ－ＴＣＹＣ１と名付けられた、組込みカセットとして有益な人工核酸を示す。

【０４７２】

配列番号２９は、ｐＭＭ１－ＰＴＤＨ３－ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ－Ｈｉｓ－ＴＣＹＣ１と名付けられた、組込みカセットとして有益な人工核酸を示す。

【０４７３】

配列番号３０は、ＰＧＫ１＿ｐｒｏｍｏｔｅｒと名付けられた、プロモーターとして有益な人工核酸を示す。

【０４７４】

配列番号３１は、ＴＤＨ３＿ｐｒｏｍｏｔｅｒと名付けられた、プロモーターとして有益な人工核酸を示す。

【０４７５】

配列番号３２は、ＣＬＮ１＿ｐｒｏｍｏｔｅｒと名付けられた、プロモーターとして有益な人工核酸を示す。

【０４７６】

配列番号３３は、ＵＧＡ１＿ｐｒｏｍｏｔｅｒと名付けられた、プロモーターとして有益な人工核酸を示す。

【０４７７】

配列番号３４は、ｐＭＭ１と名付けられた、ベクターとして有益な人工核酸を示す。

【０４７８】

配列番号３５は、ｐＣＤＭ４と名付けられた、ベクターとして有益な人工核酸を示す。

【０４７９】

配列番号３６は、ｐＥＴ２８ａ（＋）と名付けられた、ベクターとして有益な人工核酸を示す。

【０４８０】

配列番号３７は、ｐＥＴ２３（＋）と名付けられた、ベクターとして有益な人工核酸を示す。

【０４８１】

配列番号３８は、ＨＡタグと名付けられたタグとして有益なポリペプチド配列をコード化する人工核酸を示す。

【０４８２】

配列番号３９は、ＨＡタグと名付けられたタグとして有益な人工ポリペプチド配列を示す。

【０４８３】
配列番号４０は、ｃ－ｍｙｃタグと名付けられたタグとして有益なポリペプチド配列をコード化する人工核酸を示す。
【０４８４】
配列番号４１は、ｃ－ｍｙｃタグと名付けられたタグとして有益な人工ポリペプチド配列を示す。
【０４８５】
配列番号４２は、ＦＬＡＧタグと名付けられたタグとして有益なポリペプチド配列をコード化する人工核酸を示す。
【０４８６】
配列番号４３は、ＦＬＡＧタグと名付けられたタグとして有益な人工ポリペプチド配列を示す。
【０４８７】
配列番号４４は、Ｖ５タグと名付けられたタグとして有益なポリペプチド配列をコード化する人工核酸を示す。
【０４８８】
配列番号４５は、Ｖ５タグと名付けられたタグとして有益な人工ポリペプチド配列を示す。
【０４８９】
配列番号４６は、Ｈｉｓタグと名付けられたタグとして有益なポリペプチド配列をコード化する人工核酸を示す。
【０４９０】
配列番号４７は、Ｈｉｓタグと名付けられたタグとして有益な人工ポリペプチド配列を示す。
【０４９１】
配列番号４８は、ＰｓｉＫポリペプチドをコード化するサイロサイバー・キュベンシスの核酸配列を示す。
【０４９２】
配列番号４９は、サイロサイバー・キュベンシスのＰｓｉＫポリペプチドの推定アミノ酸配列を示す。
【０４９３】
配列番号５０は、Ｘ－３：：ＴＡＤＨ１－ＢａＴＤＣ－Ｆｌａｇ－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＣＰＲ－ｃ－ｍｙｃ－ＴＣＹＣ１と名付けられた、組込みカセットとして有益な人工核酸を示す。
【０４９４】
配列番号５１は、Ｘｉｉ－２：：ＴＡＤＨ１－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＰｒｉＢ－Ｈｉｓ－ＴＣＹＣ１と名付けられた、組込みカセットとして有益な人工核酸を示す。
【０４９５】
配列番号５２は、Ｘ－３：：ＴＡＤＨ１－ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ－Ｆｌａｇ－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＣＰＲ－ｃ－ｍｙｃ－ＴＣＹＣ１と名付けられた、組込みカセットとして有益な人工核酸を示す。
【０４９６】
配列番号５３は、Ｘｉｉ－２：：ＴＡＤＨ１－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－Ａｆ－７ＤＭＡＴＳ－Ｈｉｓ－ＴＣＹＣ１と名付けられた、組込みカセットとして有益な人工核酸を示す。
【０４９７】
配列番号５４は、ｐＥＴ２６ｂ（＋）と名付けられたベクターとして有益な人工核酸を示す。
（配列）
【０４９８】

【表１】

（配列番号１）

ATGTGGTTCGGTGAGTTTGGTGGACAATATGTGCCAGAGACTTTAGTGGGTCCTCTTAA
GGAATTGGAAAAGGCATATAAAAGGTTCAAGGACGATGAGGAGTTCAACAGGCAACTAA
ACTATTATTTGAAGACATGGGCCGGTAGACCAACGCCCTTGTATTATGCTAAGAGGTTA
ACTGAAAAGATTGGCGGCGCGAAAGTGTATCTGAAAAGAGAAGACCTAGTTCATGGTGG
AGCACACAAGACAAATAATGCCATTGGACAAGCACTATTGGCAAAGCTAATGGGTAAAA
CTAGATTGATAGCTGAGACAGGAGCGGGTCAACATGGGGTCGCGACAGCGATGGCTGGT
GCACTACTGGGGATGAAGGTAGATATTTACATGGGTGCTGAGGACGTTGAGCGTCAGAA
ACTAAATGTCTTCAGGATGAAGCTATTAGGTGCCAATGTTATACCTGTAAATTCTGGCT
CAAGAACACTAAAGGACGCCTTCGACGAGGCTCTTAGAGACTGGGTTGCCACTTTCGAG
TATACTCATTACTTGATCGGTTCAGTGGTTGGACCACATCCATACCCAACCATCGTTAG
GGACTTTCAGAGCGTGATTGGTAGAGAGGCTAAGGCACAGATCTTAGAAGCAGAGGGAC
AGCTACCTGACGTCATAGTTGCCTGCGTCGGCGGTGGCTCTAACGCAATGGGTATATTC
TATCCATTCGTTAATGACAAGAAGGTTAAATTAGTAGGAGTCGAAGCTGGCGGAAAGGG
GTTAGAGTCGGGTAAACACTCAGCAAGCTTAAATGCAGGACAGGTAGGGGTGTCCCACG
GCATGTTGTCGTATTTCTTGCAAGACGAGGAAGGTCAGATAAAGCCAAGTCATTCAATT
GCTCCAGGCCTTGACCACCCCGGTGTTGGTCCAGAGCACGCTTACTTAAAGAAGATTCA
AAGGGCCGAGTACGTCGCTGTAACAGACGAAGAGGCATTGAAAGCTTTCCATGAGCTAT
CCAGAACTGAGGGGATTATACCCGCCCTTGAGTCTGCCCATGCTGTGGCGTACGCCATG
AAGTTAGCTAAAGAGATGTCCCGTGACGAAATCATCATTGTAAATCTATCAGGGAGAGG
AGACAAGGATTTGGACATTGTATTGAAGGCAAGCGGAAATGTTTGA

【０４９９】

【表２】

（配列番号２）

MWFGEFGGQYVPETLVGPLKELEKAYKRFKDDEEFNRQLNYYLKTWAGRPTPLYYAKRL
TEKIGGAKVYLKREDLVHGGAHKTNNAIGQALLAKLMGKTRLIAETGAGQHGVATAMAG
ALLGMKVDIYMGAEDVERQKLNVFRMKLLGANVIPVNSGSRTLKDAFDEALRDWVATFE
YTHYLIGSVVGPHPYPTIVRDFQSVIGREAKAQILEAEGQLPDVIVACVGGGSNAMGIF
YPFVNDKKVKLVGVEAGGKGLESGKHSASLNAGQVGVSHGMLSYFLQDEEGQIKPSHSI
APGLDHPGVGPEHAYLKKIQRAEYVAVTDEEALKAFHELSRTEGIIPALESAHAVAYAM
KLAKEMSRDEIIIVNLSGRGDKDLDIVLKASGNV

【０５００】

【表３－１】

（配列番号３）

ATGATGTCTGAAAATTTGCAATTGTCAGCTGAAGAAATGAGACAATTGGGTTACCAAGC
AGTTGATTTGATCATCGATCACATGAACCATTTGAAGTCTAAGCCAGTTTCAGAAACAA
TCGATTCTGATATCTTGAGAAATAAGTTGACTGAATCTATCCCAGAAAATGGTTCAGAT
CCAAAGGAATTGTTGCATTTCTTGAACAGAAACGTTTTTAATCAAATTACACATGTTGA
TCATCCACATTTCTTGGCTTTTGTTCCAGGTCCAAATAATTACGTTGGTGTTGTTGCAG
ATTTCTTGGCTTCTGGTTTTAATGTTTTTCCAACTGCATGGATTGCTGGTGCAGGTGCT
GAACAAATCGAATTGACTACAATTAATTGGTTGAAATCTATGTTGGGTTTTCCAGATTC
AGCTGAAGGTTTATTTGTTTCTGGTGGTTCAATGGCAAATTTGACAGCTTTGACTGTTG
CAAGACAGGCTAAGTTGAACAACGATATCGAAAATGCTGTTGTTTACTTCTCTGATCAA
ACACATTTCTCAGTTGATAGAGCATTGAAGGTTTTAGGTTTTAAACATCATCAAATCTG
TAGAATCGAAACAGATGAACATTTGAGAATCTCTGTTTCAGCTTTGAAGAAACAAATTA
AAGAAGATAGAACTAAGGGTAAAAAGCCATTCTGTGTTATTGCAAATGCTGGTACTACA
AATTGTGGTGCTGTTGATTCTTTGAACGAATTAGCAGATTTGTGTAACGATGAAGATGT
TTGGTTGCATGCTGATGGTTCTTATGGTGCTCCAGCTATCTTGTCTGAAAAGGGTTCAG

【表３－２】

（配列番号３）

CTATGTTGCAAGGTATTCATAGAGCAGATTCTTTGACTTTAGATCCACATAAGTGGTTG
TTCCAACCATACGATGTTGGTTGTGTTTTGATCAGAAACTCTCAATATTTGTCAAAGAC
TTTTAGAATGATGCCAGAATACATCAAGGATTCAGAAACTAACGTTGAAGGTGAAATTA
ATTTCGGTGAATGTGGTATCGAATTGTCAAGAAGATTCAGAGCTTTGAAGGTTTGGTTG
TCTTTTAAAGTTTTCGGTGTTGCTGCTTTTAGACAAGCAATCGATCATGGTATCATGTT
AGCAGAACAAGTTGAAGCATTTTTGGGTAAAGCAAAAGATTGGGAAGTTGTTACACCAG
CTCAATTGGGTATCGTTACTTTTAGATACATTCCATCTGAATTGGCATCAACAGATACT
ATTAATGAAATTAATAAGAAATTGGTTAAGGAAATCACACATAGAGGTTTCGCTATGTT
ATCTACTACAGAATTGAAGGAAAAGGTTGTTATTAGATTGTGTTCAATTAATCCAAGAA
CTACAACTGAAGAAATGTTGCAAATCATGATGAAGATTAAAGCATTGGCTGAAGAAGTT
TCTATTTCATACCCATGTGTTGCTGAATAA

【０５０１】

【表４】

（配列番号４）

MMSENLQLSAEEMRQLGYQAVDLIIDHMNHLKSKPVSETIDSDILRNKLTESIPENGSD
PKELLHFLNRNVFNQITHVDHPHFLAFVPGPNNYVGVVADFLASGFNVFPTAWIAGAGA
EQIELTTINWLKSMLGFPDSAEGLFVSGGSMANLTALTVARQAKLNNDIENAVVYFSDQ
THFSVDRALKVLGFKHHQICRIETDEHLRISVSALKKQIKEDRTKGKKPFCVIANAGTT
NCGAVDSLNELADLCNDEDVWLHADGSYGAPAILSEKGSAMLQGIHRADSLTLDPHKWL
FQPYDVGCVLIRNSQYLSKTFRMMPEYIKDSETNVEGEINFGECGIELSRRFRALKVWL
SFKVFGVAAFRQAIDHGIMLAEQVEAFLGKAKDWEVVTPAQLGIVTFRYIPSELASTDT
INEINKKLVKEITHRGFAMLSTTELKEKVVIRLCSINPRTTTEEMLQIMMKIKALAEEV
SISYPCVAE

【０５０２】

【表５】

（配列番号５）

ATGAAGTTCTGGAGAAAGTACACACAACAAGAAATGGATGAAAAGATTACTGAATCTTT
GGAAAAGACTTTGAACTACGATAACACTAAGACAATCGGTATTCCAGGTACTAAGTTGG
ATGATACAGTTTTCTATGATGATCATTCTTTCGTTAAGCATTCACCATACTTGAGAACT
TTTATTCAAAACCCAAACCATATCGGTTGTCATACTTATGATAAGGCTGATATCTTGTT
CGGTGGTACATTCGATATCGAAAGAGAATTAATCCAATTGTTAGCAATCGATGTTTTGA
ACGGTAACGATGAAGAATTTGATGGTTACGTTACTCAAGGTGGTACAGAAGCTAACATC
CAAGCAATGTGGGTTTACAGAAACTACTTCAAGAAAGAAAGAAAGGCTAAGCATGAAGA
AATCGCTATCATCACTTCAGCAGATACACATTACTCTGCATACAAAGGTTCAGATTTGT
TGAACATCGATATTATTAAGGTTCCAGTTGATTTTTATTCAAGAAAAATTCAAGAAAAT
ACATTGGATTCAATTGTTAAAGAAGCTAAAGAAATTGGTAAAAAGTACTTCATCGTTAT
CTCTAACATGGGTACTACAATGTTTGGTTCAGTTGATGATCCAGATTTGTACGCTAACA
TCTTCGATAAGTACAATTTGGAATACAAAATTCATGTTGATGGTGCATTTGGTGGTTTT
ATATATCCAATTGATAATAAGGAATGTAAAACTGATTTCTCTAATAAGAACGTTTCTTC
AATCACATTAGATGGTCATAAGATGTTGCAAGCTCCATACGGTACTGGTATCTTCGTTT
CAAGAAAGAATTTGATCCATAACACTTTGACAAAGGAAGCAACTTACATCGAAAATTTG
GATGTTACATTGTCTGGTTCAAGATCTGGTTCAAATGCTGTTGCAATTTGGATGGTTTT
AGCTTCTTATGGTCCATACGGTTGGATGGAAAAGATTAATAAGTTGAGAAATAGAACTA
AATGGTTGTGTAAGCAATTGAACGATATGAGAATTAAATATTACAAAGAAGATTCAATG
AATATTGTTACAATTGAAGAACAATATGTTAATAAGGAAATCGCTGAAAAGTACTTTTT
AGTTCCAGAAGTTCATAACCCAACTAACAACTGGTACAAGATCGTTGTTATGGAACATG
TTGAATTGGATATCTTGAACTCTTTGGTTTACGATTTGAGAAAGTTTAATAAGGAACAT
TTGAAGGCAATGTAA

【０５０３】

【表６】

（配列番号６）

MKFWRKYTQQEMDEKITESLEKTLNYDNTKTIGIPGTKLDDTVFYDDHSFVKHSPYLRT
FIQNPNHIGCHTYDKADILFGGTFDIERELIQLLAIDVLNGNDEEFDGYVTQGGTEANI
QAMWVYRNYFKKERKAKHEEIAIITSADTHYSAYKGSDLLNIDIIKVPVDFYSRKIQEN
TLDSIVKEAKEIGKKYFIVISNMGTTMFGSVDDPDLYANIFDKYNLEYKIHVDGAFGGF
IYPIDNKECKTDFSNKNVSSITLDGHKMLQAPYGTGIFVSRKNLIHNTLTKEATYIENL
DVTLSGSRSGSNAVAIWMVLASYGPYGWMEKINKLRNRTKWLCKQLNDMRIKYYKEDSM
NIVTIEEQYVNKEIAEKYFLVPEVHNPTNNWYKIVVMEHVELDILNSLVYDLRKFNKEH
LKAM

【０５０４】

【表７】

（配列番号７）

ATGCAGGTGATACCCGCGTGCAACTCGGCAGCAATAAGATCACTATGTCCTACTCCCGA
GTCTTTTAGAAACATGGGATGGCTCTCTGTCAGCGATGCGGTCTACAGCGAGTTCATAG
GAGAGTTGGCTACCCGCGCTTCCAATCGAAATTACTCCAACGAGTTCGGCCTCATGCAA
CCTATCCAGGAATTCAAGGCTTTCATTGAAAGCGACCCGGTGGTGCACCAAGAATTTAT
TGACATGTTCGAGGGCATTCAGGACTCTCCAAGGAATTATCAGGAACTATGTAATATGT
TCAACGATATCTTTCGCAAAGCTCCCGTCTACGGAGACCTTGGCCCTCCCGTTTATATG
ATTATGGCCAAATTAATGAACACCCGAGCGGGCTTCTCTGCATTCACGAGACAAAGGTT
GAACCTTCACTTCAAAAAACTTTTCGATACCTGGGGATTGTTCCTGTCTTCGAAAGATT
CTCGAAATGTTCTTGTGGCCGACCAGTTCGACGACAGACATTGCGGCTGGTTGAACGAG
CGGGCCTTGTCTGCTATGGTTAAACATTACAATGGACGCGCATTTGATGAAGTCTTCCT
CTGCGATAAAAATGCCCCATACTACGGCTTCAACTCTTACGACGACTTCTTTAATCGCA
GATTTCGAAACCGAGATATCGACCGACCTGTAGTCGGTGGAGTTAACAACACCACCCTC
ATTTCTGCTGCTTGCGAATCACTTTCCTACAACGTCTCTTATGACGTCCAGTCTCTCGA
CACTTTAGTTTTCAAAGGAGAGACTTATTCGCTTAAGCATTTGCTGAATAATGACCCTT
TCACCCCACAATTCGAGCATGGGAGTATTCTACAAGGATTCTTGAACGTCACCGCTTAC
CACCGATGGCACGCACCCGTCAATGGGACAATCGTCAAAATCATCAACGTTCCAGGTAC
CTACTTTGCGCAAGCCCCGAGCACGATTGGCGACCCTATCCCGGATAACGATTACGACC
CACCTCCTTACCTTAAGTCTCTTGTCTACTTCTCTAATATTGCCGCAAGGCAAATTATG
TTTATTGAAGCCGACAACAAGGAAATTGGCCTCATTTTCCTTGTGTTCATCGGCATGAC
CGAAATCTCGACATGTGAAGCCACGGTGTCCGAAGGTCAACACGTCAATCGTGGCGATG
ACTTGGGAATGTTCCATTTCGGTGGTTCTTCGTTCGCGCTTGGTCTGAGGAAGGATTGC
AGGGCAGAGATCGTTGAAAAGTTCACCGAACCCGGAACAGTGATCAGAATCAACGAAGT
CGTCGCTGCTCTAAAGGCTTAG

【０５０５】

【表８】

（配列番号８）

MQVIPACNSAAIRSLCPTPESFRNMGWLSVSDAVYSEFIGELATRASNRNYSNEFGLMQ
PIQEFKAFIESDPVVHQEFIDMFEGIQDSPRNYQELCNMFNDIFRKAPVYGDLGPPVYM
IMAKLMNTRAGFSAFTRQRLNLHFKKLFDTWGLFLSSKDSRNVLVADQFDDRHCGWLNE
RALSAMVKHYNGRAFDEVFLCDKNAPYYGFNSYDDFFNRRFRNRDIDRPVVGGVNNTTL
ISAACESLSYNVSYDVQSLDTLVFKGETYSLKHLLNNDPFTPQFEHGSILQGFLNVTAY
HRWHAPVNGTIVKIINVPGTYFAQAPSTIGDPIPDNDYDPPPYLKSLVYFSNIAARQIM
FIEADNKEIGLIFLVFIGMTEISTCEATVSEGQHVNRGDDLGMFHFGGSSFALGLRKDC
RAEIVEKFTEPGTVIRINEVVAALKA

【０５０６】

【表９－１】

（配列番号９）

ATGAACACCTTCAGAACAGCCACTGCCAGAGACATACCTGATGTAGCAGCAACTCTTAC
GGAAGCCTTCGCAACTGATCCACCCACGCAGTGGGTGTTCCCCGACGGTACTGCCGCCG
TCAGCAGGTTCTTTACACATGTTGCAGATAGGGTTCACACGGCCGGTGGTATTGTTGAG

【表９－２】

（配列番号９）

CTACTACCAGACAGAGCCGCCATGATTGCATTGCCACCACACGTGAGGCTGCCAGGAGA
AGCTGCCGACGGAAGGCAGGCGGAAATTCAGAGAAGGCTGGCAGACAGGCACCCGCTGA
CACCTCACTACTACCTGCTGTTTTACGGAGTTAGAACGGCACACCAGGGTTCGGGATTG
GGCGGAAGAATGCTGGCCAGATTAACTAGCAGAGCTGATAGGGACAGGGTGGGTACATA
TACTGAGGCATCCACCTGGCGTGGCGCTAGACTGATGCTGAGACATGGATTCCATGCTA
CAAGGCCACTAAGATTGCCAGATGGACCCAGCATGTTTCCACTTTGGAGAGATCCAATC
CATGATCATTCTGAT

【０５０７】

【表１０】

（配列番号１０）

MNTFRTATARDIPDVAATLTEAFATDPPTQWVFPDGTAAVSRFFTHVADRVHTAGGIVE
LLPDRAAMIALPPHVRLPGEAADGRQAEIQRRLADRHPLTPHYYLLFYGVRTAHQGSGL
GGRMLARLTSRADRDRVGTYTEASTWRGARLMLRHGFHATRPLRLPDGPSMFPLWRDPI
HDHSD

【０５０８】

【表１１】

（配列番号１１）

ATGGGATCCATGGAAGAAGCAAAAATGGCGACCCTGGGCGGTGCGTCCTATGCGATGAT
TGTGAAAACGATGATGCGCTCTCTGGAAGCAAACCTGATTCCGGATTTTGTGCTGCGTC
GCCTGACGCGTATCCTGCTGGCTAGTCGCCTGAAACTGGGTTATAAGCAGACCGCTGAA
CTGCAACTGGCGGATCTGATGTCATTCGTTGCGTCGCTGAAAACGATGCCGATTGCCCT
GTGCACCGAAGAAGCAAAGGGTCAGCATTACGAACTGCCGACCAGCTTTTTCAAACTGG
TCCTGGGCAAACATCTGAAGTATAGCTCTGCCTACTTTTCTGAACACACCCGTACGCTG
GATGAAGCGGAAGAAGCCATGCTGGCACTGTATTGCGAACGCGCCAAAATTGAAGATGG
TCAGAAGATTCTGGACATCGGCTGTGGTTGGGGCAGTTTTTCCCTGTATGTGGCAGAAC
GTTACCCGAAATGCGAAATTACGGGCCTGTGTAACAGTTCCACCCAAAAAGCCTTCATC
GAACAGCAATGCAGCGAACGTCGCCTGTGTAATGTTACCATTTATGCAGATGACATCAG
CACCTTTGATACGGAATCTACCTACGACCGCATTATCAGCATCGAAATGTTCGAACACA
TGAAGAACTACAGTACGCTGCTGAAGAAAATTAGCAAGTGGATGAATCAGGAATGCCTG
CTGTTTGTCCATTATTTCTGTCACAAAACCTTTGCGTACCACTTCGAAGATGTGGACGA
AGATGACTGGATGGCTCGTTATTTCTTTACCGGCGGCACCATGCCGGCGTCATCGCTGC
TGCTGTACTTTCAGGATGACGTCTCAGTGGTTGATCATTGGCTGATTAACGGTAAACAC
TATGCTCAAACCTCGGAAGAATGGCTGAAGCGTATGGACCACAATCTGAGCTCTATTCT
GCCGATCTTTAACGAAACGTATGGCGAAAATGCGGCCAAAAAGTGGCTGGCATACTGGC
GCACCTTTTTCATCGCAGTTGCTGAACTGTTCAAATACAACGATGGCGAAGAATGGATG
GTGTCCCACTTCCTGTTCAAAAAGAAATAA

【０５０９】

【表１２】

（配列番号１２）

MGSMEEAKMATLGGASYAMIVKTMMRSLEANLIPDFVLRRLTRILLASRLKLGYKQTAE
LQLADLMSFVASLKTMPIALCTEEAKGQHYELPTSFFKLVLGKHLKYSSAYFSEHTRTL
DEAEEAMLALYCERAKIEDGQKILDIGCGWGSFSLYVAERYPKCEITGLCNSSTQKAFI
EQQCSERRLCNVTIYADDISTFDTESTYDRIISIEMFEHMKNYSTLLKKISKWMNQECL
LFVHYFCHKTFAYHFEDVDEDDWMARYFFTGGTMPASSLLLYFQDDVSVVDHWLINGKH
YAQTSEEWLKRMDHNLSSILPIFNETYGENAAKKWLAYWRTFFIAVAELFKYNDGEEWM
VSHFLFKKK

【０５１０】
【表１３－１】
（配列番号１３）
ATGCATATCAGAAATCCTTACCGTACACCAATTGACTATCAAGCACTTTCAGAGGCCTT
CCCTCCCCTCAAGCCATTTGTGTCTGTCAATGCAGATGGTACCAGTTCTGTTGACCTCA

【表１３－２】
（配列番号１３）
CTATCCCAGAAGCCCAGAGGGCGTTCACGGCCGCTCTTCTTCATCGTGACTTCGGGCTC
ACCATGACCATACCAGAAGACCGTCTGTGCCCAACAGTCCCCAATAGGTTGAACTACGT
TCTGTGGATTGAAGATATTTTCAACTACACGAACAAAACCCTCGGCCTGTCGGATGACC
GTCCTATTAAAGGCGTTGATATTGGTACAGGAGCCTCCGCAATTTATCCTATGCTTGCC
TGTGCTCGGTTCAAGGCATGGTCTATGGTTGGAACAGAGGTCGAGAGGAAGTGCATTGA
CACGGCCCGCCTCAATGTCGTCGCGAACAATCTCCAAGACCGTCTCTCGATATTAGAGA
CATCCATTGATGGTCCTATTCTCGTCCCCATTTTCGAGGCGACTGAAGAATACGAATAC
GAGTTTACTATGTGTAACCCTCCATTCTACGACGGTGCTGCCGATATGCAGACTTCGGA
TGCTGCCAAAGGATTTGGATTTGGCGTGGGCGCTCCCCATTCTGGAACAGTCATCGAAA
TGTCGACTGAGGGAGGTGAATCGGCTTTCGTCGCTCAGATGGTCCGTGAGAGCTTGAAG
CTTCGAACACGATGCAGATGGTACACGAGTAACTTGGGAAAGCTGAAATCCTTGAAAGA
AATAGTGGGGCTGCTGAAAGAACTTGAGATAAGCAACTATGCCATTAACGAATACGTTC
AGGGGTCCACACGTCGTTATGCCGTTGCGTGGTCTTTCACTGATATTCAACTGCCTGAG
GAGCTTTCTCGTCCCTCTAACCCCGAGCTCAGCTCTCTTTTCTAG

【０５１１】
【表１４】
（配列番号１４）
MHIRNPYRTPIDYQALSEAFPPLKPFVSVNADGTSSVDLTIPEAQRAFTAALLHRDFGL
TMTIPEDRLCPTVPNRLNYVLWIEDIFNYTNKTLGLSDDRPIKGVDIGTGASAIYPMLA
CARFKAWSMVGTEVERKCIDTARLNVVANNLQDRLSILETSIDGPILVPIFEATEEYEY
EFTMCNPPFYDGAADMQTSDAAKGFGFGVGAPHSGTVIEMSTEGGESAFVAQMVRESLK
LRTRCRWYTSNLGKLKSLKEIVGLLKELEISNYAINEYVQGSTRRYAVAWSFTDIQLPE
ELSRPSNPELSSLF

【０５１２】

【表１５】

（配列番号１５）

ATGTCCATCGGAGCCGAGATCGATTCGCTGGTTCCTGCTCCACCGGGCCTCAACGGCAC
CGCTGCGGGCTATCCAGCCAAGACGCAGAAGGAGTTAAGCAACGGAGACTTTGACGCGC
ACGATGGTCTTTCTCTTGCACAACTGACACCGTACGATGTCTTGACGGCTGCACTTCCG
CTGCCGGCTCCGGCTTCGAGCACAGGGTTCTGGTGGCGGGAGACGGGCCCTGTTATGAG
CAAGCTTTTGGCCAAGGCGAACTACCCTCTTTACACTCATTACAAGTACCTTATGTTAT
ACCATACCCATATTCTCCCATTGTTGGGACCTCGACCGCCGCTCGAGAACTCGACGCAC
CCGTCGCCGAGTAACGCGCCGTGGAGGTCCTTCCTGACAGACGACTTCACTCCGCTCGA
GCCGAGCTGGAACGTGAACGGGAACTCGGAAGCACAGAGCACAATCCGTCTTGGTATTG
AACCTATAGGCTTTGAAGCCGGGGCTGCAGCGGACCCATTCAACCAAGCTGCCGTGACG
CAGTTCATGCACTCATACGAGGCAACCGAAGTCGGTGCCACGCTGACGCTGTTCGAGCA
CTTCCGCAACGACATGTTTGTTGGCCCAGAAACGTACGCTGCGTTAAGAGCGAAGATAC
CAGAAGGCGAGCATACCACACAGAGTTTCCTGGCGTTCGACCTGGACGCGGGTCGTGTC
ACCACAAAGGCGTACTTTTTCCCGATTCTCATGTCGTTGAAAACTGGACAGAGCACAAC
AAAGGTGGTCTCTGATTCCATTCTGCATCTAGCGCTGAAGAGTGAGGTGTGGGGTGTGC
AGACCATCGCCGCGATGTCGGTCATGGAGGCGTGGATAGGTAGCTACGGTGGCGCGGCA
AAGACGGAGATGATCAGCGTCGATTGCGTGAACGAGGCAGACTCTCGGATCAAGATATA
CGTGCGGATGCCACATACATCCTTGCGGAAGGTAAAAGAGGCGTACTGCTTAGGTGGGC
GGTTGACAGACGAGAACACAAAGGAGGGCCTGAAGCTGCTGGACGAGCTGTGGAGGACG
GTCTTCGGCATCGACGACGAGGACGCGGAGCTGCCACAGAATAGCCATCGCACCGCAGG
CACAATATTCAATTTCGAGCTGAGGCCAGGGAAATGGTTCCCCGAGCCCAAGGTATACC
TGCCCGTCCGACACTACTGTGAAAGTGATATGCAGATTGCTAGTCGGCTACAAACGTTC
TTTGGAAGGCTCGGATGGCACAACATGGAGAAAGATTATTGCAAGCATCTGGAAGATTT
GTTTCCCCATCATCCACTGTCCTCGTCAACGGGCACACACACCTTTCTCTCATTTTCGT
ATAAGAAGCAGAAGGGGGTCTATATGACCATGTATTATAATCTCCGGGTGTACAGCACC
TAA

【０５１３】

【表１６】

（配列番号１６）

MSIGAEIDSLVPAPPGLNGTAAGYPAKTQKELSNGDFDAHDGLSLAQLTPYDVLTAALP
LPAPASSTGFWWRETGPVMSKLLAKANYPLYTHYKYLMLYHTHILPLLGPRPPLENSTH
PSPSNAPWRSFLTDDFTPLEPSWNVNGNSEAQSTIRLGIEPIGFEAGAAADPFNQAAVT
QFMHSYEATEVGATLTLFEHFRNDMFVGPETYAALRAKIPEGEHTTQSFLAFDLDAGRV
TTKAYFFPILMSLKTGQSTTKVVSDSILHLALKSEVWGVQTIAAMSVMEAWIGSYGGAA
KTEMISVDCVNEADSRIKIYVRMPHTSLRKVKEAYCLGGRLTDENTKEGLKLLDELWRT
VFGIDDEDAELPQNSHRTAGTIFNFELRPGKWFPEPKVYLPVRHYCESDMQIASRLQTF
FGRLGWHNMEKDYCKHLEDLFPHHPLSSSTGTHTFLSFSYKKQKGVYMTMYYNLRVYST

【０５１４】

【表１７】

（配列番号１７）

ATGGGAGGTCCGATGAGCGGTTTCCATTCGGGGGAGGCGCTGCTCGGTGACCTCGCCAC
CGGTCAGCTGACCAGGCTGTGCGAGGTGGCGGGGCTGACCGAGGCCGACACGGCGGCCT
ACACGGGGGTGCTGATCGAAAGTCTGGGGACGTCGGCCGGACGGCCGTTGTCCCTGCCA
CCCCCGTCGCGGACCTTTCTCTCCGACGACCACACCCCCGTGGAGTTCTCCCTGGCCTT
CCTGCCGGGACGCGCACCGCACCTGCGGGTCCTGGTGGAACCGGGCTGCTCCAGCGGCG
ACGACCTGGCGGAAAACGGCCGGGCCGGTCTGCGGGCGGTCCACACCATGGCGGACCGC
TGGGGATTCTCCACCGAGCAACTCGACCGGCTGGAGGACCTGTTCTTCCCCTCCTCCCC
CGAGGGCCCGCTGGCCCTGTGGTGCGCCCTGGAGCTCCGCTCCGGTGGGGTGCCGGGGG
TGAAGGTCTACCTCAACCCCGCGGCGAATGGCGCCGACCGGGCCGCCGAGACGGTACGC
GAGGCGCTGGCCAGGCTGGGCCACCTGCAGGCGTTCGACGCGCTGCCCCGGGCGGACGG
CTTCCCGTTCCTCGCCCTGGACCTCGGCGACTGGGACGCCCCGCGGGTGAAGATCTACC
TCAAACACCTCGGCATGTCCGCCGCCGACGCGGGCTCCCTCCCCCGGATGTCGCCCGCA
CCGAGCCGGGAGCAGCTGGAGGAGTTCTTCCGCACCGCCGGTGACCTCCCGGCCCCGGG
AGACCCGGGGCCCACCGAGGACACCGGCCGGCTCGCCGGGCGCCCCGCCCTCACCTGCC
ACTCCTTCACGGAGACGGCGACCGGGCGGCCCAGCGGCTACACCCTCCACGTGCCGGTC
CGCGACTACGTCCGGCACGACGGCGAGGCACGGGACCGGGCGGTGGCCGTGCTGCGCGA
ACATGACATGGACAGTGCGGCACTGGACCGGGCGCTGGCCGCCGTGAGCCCCCGCCCGC
TGAGTGACGGGGTGGGCCTGATCGCCTATCTGGCACTGGTCCACCAGCGCGGCCGGCCG
ACACGGGTGACCGTCTACGTCTCCTCCGAGGCGTACGAGGTGCGGCCGCCCCGCGAGAC
GGTCCCCACCCGCGACCGGGCGCGGGCACGGCTGTGA

【０５１５】

【表１８】

（配列番号１８）

MGGPMSGFHSGEALLGDLATGQLTRLCEVAGLTEADTAAYTGVLIESLGTSAGRPLSLP
PPSRTFLSDDHTPVEFSLAFLPGRAPHLRVLVEPGCSSGDDLAENGRAGLRAVHTMADR
WGFSTEQLDRLEDLFFPSSPEGPLALWCALELRSGGVPGVKVYLNPAANGADRAAETVR
EALARLGHLQAFDALPRADGFPFLALDLGDWDAPRVKIYLKHLGMSAADAGSLPRMSPA
PSREQLEEFFRTAGDLPAPGDPGPTEDTGRLAGRPALTCHSFTETATGRPSGYTLHVPV
RDYVRHDGEARDRAVAVLREHDMDSAALDRALAAVSPRPLSDGVGLIAYLALVHQRGRP
TRVTVYVSSEAYEVRPPRETVPTRDRARARL

【０５１６】

【表１９－１】

（配列番号１９）

ATGAGGGCCGCGTCGACGGGCGCGGACCCGCAGGACGCATCCACGCTCGGCTCTTTCAC
CGGCGGCCAGTTGCGAAGACTCGGCTCGGTCGCCGGTCTGTCCCGCGCCGACGTCGAGA
CCTACGCACAGGTCCTGACCGACGCATTGGGCCCGGTGGCCCAGCGGCCGCTGAGCCTG
GCGCCGCCCACCCGCACCTTCCTGTCGGACGACCACACCCCCGTGGAGTTCTCCCTCTC
CTTCCGGCCCGGGGCGGCGCCCGCCATGCGGGTCCTCGTGGAACCGGGCTGCGGTGCGA

【表１９－２】

（配列番号１９）

CCAGCCTGGCCGACAACGGCCGTGCCGGTCTTGAGGCGGTCCGCACGATGGCGCGGCGC
TGGCACTTCACCACCGACGCCCTCGACGAACTCCTGGACCTGTTCCTGCCGCCCGCTCC
GCAGGGCCCCCTCGCCCTGTGGTGCGCCCTGGAACTCAGGCCCGGGGGTGTACCGGGCG
TCAAGGTCTATCTGAACCCTGCGGTGGGCGGGGAGGAACGTTCCGCCGCGACGGTGCGC
GAGGCCCTGCGCCGGCTCGGGCACCACCAGGCCTTCGACAGCCTCCCCCAGGGCAGTGG
ATACCCGTTCCTCGCCCTGGACCTCGGGAACTGGACGGAGCCCCGGGCGAAGGTCTACC
TGCGCCACGACAACCTCACGGCCGGTCGGGCCGCACGGCTGTCCCGGACGGACTCGGGC
CTCGTGCCGACCGCGGTCGAGGGTTTCTTCCGCACCGCCGCGGGTCCCGGCTCCGACGC
GGGTGGGCTCGACGGGCGGCCTGCTCAGTCCTGCCACTCCTTCACCGACCCCGGCGCGG
AGCGGCCGAGCGGCTTCACCCTGTACATCCCGGTTCGTGACTACGTCCGGCATGACGGG
GAGGCCCTGGCGCGGGCGTCCACCGTGCTGCACCACCACGGCATGGACGCCTCCGTGCT
CCACCGCGCCCTGGCCGCCCTCACCGAGCGGCGGCCCGAGGACGGGGTGGGCCTGATCG
CCTACCTGGCCCTCGCCGGCCAACGGGACCAGCCGCCGCGGGTGACGGCCTACCTCTCC
TCGGAGGCCTACACGGTCCGGCCGCCGGTCGTGGAGACCGTCCGCCAACCGCTGTCGGT
CGGCTGA

【０５１７】

【表２０】

（配列番号２０）

MRAASTGADPQDASTLGSFTGGQLRRLGSVAGLSRADVETYAQVLTDALGPVAQRPLSL
APPTRTFLSDDHTPVEFSLSFRPGAAPAMRVLVEPGCGATSLADNGRAGLEAVRTMARR
WHFTTDALDELLDLFLPPAPQGPLALWCALELRPGGVPGVKVYLNPAVGGEERSAATVR
EALRRLGHHQAFDSLPQGSGYPFLALDLGNWTEPRAKVYLRHDNLTAGRAARLSRTDSG
LVPTAVEGFFRTAAGPGSDAGGLDGRPAQSCHSFTDPGAERPSGFTLYIPVRDYVRHDG
EALARASTVLHHHGMDASVLHRALAALTERRPEDGVGLIAYLALAGQRDQPPRVTAYLS
SEAYTVRPPVVETVRQPLSVG

【０５１８】

【表２１】

（配列番号２１）

ATGAAGGCAGCCAATGCCTCCAGTGCGGAGGCCTATCGAGTTCTTAGTCGCGCCTTTAG
ATTCGATAATGAAGATCAGAAGCTGTGGTGGCACAGCACTGCCCCGATGTTTGCAAAAA
TGCTGGAAACTGCCAACTACACCACACCTTGTCAGTATCAATACCTCATCACCTATAAG
GAGTGCGTAATTCCCAGTCTCGGATGCTATCCGACCAACAGCGCCCCCCGCTGGTTGAG
CATCCTCACTCGATACGGCACTCCGTTCGAATTGAGCCTAAATTGCTCTAATTCAATAG
TGAGATACACATTCGAGCCGATCAATCAACATACCGGAACAGATAAAGACCCATTCAAT
ACGCACGCCATCTGGGAGAGCCTGCAGCACCTGCTTCCACTGGAGAAGAGCATTGATCT
GGAGTGGTTCCGCCACTTCAAGCACGATCTCACCCTCAACAGTGAAGAATCTGCTTTTC
TGGCTCATAATGATCGCCTCGTGGGCGGCACTATCAGGACGCAGAACAAGCTCGCGCTC
GATCTGAAGGATGGCCGCTTTGCACTTAAGACGTACATATACCCGGCTCTCAAAGCTGT
CGTCACCGGCAAGACAATTCATGAGTTGGTCTTTGGCTCAGTCCGCCGGCTGGCAGTGA
GGGAGCCCCGAATCTTGCCCCCACTCAACATGCTGGAGGAATACATCCGATCACGCGGT
TCCAAGAGCACTGCCAGTCCCCGCCTAGTGTCCTGTGATCTGACCAGTCCTGCCAAGTC
GAGAATCAAGATCTACCTGCTGGAGCAGATGGTTTCACTAGAAGCCATGGAGGACCTGT
GGACTCTGGGCGGACGGCGCCGAGACGCTTCCACTTTAGAGGGGCTCTCTCTGGTGCGT
GAGCTTTGGGATCTGATCCAACTGTCGCCGGGATTGAAGTCCTATCCGGCGCCGTATCT
GCCTCTCGGGGTTATCCCAGACGAGAGGCTGCCGCTTATGGCCAATTTCACCCTGCACC
AGAATGACCCGGTCCCAGAGCCGCAAGTATATTTCACAACCTTCGGCATGAACGACATG
GCGGTGGCGGATGCCCTGACGACGTTCTTCGAGCGCCGGGGTTGGAGTGAAATGGCCCG
CACCTACGAAACTACTTTGAAGTCGTACTACCCCCATGCGGATCATGACAAACTTAACT
ACCTCCACGCCTACATATCCTTCTCCTACAGGGACCGTACCCCTTATCTGAGTGTCTAT
CTTCAATCCTTCGAGACAGGGGACTGGGCAGTTGCAAACTTATCCGAATCAAAGGTCAA
GTGTCAGGATGCGGCCTGTCAACCCACAGCTTTACCTCCAGATCTGTCAAAGACAGGGG
TATATTATTCCGGTCTCCACTGA

【０５１９】

【表２２】

（配列番号２２）

MKAANASSAEAYRVLSRAFRFDNEDQKLWWHSTAPMFAKMLETANYTTPCQYQYLITYK
ECVIPSLGCYPTNSAPRWLSILTRYGTPFELSLNCSNSIVRYTFEPINQHTGTDKDPFN
THAIWESLQHLLPLEKSIDLEWFRHFKHDLTLNSEESAFLAHNDRLVGGTIRTQNKLAL
DLKDGRFALKTYIYPALKAVVTGKTIHELVFGSVRRLAVREPRILPPLNMLEEYIRSRG
SKSTASPRLVSCDLTSPAKSRIKIYLLEQMVSLEAMEDLWTLGGRRRDASTLEGLSLVR
ELWDLIQLSPGLKSYPAPYLPLGVIPDERLPLMANFTLHQNDPVPEPQVYFTTFGMNDM
AVADALTTFFERRGWSEMARTYETTLKSYYPHADHDKLNYLHAYISFSYRDRTPYLSVY
LQSFETGDWAVANLSESKVKCQDAACQPTALPPDLSKTGVYYSGLH

【０５２０】

【表２３】

（配列番号２３）

ATGATCGCTGTACTATTCTCCTTCGTCATTGCAGGATGCATATACTACATCGTTTCTCG
TAGAGTGAGGCGGTCGCGCTTGCCACCAGGGCCGCCTGGCATTCCTATTCCCTTCATTG
GGAACATGTTTGATATGCCTGAAGAATCTCCATGGTTAACATTTCTACAATGGGGACGG
GATTACAGTCTGTCTTGCCGCGTTGACTTCTAATATATGAACAGCTAATATATTGTCAG
ACACCGATATTCTCTACGTGGATGCTGGAGGGACAGAAATGGTTATTCTTAACACGTTG
GAGACCATTACCGATCTATTAGAAAAGCGAGGGTCCATTTATTCTGGCCGGTGAGCTGA
TGTTGAGTTTTTTGCAATTGAATTTGTGGTCACACGTTTCCAGACTTGAGAGTACAATG
GTCAACGAACTTATGGGGTGGGAGTTTGACTTAGGGTTCATCACATACGGCGACAGGTG
GCGCGAAGAAAGGCGCATGTTCGCCAAGGAGTTCAGTGAGAAGGGCATCAAGCAATTTC
GCCATGCTCAAGTGAAAGCTGCCCATCAGCTTGTCCAACAGCTTACCAAAACGCCAGAC
CGCTGGGCACAACATATTCGCCAGTAAGTACTACTTGAGGAAAATAGCGTACGCTTCGC
TGACCGGTCCGTACATCAAAGTCAGATAGCGGCAATGTCACTGGATATTGGTTATGGAA
TTGATCTTGCAGAAGACGACCCTTGGCTGGAAGCGACCCATTTGGCTAATGAAGGCCTC
GCCATAGCATCAGTGCCGGGCAAATTTTGGGTCGATTCGTTCCCTTCTCGTGAGCATCC
TTCTTCTATGTAGGAAGGGAAGGAGTCTAACAAGTGTTAGTAAAATACCTTCCTGCTTG
GTTCCCAGGTGCTGTCTTCAAGCGCAAAGCGAAGGTCTGGCGAGAAGCCGCCGACCATA
TGGTTGACATGCCTTATGAAACTATGAGGAAATTAGCAGTTAGTCAAATGCGTTCTCCC
CGTATTTTTTCAATACTCTAACTTCAGCTCACAGCCTCAAGGATTGACTCGTCCGTCGT
ATGCTTCAGCTCGTCTGCAAGCCATGGATCTCAACGGTGACCTTGAGCATCAAGAACAC
GTAATCAAGAACACAGCCGCAGAGGTTAATGTCGGTAAGTCAAAAGCGTCCGTCGGCAA
TTCAAAATTCAGGCGCTAAAGTGGGTCTTCTCACCAAGGTGGAGGCGATACTGTAAGGA
TTTCTCAATCGTTAGAGTATAAGTGTTCTAATGCAGTACATACTCCACCAACCAGACTG
TCTCTGCTATGTCTGCGTTCATCTTGGCCATGGTGAAGTACCCTGAGGTCCAGCGAAAG
GTTCAAGCGGAGCTTGATGCTCTGACCAATAACGGCCAAATTCCTGACTATGACGAAGA
AGATGACTCCTTGCCATACCTCACCGCATGTATCAAGGAGCTTTTCCGGTGGAATCAAA
TCGCACCCCTCGCTATACCGCACAAATTAATGAAGGACGACGTGTACCGCGGGTATCTG
ATTCCCAAGAACACTCTAGTCTTCGCAAACACCTGGTGAGGCTGTCCATTCATTCCTAG
TACATCCGTTGCCCCACTAATAGCATCTTGATAACAGGGCAGTATTAAACGATCCAGAA
GTCTATCCAGATCCCTCTGTGTTCCGCCCAGAAAGATATCTTGGTCCTGACGGGAAGCC
TGATAACACTGTACGCGACCCACGTAAAGCGGCATTTGGCTATGGACGACGAAATTGGT
AAGTGCGCTTTCAGAACCCCCCCTTCCGTTGACTAGTGCCATGCGCGCATACAATATCG
CTATTGATCTGATATAACTTCCCTGCGGCATTTATTTTGGCATTCCTTTAGTCCCGGAA
TTCATCTAGCGCAGTCGACGGTTTGGATTGCAGGGGCAACCCTCTTATCAGCGTTCAAT
ATCGAGCGACCTGTCGATCAGAATGGGAAGCCCATTGACATACCGGCTGATTTTACTAC
AGGATTCTTCAGGTAGCTAATTTCCGTCTTTGTGTGCATAATACCCCTAACGACGCACG
TTTACCTTTTTGTAAAGACACCCAGTGCCTTTCCAGTGCAGGTTTGTTCCTCGAACAGA
GCAAGTCTCACAGTCGGTATCCGGACCCTGA

【０５２１】

【表２４】

（配列番号２４）

MIAVLFSFVIAGCIYYIVSRRVRRSRLPPGPPGIPIPFIGNMFDMPEESPWLTFLQWGR
DYNTDILYVDAGGTEMVILNTLETITDLLEKRGSIYSGRLESTMVNELMGWEFDLGFIT
YGDRWREERRMFAKEFSEKGIKQFRHAQVKAAHQLVQQLTKTPDRWAQHIRHQIAAMSL
DIGYGIDLAEDDPWLEATHLANEGLAIASVPGKFWVDSFPSLKYLPAWFPGAVFKRKAK
VWREAADHMVDMPYETMRKLAPQGLTRPSYASARLQAMDLNGDLEHQEHVIKNTAAEVN
VGGGDTTVSAMSAFILAMVKYPEVQRKVQAELDALTNNGQIPDYDEEDDSLPYLTACIK
ELFRWNQIAPLAIPHKLMKDDVYRGYLIPKNTLVFANTWAVLNDPEVYPDPSVFRPERY
LGPDGKPDNTVRDPRKAAFGYGRRNCPGIHLAQSTVWIAGATLLSAFNIERPVDQNGKP
IDIPADFTTGFFRHPVPFQCRFVPRTEQVSQSVSGP

【０５２２】

【表２５－１】
（配列番号２５）

ATGGCTTCTAGTTCTTCCGATGTCTTCGTTTTGGGTCTAGGTGTTGTTTTGGCTGCCTT
GTATATCTTCAGAGACCAATTATTCGCTGCTTCTAAGCCAAAGGTGGCTCCAGTTTCCA
CTACGAAGCCTGCCAACGGTTCCGCTAACCCAAGAGACTTCATCGCCAAGATGAAACAA
GGTAAGAAGAGAATCGTAATCTTCTACGGTTCTCAAACTGGTACCGCTGAAGAATATGC
TATTCGTTTGGCTAAGGAAGCTAAGCAAAAGTTCGGTCTAGCCTCCTTGGTTTGTGATC
CAGAAGAATACGATTTTGAAAAGTTGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTTCTTC
GTCGTTGCTACCTATGGTGAAGGTGAACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTGCAAAA
CTTGCAAGATGAAAGCTTCGAATTCTCCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTCAGGTTTGAAGT
ACGTTGTTTTTGGTCTGGGTAACAAGACCTACGAACATTACAACCTCATTGGGAGAACT
GTTGACGCTCAATTGGCCAAGATGGGTGCTATCAGAATCGGTGAAAGAGGTGAAGGTGA
TGATGACAAGTCCATGGAAGAAGACTACTTGGAATGGAAGGATGGTATGTGGGAAGCGT
TTGCCACTGCTATGGGTGTTGAAGAAGGTCAAGGTGGTGACTCCGCTGATTTCGTCGTT
TCCGAATTGGAATCTCACCCACCAGAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTTCTGCTAGAGC
TTTAACCAAAACCAAGGGTATTCACGACGCTAAGAATCCTTTTGCTGCTCCAATTGCGG
TTGCTAGAGAATTGTTCCAATCTGTTGTCGATAGAAACTGTGTCCACGTCGAATTCAAC
ATTGAAGGCTCTGGTATCACCTATCAACACGGTGACCACGTTGGTTTGTGGCCATTGAA
TCCAGATGTTGAAGTCGAACGGTTGTTGTGTGTTTTAGGTTTAGCTGAAAAGAGAGATG
CTGTCATCTCCATTGAATCCTTAGACCCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCCAGTCCCA
ACTACTTACGGTGCTGTGTTGAGACACTACATTGACATCTCTGCTGTCGCCGGTAGACA
AATCTTGGGTACTTTGTCCAAATTCGCTCCAACCCCAGAAGCTGAAGCTTTCTTGAGAA
ACTTGAACACTAACAAGGAAGAATACCACAACGTCGTCGCTAACGGTTGTTTGAAATTG
GGTGAAATTTTGCAAATCGCTACCGGTAACGACATTACTGTCCCACCAACTACTGCCAA
CACCACCAAATGGCCAATTCCATTCGACATCATTGTTTCTGCCATCCCAAGATTGCAAC
CAAGATACTACTCTATCTCTTCTTCCCCAAAAATTCATCCAAACACCATCCACGCTACC
GTTGTTGTGCTCAAATACGAAAACGTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGGTTTA
CGGTGTCGGTAGTAACTTCTTGTTGAATTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACCAGTTC
CATACATCACTCAAAATGGCGAACAAAGAGTCGGTGTCCCGGAATACTTGATTGCTGGT
CCACGTGGTTCTTACAAGACTGAATCTTTCTACAAGGCTCCAATCCATGTTAGACGTTC
TACTTTCCGTTTGCCAACCAACCCAAAGTCTCCAGTCATCATGATTGGTCCAGGTACTG
GTGTCGCCCCATTCAGAGGCTTCGTTCAAGAAAGAGTTGCCTTGGCCAGAAGATCCATC
GAAAAGAACGGTCCTGACTCTTTGGCTGACTGGGGTCGTATTTCCTTGTTCTACGGTTG
TAGAAGATCCGACGAAGACTTCTTGTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCTGAGT
TGAAGGGTAAGTTCAAGTTGCACTGTGCTTTCTCCAGACAAAACTACAAGCCAGACGGT
TCTAAGATTTACGTCCAAGATTTGATCTGGGAAGACAGAGAACACATTGCCGATGCCAT
CTTAAACGGTAAGGGTTACGTCTACATCTGCGGTGAAGCTAAGTCCATGTCTAAACAAG
TTGAAGAAGTTCTAGCCAAGATCTTGGGCGAAGCCAAAGGTGGTTCCGGTCCAGTTGAA

【表２５－２】
（配列番号２５）
GGTGTTGCTGAAGTCAAGTTACTGAAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGTCTGGTC
TAGG

【０５２３】

【表２６】

（配列番号２６）

MASSSSDVFVLGLGVVLAALYIFRDQLFAASKPKVAPVSTTKPANGSANPRDFIAKMKQ
GKKRIVIFYGSQTGTAEEYAIRLAKEAKQKFGLASLVCDPEEYDFEKLDQLPEDSIAFF
VVATYGEGEPTDNAVQLLQNLQDESFEFSSGERKLSGLKYVVFGLGNKTYEHYNLIGRT
VDAQLAKMGAIRIGERGEGDDDKSMEEDYLEWKDGMWEAFATAMGVEEGQGGDSADFVV
SELESHPPEKVYQGEFSARALTKTKGIHDAKNPFAAPIAVARELFQSVVDRNCVHVEFN
IEGSGITYQHGDHVGLWPLNPDVEVERLLCVLGLAEKRDAVISIESLDPALAKVPFPVP
TTYGAVLRHYIDISAVAGRQILGTLSKFAPTPEAEAFLRNLNTNKEEYHNVVANGCLKL
GEILQIATGNDITVPPTTANTTKWPIPFDIIVSAIPRLQPRYYSISSSPKIHPNTIHAT
VVVLKYENVPTEPIPRKWVYGVGSNFLLNLKYAVNKEPVPYITQNGEQRVGVPEYLIAG
PRGSYKTESFYKAPIHVRRSTFRLPTNPKSPVIMIGPGTGVAPFRGFVQERVALARRSI
EKNGPDSLADWGRISLFYGCRRSDEDFLYKDEWPQYEAELKGKFKLHCAFSRQNYKPDG
SKIYVQDLIWEDREHIADAILNGKGYVYICGEAKSMSKQVEEVLAKILGEAKGGSGPVE
GVAEVKLLKERSRLMLDVWS

【０５２４】

【表２７－１】

（配列番号２７）

GTATCCGGCTGTTCCTTCATAGCCCTTTCAATGAACGTTGCAGCCCTTTGAAGATTGGC
CATTTTGTCAGGACTCGAGCCTGACAGTTGGACCAACGCAACTTTAATTTTTTGTGAAA
GAATCTTCGAAGCACTCATACTGGCGATCTTCACGCCCTCCTGCTATTACAAAAGCTGT
GTTTTTACAAGAATCAAATTAAGTTAGCAAGATATTATACAACATTATTGATAATTTCA
ATATCGTGTTCGTACCTGATGACGTATCTGTGCATTGATAAGGCCCGCATGGTTTCAGA
AAGCAGAGCGGAACGATTCCAAATTAGTGGCCTTGTGCTTTGCATGTCAATTGTGTTAC
CTTCAGCTCGTGGATTTGTTTTATCAATACACAGTCTACAGTCAAGAATTTTTTTTATC
AAATTTTGCGTTCGAGCGTATAAAATAGCCGCTGTAGCTACTTAAGTTCCTGTTCAGCG
ATAGTTTTTTTCCATCACACGTACTATGGCAATTAAGTCCTCAGCGAGCTCGCATGGAA
TGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGA
GTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTTAAAACCTAAGAGTCACTTTAAAATTTGTATA
CACTTATTTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCT
TATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATTCAGGCGTAGTCT
GGAACGTCGTATGGGTATGGACCAGAGACGGATTGAGAAACTTGTTCGGTTCTTGGGAC
GAATCTACATTGGAATGGAACTGGGTGCCTGAAGAAACCAGTGGTGAAATCAGCTGGGA
TGTCAATTGGCTTACCGTTTTGGTCAACTGGTCTTTCAATGTTGAAAGCAGACAACAAA
GTAGCACCGGCAATCCAAACAGTAGATTGAGCTAGGTGAATACCTGGGCAGTTTCTTCT
ACCGTAACCGAAAGCAGCCTTTCTTGGGTCTCTAACAGTGTTGTCTGGTTTACCATCAG
GACCCAAGTATCTTTCTGGACGGAAAACGGATGGATCTGGATAGACTTCTGGGTCATTC
AAAACTGCCCAGGTGTTAGCAAAAACCAATGTGTTCTTTGGAATCAAATAACCTCTGTA
AACATCATCCTTCATCAATTTATGAGGGATGGCTAATGGAGCAATTTGGTTCCATCTGA
ATAATTCCTTGATACAAGCGGTCAAATATGGGAGTGAGTCGTCTTCCTCATCGTAGTCA
GGGATTTGACCGTTGTTGGTCAAAGCATCCAATTCAGCTTGAACCTTTCTTTGCACTTC
TGGGTATTTAACCATGGCCAATATGAAAGCGGACATAGCAGAGACGGTAGTGTCGCCAC
CACCAACGTTAACTTCAGCAGCAGTGTTCTTGATAACATGTTCTTGGTGTTCTAAATCA
CCGTTCAAGTCCATAGCTTGTAATCTAGCAGAAGCGTAAGATGGTCTGGTTAGACCTTG
TGGAGCCAACTTTCTCATAGTTTCGTATGGCATGTCAACCATGTGGTCAGCGGCTTCTC
TCCAGACCTTGGCCTTACGCTTGAAGACGGCACCTGGGAACCAAGCTGGCAAGTACTTC
AAAGATGGGAAGGAGTCAACCCAGAACTTACCTGGAACACTAGCAATGGCCAAACCTTC
GTTGGCTAAGTGGGTAGCTTCTAACCATGGGTCATCTTCGGCTAGATCGATACCGTAAC

【表２７－２】
（配列番号２７）

CAATGTCCAAAGACATAGCAGCGATTTGATGTCTGATGTGTTGAGCCCACCGGTCCGGA
GTCTTGGTCAATTGTTGAACCAATTGGTGAGCAGCCTTGACTTGAGCGTGTCTGAATTG
CTTGATACCCTTTTCAGAGAATTCCTTAGCAAACATTCTTCTTTCTTCTCTCCAACGGT
CACCGTAAGTGATAAAACCCAGATCAAATTCCCAACCCATCAATTCATTGACCATAGTG
GATTCCAATCTACCGGAGTAGATGGAACCACGTTTTTCCAAGAGATCCGTGATAGTTTC
CAAGGTGTTTAAAATGACCATTTCGGTACCACCAGCATCTACGTACAAGATATCAGTGT
TGTAGTCACGACCCCATTGCAAGAAAGTCAACCATGGAGATTCTTCTGGCATGTCGAAC
ATGTTACCAATAAATGGGATTGGAATTCCTGGTGGACCAGGTGGCAATCTGGATCTACG
AACTCTTCTGGAGACGATGTAGTAAATACAACCAGCAATGACGAAAGAGAACAAGACAG
CAATCATTGTTTTATATTTGTTGTAAAAAGTAGATAATTACTTCCTTGATGATCTGTAA
AAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATTAGAAAAGACCAAAT
ATGTATTTCTTGCATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCA
CGAGGTTCTACTAAACTAAACCACCCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAG
GCTGTTGTTGTCACACGATTCGGACAATTCTGTTTGAAAGAGAGAGAGTAACAGTACGA
TCGAACGAACTTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCCT
TTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGA
CCTTGTTGTGTGACGAAATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTG
TCTGGGTTTTTTCAGTTTTGTTCTTTTTGCAAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTA
AATATAATGGAGCCCGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAAGAATCCCAGCACCA
AAATATTGTTTTCTTCACCAACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACA
GAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCT
GCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTTTCT
TACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTTGGAAAAAGCTGAAAAAAAAGGTTGA
AACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTA
TTGATTGTAATTCTGTAAATCTATTTCTTAAACTTCTTAAATTCTACTTTTATAGTTAG
TCTTTTTTTTAGTTTTAAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAAA
CAAAATGGCTTCTAGTTCTTCCGATGTCTTCGTTTTGGGTCTAGGTGTTGTTTTGGCTG
CCTTGTATATCTTCAGAGACCAATTATTCGCTGCTTCTAAGCCAAAGGTGGCTCCAGTT
TCCACTACGAAGCCTGCCAACGGTTCCGCTAACCCAAGAGACTTCATCGCCAAGATGAA
ACAAGGTAAGAAGAGAATCGTAATCTTCTACGGTTCTCAAACTGGTACCGCTGAAGAAT
ATGCTATTCGTTTGGCTAAGGAAGCTAAGCAAAAGTTCGGTCTAGCCTCCTTGGTTTGT
GATCCAGAAGAATACGATTTTGAAAAGTTGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTT
CTTCGTCGTTGCTACCTATGGTGAAGGTGAACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTGC
AAAACTTGCAAGATGAAAGCTTCGAATTCTCCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTCAGGTTTG
AAGTACGTTGTTTTTGGTCTGGGTAACAAGACCTACGAACATTACAACCTCATTGGGAG
AACTGTTGACGCTCAATTGGCCAAGATGGGTGCTATCAGAATCGGTGAAAGAGGTGAAG
GTGATGATGACAAGTCCATGGAAGAAGACTACTTGGAATGGAAGGATGGTATGTGGGAA
GCGTTTGCCACTGCTATGGGTGTTGAAGAAGGTCAAGGTGGTGACTCCGCTGATTTCGT
CGTTTCCGAATTGGAATCTCACCCACCAGAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTTCTGCTA
GAGCTTTAACCAAAACCAAGGGTATTCACGACGCTAAGAATCCTTTTGCTGCTCCAATT
GCGGTTGCTAGAGAATTGTTCCAATCTGTTGTCGATAGAAACTGTGTCCACGTCGAATT
CAACATTGAAGGCTCTGGTATCACCTATCAACACGGTGACCACGTTGGTTTGTGGCCAT
TGAATCCAGATGTTGAAGTCGAACGGTTGTTGTGTGTTTTAGGTTTAGCTGAAAAGAGA
GATGCTGTCATCTCCATTGAATCCTTAGACCCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCCAGT
CCCAACTACTTACGGTGCTGTGTTGAGACACTACATTGACATCTCTGCTGTCGCCGGTA
GACAAATCTTGGGTACTTTGTCCAAATTCGCTCCAACCCCAGAAGCTGAAGCTTTCTTG
AGAAACTTGAACACTAACAAGGAAGAATACCACAACGTCGTCGCTAACGGTTGTTTGAA
ATTGGGTGAAATTTTGCAAATCGCTACCGGTAACGACATTACTGTCCCACCAACTACTG
CCAACACCACCAAATGGCCAATTCCATTCGACATCATTGTTTCTGCCATCCCAAGATTG
CAACCAAGATACTACTCTATCTCTTCTTCCCCAAAAATTCATCCAAACACCATCCACGC
TACCGTTGTTGTGCTCAAATACGAAAACGTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGG

【表２７－３】
（配列番号２７）
TTTACGGTGTCGGTAGTAACTTCTTGTTGAATTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACCA
GTTCCATACATCACTCAAAATGGCGAACAAAGAGTCGGTGTCCCGGAATACTTGATTGC
TGGTCCACGTGGTTCTTACAAGACTGAATCTTTCTACAAGGCTCCAATCCATGTTAGAC
GTTCTACTTTCCGTTTGCCAACCAACCCAAAGTCTCCAGTCATCATGATTGGTCCAGGT
ACTGGTGTCGCCCCATTCAGAGGCTTCGTTCAAGAAAGAGTTGCCTTGGCCAGAAGATC
CATCGAAAAGAACGGTCCTGACTCTTTGGCTGACTGGGGTCGTATTTCCTTGTTCTACG
GTTGTAGAAGATCCGACGAAGACTTCTTGTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCT
GAGTTGAAGGGTAAGTTCAAGTTGCACTGTGCTTTCTCCAGACAAAACTACAAGCCAGA
CGGTTCTAAGATTTACGTCCAAGATTTGATCTGGGAAGACAGAGAACACATTGCCGATG
CCATCTTAAACGGTAAGGGTTACGTCTACATCTGCGGTGAAGCTAAGTCCATGTCTAAA
CAAGTTGAAGAAGTTCTAGCCAAGATCTTGGGCGAAGCCAAAGGTGGTTCCGGTCCAGT
TGAAGGTGTTGCTGAAGTCAAGTTACTGAAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGTCT
GGTCTGAACAAAAGTTAATTTCTGAAGAAGATTTGGAATGAATCGCGTGCATTCATCCG
CTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTT
ATAGTTATGTTAGTATTAAGAACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTTCTGTA
CAGACGCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGAC
GCTCGAAGATCGCGTCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGC
CGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGC
TGAGGCATTAATAGTTTACTCAATTCTTGAAGCCAATTTGTACAATTCCCCATTAGAGT
CAAATAAAAGGATGCCTCACGGAGGTATGTTACCCGCGCTATTTCACATGGCTCATTGA
ATTAGAGGTGGAATTTGGTGTACCCTCCCCTCCTCATCTGATGAAGTAGTGATCCGACA
ATTCTTAAAAGTTGTAGACATTACTTTTACCACCAACTAAGTTGTATTTATATTGCTAC
CCTTATCCTTTTATATCTAACTAGCGCTCATAAGGTTGGGGCAATACTAAAACTGTGTT
CTTATTCAACTCATTAAATACGTGGCAGTACGTACCCTATTAGAAACAATAGGAAACAG
CAGAGTCGGAAGAAGCCAAATGCCAGATTTGAAGTCCAAAACCTTGTCAAGCCAATCTT
TGGGAGCGGCTATTCCTCCAGAAATTGTGTACCAAATACTTACATACCAGTTTAGGGAT
TTGTTAAGAAATGACCATCCAGGTACGGCAGAAA

【０５２５】
【表２８－１】
（配列番号２８）
CAATCTGGCGGCTTGAGTTCTCAACATGTTTTATTTTTTACTTATATTGCTGGTAGGGT
AAAAAAATATAACTCCTAGGAATAGGTTGTCTATATGTTTTTGTCTTGCTTCTATAATT
GTAACAAACAAGGAAAGGGAAAATACTGGGTGTAAAAGCCATTGAGTCAAGTTAGGTCA
TCCCTTTTATACAAAATTTTTCAATTTTTTTTCCAAGATTCTTGTACGATTAATTATTT
TTTTTTTGCGTCCTACAGCGTGATGAAAATTTCGCCTGCTGCAAGATGAGCGGGAACGG
GCGAAATGTGCACGCGCACAACTTACGAAACGCGGATGAGTCACTGACAGCCACCGCAG
AGGTTCTGACTCCTACTGAGCTCTATTGGAGGTGGCAGAACCGGTACCGGAGGAGGCCG
CTATAACCGGTTTGAATTTATTGTCACAGTGTCACATCAGCATTAAGTCCTCAGCGAGC
TCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGACCT
ACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTTAAAACCTAAGAGTCACTTTAA
AATTTGTATACACTTATTTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAATCATAAATCATAA
GAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATTCA
GGTGGAGTCCAAACCCAACAAAGGATTTGGAATTGGCTTACCGGCAGTGGAGGATTCCT
TTAGCAACGTGGAAGTGATTTCACCGTTGTCGTTGTTACCTCTAGCATCGTGGAAAGCA
GCAACACCCTTCTTAACAAAGTTGATTCTTTCTTCTTCAGAACCCCATTGCATGAAGTC
AGTCCACATAACAATGTGAGCGGCGATACCAGCGGTAACCTTGGCGTAGTTGATGGAAT
GCTTGGAAGTACGGGCGTAAGATTGCAAGTAAGCTTGTCTCATGGTTGTACCAACTTGT
TCGTCTTGGAATCTGCTAATCAAGTAACAGTCACCCAAGAAGTAACCCAAATCCAATGA
AGCTGGACCGTACTTACACAATTCCCAGTCTAAGATGTAGATCTTTTGCAACTTAGATG
GGTTACCTTCTTCAAGTTGCAACAAGATGTTCCCAGACCACAAGTCAGCCATGACCAAA
GTTTCTTCGGAGTGCATAACATCGTCAACTAGATCCTTGACAACAGTTGGCAACAATGG

【表２８－２】

（配列番号２８）

ATCATCGACGCCGTATTTAGCGGCGTTTGGGATAATAGTTTGGTACAATTGGTCAGAGG
TGGTTCTACCGACAATGTTACCAGAGAAGAACTTGAATTCTGGGTCGTCTCTTCTTTCT
CTACCTATGTTGTGCAATCTGGCGACGAAACCACCAATCTCGGTACCAACCAATCTAGC
AATATCGGTAGCCAAAGGTGGCTTAGCAGTAACGTAGTCTAATAAGGTCTTCATTTTAC
CGACATCTTGCATAATCAAAGCATTGTTTTCCAAGTCATAGTTGAGACCTTCTGGAACA
GAGACAATACCATCAACACCACCCAAAACTTCTCTGTTAGCCATCATCAACTTGATAGC
TTGGTATTCGTAGACAGAACGTTCAACACCGATTTTGAAATCTTCATCAGTAGACATGT
GTGGTTGAGCGTGCTTCAAAATGATAGAAGTGTGACCTTGGTATGGAGCGTTCAATTTA
ATACGCCAGGTGACGTTAACGAAACCACCGGATAATCTCTTGACACCAGAAGTGTCAAC
ATCTAAAGACAAATGCTTGGTCAAATAGGTGATTAAACCGTCTTCAGTCTTCAAGTCAA
AGGCCATTGTTTTATATTTGTTGTAAAAAGTAGATAATTACTTCCTTGATGATCTGTAA
AAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATTAGAAAAGACCAAAT
ATGTATTTCTTGCATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCA
CGAGGTTCTACTAAACTAAACCACCCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAG
GCTGTTGTTGTCACACGATTCGGACAATTCTGTTTGAAAGAGAGAGAGTAACAGTACGA
TCGAACGAACTTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCCT
TTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGA
CCTTGTTGTGTGACGAAATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTG
TCTGGGTTTTTTCAGTTTTGTTCTTTTTGCAAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTA
AATATAATGGAGCCCGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAAGAATCCCAGCACCA
AAATATTGTTTTCTTCACCAACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACA
GAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCT
GCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTTTCT
TACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTTGGAAAAAGCTGAAAAAAAAGGTTGA
AACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTA
TTGATTGTAATTCTGTAAATCTATTTCTTAAACTTCTTAAATTCTACTTTTATAGTTAG
TCTTTTTTTTTAGTTTTAAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAAA
CAAAATGCATATCAGAAACCCATATAGAACTCCAATTGACTACCAAGCTTTGTCTGAAG
CTTTCCCACCATTGAAGCCATTTGTTTCCGTTAACGCTGATGGTACCTCCTCAGTTGAC
TTGACCATTCCAGAAGCCCAAAGAGCTTTTACCGCTGCCCTTTTGCACAGAGACTTCGG
CTTGACTATGACTATCCCAGAAGATCGTTTGTGTCCAACCGTTCCAAACAGATTGAACT
ACGTTTTGTGGATTGAAGACATTTTCAACTACACCAACAAGACTTTGGGTTTATCTGAC
GACCGTCCAATCAAGGGTGTTGATATCGGTACCGGTGCTTCTGCCATTTACCCAATGTT
GGCTTGCGCCAGATTCAAGGCTTGGTCCATGGTTGGTACTGAAGTTGAAAGAAAGTGTA
TCGACACTGCTAGATTAAACGTTGTTGCTAACAACTTGCAAGATCGTCTATCCATCTTG
GAAACCTCTATTGACGGTCCAATTTTAGTCCCAATTTTCGAAGCTACCGAAGAATACGA
ATACGAATTCACCATGTGTAACCCACCTTTCTACGATGGTGCCGCTGACATGCAAACTA
GCGATGCTGCAAAGGGTTTTGGTTTCGGTGTCGGTGCTCCACACTCTGGTACAGTCATC
GAAATGTCTACTGAAGGTGGTGAATCCGCTTTCGTGGCTCAAATGGTTAGAGAATCTCT
TAAGTTGAGAACCAGATGTAGATGGTACACTTCTAACTTAGGTAAGTTGAAATCTTTGA
AGGAAATTGTCGGTTTGTTGAAGGAATTAGAAATCTCTAATTACGCCATCAACGAATAT
GTCCAAGGTTCCACTAGAAGATACGCTGTCGCTTGGAGTTTCACTGATATCCAATTGCC
AGAAGAATTGTCCAGACCATCTAATCCTGAATTGTCCTCTTTGTTCGACTACAAGGATG
ACGATGACAAATGAATCGCGTGCATTCATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGAC
AACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTTATAGTTATGTTAGTATTAAGAACGTTA
TTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCATGTAACATTAT
ACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGACGCTCGAAGATCGCGTACCCAATTCGCC
CTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGG
AAAACCCTGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGCTGAGGCATTAATGCAACTCAGAAGTT
TGACAGCAAGCAAGTTCATCATTCGAACTAGCCTTATTGTTTTAGTTCAGTGACAGCGA
ACTGCCGTACTCGATGCTTTATTTCTCACGGTAGAGCGGAAGAACAGATAGGGGCAGCG

【表２８－３】

（配列番号２８）

TGAGAAGAGTTAGAAAGTAAATTTTTATCACGTCTGAAGTATTCTTATTCATAGGAAAT
TTTGCAAGGTTTTTTAGCTCAATAACGGGCTAAGTTATATAAGGTGTTCACGCGATTTT
CTTGTTATGTATACCTCTTCTCTGAGGAATGGTACTACTGTCCTGATGTAGGCTCCTTA
AATTGGTGGGCAAGAATAACTTATCGATATTTTGTATATTGGTCTTGGAGTTCACCACG
TAATGCCTGTTTAAGACCATCAGTTAACTCTAGTATTATTTGGTCTTGGCTACTGGCCG
TTTGCTATTATTCAAGTCTTTTGTGCCTTCCCGTCGGGTAAGGGAGTTATTTAGGGATA
CAGAATCTAACGAAAACTAAATCTCAATGATTAACTCTATTTAATCCTTTTTTGAAAGG
CAAAAGAGGTCCCTTGTTCACTTACAACGTTCTTAGCCAAATTCGCTTATCACTTACTA
CTTCACGATATACAGAAGTAAAAACATATAAAAAGATGTCTGTTTGTTTAGCCATCACA
AAAGGTATCGCAG

【０５２６】

【表２９－１】

（配列番号２９）

TGTTTTATATTTGTTGTAAAAAGTAGATAATTACTTCCTTGATGATCTGTAAAAAAGAG
AAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATTAGAAAAGACCAAATATGTATT
TCTTGCATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCACGAGGTT
CTACTAAACTAAACCACCCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTTG
TTGTCACACGATTCGGACAATTCTGTTTGAAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACG
AACTTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCCTTTCCCGC
CATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTT
GTGTGACGAAATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGT
TTTTTCAGTTTTGTTCTTTTTGCAAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAA
TGGAGCCCGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAAAGAATCCCAGCACCAAAATATT
GTTTTCTTCACCAACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACA
GGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGA
GTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTTTCTTACACCT
TCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTTGGAAAAAGCTGAAAAAAAAAGGTTGAAACCAGT
TCCCTGAAATTATTCCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTG
TAATTCTGTAAATCTATTTCTTAAACTTCTTAAATTCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTT
TTTAGTTTTAAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAAACAAAGGA
TCCATGATGAAGTTCTGGAGAAAGTACACACAACAAGAAATGGATGAAAAGATTACTGA
ATCTTTGGAAAAGACTTTGAACTACGATAACACTAAGACAATCGGTATTCCAGGTACTA
AGTTGGATGATACAGTTTTCTATGATGATCATTCTTTCGTTAAGCATTCACCATACTTG
AGAACTTTTATTCAAAACCCAAACCATATCGGTTGTCATACTTATGATAAGGCTGATAT
CTTGTTCGGTGGTACATTCGATATCGAAAGAGAATTAATCCAATTGTTAGCAATCGATG
TTTTGAACGGTAACGATGAAGAATTTGATGGTTACGTTACTCAAGGTGGTACAGAAGCT
AACATCCAAGCAATGTGGGTTTACAGAAACTACTTCAAGAAAGAAAGAAAGGCTAAGCA
TGAAGAAATCGCTATCATCACTTCAGCAGATACACATTACTCTGCATACAAAGGTTCAG
ATTTGTTGAACATCGATATTATTAAGGTTCCAGTTGATTTTTATTCAAGAAAAATTCAA
GAAAATACATTGGATTCAATTGTTAAAGAAGCTAAAGAAATTGGTAAAAAGTACTTCAT
CGTTATCTCTAACATGGGTACTACAATGTTTGGTTCAGTTGATGATCCAGATTTGTACG
CTAACATCTTCGATAAGTACAATTTGGAATACAAAATTCATGTTGATGGTGCATTTGGT
GGTTTTATATATCCAATTGATAATAAGGAATGTAAAACTGATTTCTCTAATAAGAACGT
TTCTTCAATCACATTAGATGGTCATAAGATGTTGCAAGCTCCATACGGTACTGGTATCT
TCGTTTCAAGAAAGAATTTGATCCATAACACTTTGACAAAGGAAGCAACTTACATCGAA
AATTTGGATGTTACATTGTCTGGTTCAAGATCTGGTTCAAATGCTGTTGCAATTTGGAT
GGTTTTAGCTTCTTATGGTCCATACGGTTGGATGGAAAAGATTAATAAGTTGAGAAATA
GAACTAAATGGTTGTGTAAGCAATTGAACGATATGAGAATTAAATATTACAAAGAAGAT
TCAATGAATATTGTTACAATTGAAGAACAATATGTTAATAAGGAAATCGCTGAAAAGTA
CTTTTTAGTTCCAGAAGTTCATAACCCAACTAACAACTGGTACAAGATCGTTGTTATGG
AACATGTTGAATTGGATATCTTGAACTCTTTGGTTTACGATTTGAGAAAGTTTAATAAG

【表２９－２】

（配列番号２９）

GAACATTTGAAGGCAATGCATCATCATCATCATTAACCGCGGCTAGCTAAGATCCG
CTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTT
ATAGTTATGTTAGTATTAAGAACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTTCTGTA
CAGACGCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGAC
GCTCGAAGATCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTTTGCGT
ATTGGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCG
GCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATA
ACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCC
GCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACG
CTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTG
GAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCC
TTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTC
GGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACC
GCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTATCG
CCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTAC
AGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAACAGTATTTGGTATCT
GCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAA
CAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAA
AAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACG
AAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATC
CTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTC
TGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTCGTT
CATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTACCA
TCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTTATC
AGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTATCCG
CCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAAT
AGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTTTGG
TATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGT
TGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCC
GCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATC
CGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTA
TGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACATAGC
AGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAGGAT
CTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTTCAG
CATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCCGCA
AAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCAATA
TTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTT
AGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAACGA
AGCATCTGTGCTTCATTTTGTAGAACAAAAATGCAACGCGAGAGCGCTAATTTTTCAAA
CAAAGAATCTGAGCTGCATTTTTACAGAACAGAAATGCAACGCGAAAGCGCTATTTTAC
CAACGAAGAATCTGTGCTTCATTTTTGTAAAACAAAAATGCAACGCGAGAGCGCTAATT
TTTCAAACAAAGAATCTGAGCTGCATTTTTACAGAACAGAAATGCAACGCGAGAGCGCT
ATTTTACCAACAAAGAATCTATACTTCTTTTTTGTTCTACAAAAATGCATCCCGAGAGC
GCTATTTTTCTAACAAAGCATCTTAGATTACTTTTTTTCTCCTTTGTGCGCTCTATAAT
GCAGTCTCTTGATAACTTTTTGCACTGTAGGTCCGTTAAGGTTAGAAGAAGGCTACTTT
GGTGTCTATTTTCTCTTCCATAAAAAAAGCCTGACTCCACTTCCCGCGTTTACTGATTA
CTAGCGAAGCTGCGGGTGCATTTTTTCAAGATAAAGGCATCCCCGATTATATTCTATAC
CGATGTGGATTGCGCATACTTTGTGAACAGAAAGTGATAGCGTTGATGATTCTTCATTG
GTCAGAAAATTATGAACGGTTTCTTCTATTTTGTCTCTATATACTACGTATAGGAAATG
TTTACATTTTCGTATTGTTTTCGATTCACTCTATGAATAGTTCTTACTACAATTTTTTT
GTCTAAAGAGTAATACTAGAGATAAACATAAAAAATGTAGAGGTCGAGTTTAGATGCAA

【表２９－３】

（配列番号２９）

GTTCAAGGAGCGAAAGGTGGATGGGTAGGTTATATAGGGATATAGCACAGAGATATATA
GCAAAGAGATACTTTTGAGCAATGTTTGTGGAAGCGGTATTCGCAATATTTTAGTAGCT
CGTTACAGTCCGGTGCGTTTTTGGTTTTTTGAAAGTGCGTCTTCAGAGCGCTTTTGGTT
TTCAAAAGCGCTCTGAAGTTCCTATACTTTCTAGAGAATAGGAACTTCGGAATAGGAAC
TTCAAAGCGTTTCCGAAAACGAGCGCTTCCGAAAATGCAACGCGAGCTGCGCACATACA
GCTCACTGTTCACGTCGCACCTATATCTGCGTGTTGCCTGTATATATATATACATGAGA
AGAACGGCATAGTGCGTGTTTATGCTTAAATGCGTACTTATATGCGTCTATTTATGTAG
GATGAAAGGTAGTCTAGTACCTCCTGTGATATTATCCCATTCCATGCGGGGTATCGTAT
GCTTCCTTCAGCACTACCCTTTAGCTGTTCTATATGCTGCCACTCCTCAATTGGATTAG
TCTCATCCTTCAATGCTATCATTTCCTTTGATATTGGATCATACTAAGAAACCATTATT
ATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGCGTATCACGAGGCCCTTTCGTCTCGCGCGTTT
CGGTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTC
TGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGG
TGTCGGGGCTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATAT
TTCACACCGCATAGATCCGTCGAGTTCAAGAGAAAAAAAAAAGAAAAAGCAAAAAGAAAA
AAGGAAAGCGCGCCTCGTTCAGAATGACACGTATAGAATGATGCATTACCTTGTCATCT
TCAGTATCATACTGTTCGTATACATACTTACTGACATTCATAGGTATACATATATACAC
ATGTATATATATCGTATGCTGCAGCTTTAAATAATCGGTGTCACTACATAAGAACACCT
TTGGTGGAGGGAACATCGTTGGTACCATTGGGCGAGGTGGCTTCTCTTATGGCAACCGC
AAGAGCCTTGAACGCACTCTCACTACGGTGATGATCATTCTTGCCTCGCAGACAATCAA
CGTGGAGGGTAATTCTGCTAGCCTCTGCAAAGCTTTCAAGAAAATGCGGGATCATCTCG
CAAGAGAGATCTCCTACTTTCTCCCTTTGCAAACCAAGTTCGACAACTGCGTACGGCCT
GTTCGAAAGATCTACCACCGCTCTGGAAAGTGCCTCATCCAAAGGCGCAAATCCTGATC
CAAACCTTTTTACTCCACGCACGGCCCCTAGGGCCTCTTTAAAAGCTTGACCGAGAGCA
ATCCCGCAGTCTTCAGTGGTGTGATGGTCGTCTATGTGTAAGTCACCAATGCACTCAAC
GATTAGCGACCAGCCGGAATGCTTGGCCAGAGCATGTATCATATGGTCCAGAAACCCTA
TACCTGTGTGGACGTTAATCACTTGCGATTGTGTGGCCTGTTCTGCTACTGCTTCTGCC
TCTTTTTCTGGGAAGATCGAGTGCTCTATCGCTAGGGGACCACCCTTTAAAGAGATCGC
AATCTGAATCTTGGTTTCATTTGTAATACGCTTTACTAGGGCTTTCTGCTCTGTCATCT
TTGCCTTCGTTTATCTTGCCTGCTCATTTTTTAGTATATTCTTCGAAGAAATCACATTA
CTTTATATAATGTATAATTCATTATGTGATAATGCCAATCGCTAAGAAAAAAAAAGAGT
CATCCGCTAGGTGGAAAAAAAAAAATGAAAATCATTACCGAGGCATAAAAAAATATAGA
GTGTACTAGAGGAGGCCAAGAGTAATAGAAAAAGAAAATTGCGGGAAAGGACTGTGTTA
TGACTTCCCTGACTAATGCCGTGTTCAAACGATACCTGGCAGTGACTCCTAGCGCTCAC
CAAGCTCTTAAAACGGGAATTTATGGTGCACTCTCAGTACACGCGCCAGATCTGTTTAG
CTTGCCTCGTCCCCGCCGGGTCACCCGGCCAGCGACATGGAGGCCCAGAATACCCTCCT
TGACAGTCTTGACGTGCGCAGCTCAGGGGCATGATGTGACTGTCGCCCGTACATTTAGC
CCATACATCCCCATGTATAATCATTTGCATCCATACATTTTGATGGCCGCACGGCGCGA
AGCAAAAATTACGGCTCCTCGCTGCAGACCTGCGAGCAGGGAAACGCTCCCCTCACAGA
CGCGTTGAATTGTCCCCACGCCGCGCCCCTGTAGAGAAATATAAAAGGTTAGGATTTGC
CACTGAGGTTCTTCTTTCATATACTTCCTTTTAAAATCTTGCTAGGATACAGTTCTCAC
ATCACATCCGAACATAAACAACCATGGGTAAGGAAAAGACTCACGTTTCGAGGCCGCGA
TTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGCTCGCGATAATGTCGG
GCAATCAGGTGCGACAATCTATCGATTGTATGGGAAGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTC
TGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAGATGGTCAGACTAAAC
TGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTATCCGTACTCCTGATGA
TGCATGGTTACTCACCACTGCGATCCCCGGCAAAACAGCATTCCAGGTATTAGAAGAAT
ATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCAT
TCGATTCCTGTTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGC
GCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTGATGACGAGCGTAATG
GCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAGCTTTTGCCATTCTCACCGGAT

【表２９－４】
（配列番号２９）
TCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTTTGACGAGGGGAAATT
AATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGATACCAGGATCTTGCCA
TCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAA
TATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTTGATGCTCGATGAGTT
TTTCTAATCAGTACTGACAATAAAAAGATTCTTGTTTTCAAGAACTTGTCATTTGTATA
GTTTTTTTATATTGTAGTTGTTCTATTTTAATCAAATGTTAGCGTGATTTATATTTTTT
TTCGCCTCGACATCATCTGCCCAGATGCGAAGTTAAGTGCGCAGAAAGTAATATCATGC
GTCAATCGTATGTGAATGCTGGTCGCTATACTGCTGTCGATTCGATACTAACGCCGCCA
TCCAGTGTCGAATTCGCCATTCAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGG
CCTCTTCGCTATTACGCCAGCTGAATTGGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAA
CCTGACCTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTTAAAACCTAAGAGT
CACTTTAAAATTTGTATACACTTATTTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAATCATA
AATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGATTTGACC
CTTTTCCATCTTTTCGTAAATTTCTGGCAAGGTAGACAAGCCGACAACCTTGATTGGAG
ACTTGACCAAACCTCTGGCGAAGAATTGTTAATTAAGAGCTCAGATCTTTTGCGGCCGC

【０５２７】
【表３０】
（配列番号３０）
GTTTGCAAAAAGAACAAAACTGAAAAAACCCAGACACGCTCGACTTCCTGTCTTCCTAT
TGATTGCAGCTTCCAATTTCGTCACACAACAAGGTCCTAGCGACGGCTCACAGGTTTTG
TAACAAGCAATCGAAGGTTCTGGAATGGCGGGAAAGGGTTTAGTACCACATGCTATGAT
GCCCACTGTGATCTCCAGAGCAAAGTTCGTTCGATCGTACTGTTACTCTCTCTCTTTCA
AACAGAATTGTCCGAATCGTGTGACAACAACAGCCTGTTCTCACACACTCTTTTCTTCT
AACCAAGGGGGTGGTTTAGTTTAGTAGAACCTCGTGAAACTTACATTTACATATATATA
AACTTGCATAAATTGGTCAATGCAAGAAATACATATTTGGTCTTTTCTAATTCGTAGTT
TTTCAAGTTCTTAGATGCTTTCTTTTTCTCTTTTTTACAGATCATCAAGGAAGTAATTA
TCTACTTTTTACAACAAATATAAAACA

【０５２８】
【表３１】
（配列番号３１）
ACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTTAAGCTGGCATCCA
GAAAAAAAAAGAATCCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTCACCAACCATCAGTTCATAG
GTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCAC
AACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCC
ACGCATGTATCTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTTG
GAAAAAGCTGAAAAAAAAGGTTGAAACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCCTACTTGACTA
ATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATTCTGTAAATCTATTTCTTAAACTT
CTTAAATTCTACTTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTTAGTTTTAAAACACCAAGAACTTAGT
TTCGAATAAACACACATAAACAAACAAA

【表３２】

（配列番号３２）

GCTGGATTGAGCTGAATGGTGCCAGGTCGAGGCTGGGAGGGAGACTAACTCGAAAGTGA
CGAAGACTCGAAAATTAAAAAAAAAGATACTGCAGAAGGCAAGATTGAGAATGGAGTAA
AGGCAGCGTGGGTCCCCTGTGGAAACCGCAGTTTTCCTGCGCCAAGTGGTACCGGTGCG
AGTGCAGCAATTAATCTCTCGATATTTTCTTAGTATCTCTTTTTATATAAGAATATATT
TTGGAATTGGTAATGCTTATCTTCAATAGTTTCTTAGTTGAATGCACACTTAAGAGCAA
ATTGGCCAAGGAGTTCTTCGTTCGCTTTAATTTATTTCCTGGTTATTGTCAATTTATTC
ATCCCATCTCCCCAGGATAGAAGAAATTAGTGTAATTTTGCTGACAATACATTTTAACG
ACGATAACAATAATAGCAATTAAATAAAATAGCACTACCACCACTCCACTGCTCGTTAG
CTATTTCTGTAAAATAAATAAAAAGATC

【０５３０】

【表３３】

（配列番号３３）

ATTCGCGCTATCTCGATTTCTACCTATATAGTTAATCTCTGTACAAAAACAATCTTTCC
AACTATCCATTAATCATAGTATATTATCAGCGTCGGCGATTTTACCACGCTTGACAAAA
GCCGCGGGCGGGATTCCTGTGGGTAGTGGCACCGGCAGTTAATCTAATCAAAGGCGCTT
GAAGGAAGAGATAGATAATAGAACAAAGCAATCGCCGCTTTGGACGGCAAATATGTTTA
TCCATTGGTGCGGTGATTGGATATGATTTGTCTCCAGTAGTATAAGCAAGCGCCAGATC
TGTTTACTGTAAAATTAAGTGAGTAATCTCGCGGGATGTAATGATTTAAGGGAATCTGG
TTCAGGTTTTCACATATATTTGTATATAAGGCCATTTGTAATTTCAATAGTTTTAGGAT
TTTTCCTTCTCCCAAAATACTCACTTACTGTGTTACATTACAGAAAGAACAGACAAGAA
ACCGTCAATAAGAAATATAACTAAGAACA

【０５３１】

【表３４－１】

（配列番号３４）

CAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATA
CATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTG
AAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGG
CATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAA
GATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCT
TGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTAT
GTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACAC
TATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGG
CATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCA
ACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATG
GGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAA
CGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAA
CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGAT
AAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAA
ATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTA
AGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGA
AATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCA
AGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCT
AGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTC
CACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCT
GCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGC
CGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATA
CCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGC
ACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATA
AGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCG
GGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACT
GAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGG
ACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGG
GGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCG
ATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCT
TTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCC
CCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAG
CCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCA
AACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGATCTTCGAGCGTCCC
AAAACCTTCTCAAGCAAGGTTTTCAGTATAATGTTACATGCGTACACGCGTCTGTACAG
AAAAAAAAGAAAAATTTGAAATATAAATAACGTTCTTAATACTAACATAACTATAAAAA
AATAAATAGGGACCTAGACTTCAGGTTGTCTAACTCCTTCCTTTTCGGTTAGAGCGGAT

【表３４－２】

（配列番号３４）

CTTAGCTAGCCGCGGTACCAAGCTGGTGGATCCTTTGTTTGTTTATGTGTGTTTATTCG
AAACTAAGTTCTTGGTGTTTTAAAACTAAAAAAAAGACTAACTATAAAAGTAGAATTTA
AGAAGTTTAAGAAATAGATTTACAGAATTACAATCAATACCTACCGTCTTTATATACTT
ATTAGTCAAGTAGGGGAATAATTTCAGGGAACTGGTTTCAACCTTTTTTTTCAGCTTTT
TCCAAATCAGAGAGAGCAGAAGGTAATAGAAGGTGTAAGAAAATGAGATAGATACATGC
GTGGGTCAATTGCCTTGTGTCATCATTTACTCCAGGCAGGTTGCATCACTCCATTGAGG
TTGTGCCCGTTTTTTGCCTGTTTGTGCCCCTGTTCTCTGTAGTTGCGCTAAGAGAATGG
ACCTATGAACTGATGGTTGGTGAAGAAAACAATATTTTGGTGCTGGGATTCTTTTTTTT
TCTGGATGCCAGCTTAAAAAGCGGGCTCCATTATATTTAGTGGATGCCAGGAATAAACT
GTTGTTTGCAAAAAGAACAAAACTGAAAAAACCCAGACACGCTCGACTTCCTGTCTTCC
TATTGATTGCAGCTTCCAATTTCGTCACACAACAAGGTCCTAGCGACGGCTCACAGGTT
TTGTAACAAGCAATCGAAGGTTCTGGAATGGCGGGAAAGGGTTTAGTACCACATGCTAT
GATGCCCACTGTGATCTCCAGAGCAAAGTTCGTTCGATCGTACTGTTACTCTCTCTCTT
TCAAACAGAATTGTCCGAATCGTGTGACAACAACAGCCTGTTCTCACACACTCTTTTCT
TCTAACCAAGGGGGTGGTTTAGTTTAGTAGAACCTCGTGAAACTTACATTTACATATAT
ATAAACTTGCATAAATTGGTCAATGCAAGAAATACATATTTGGTCTTTTCTAATTCGTA
GTTTTTCAAGTTCTTAGATGCTTTCTTTTTCTCTTTTTTACAGATCATCAAGGAAGTAA
TTATCTACTTTTTTACAACAAATATAAAACAGCGGCCGCAAAAGATCTGAGCTCTTAATT
AACAATTCTTCGCCAGAGGTTTGGTCAAGTCTCCAATCAAGGTTGTCGGCTTGTCTACC
TTGCCAGAAATTTACGAAAAGATGGAAAAGGGTCAAATCGTTGGTAGATACGTTGTTGA
CACTTCTAAATAAGCGAATTTCTTATGATTTATGATTTTTATTATTAAATAAGTTATAA
AAAAAATAAGTGTATACAAATTTTAAAGTGACTCTTAGGTTTTAAAACGAAAATTCTTA
TTCTTGAGTAACTCTTTCCTGTAGGTCAGGTTGCTTTCTCAGGTATAGCATGAGGTCGC
TCCAATTCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTG
CGCAGCCTGAATGGCGAATTCGACACTGGATGGCGGCGTTAGTATCGAATCGACAGCAG
TATAGCGACCAGCATTCACATACGATTGACGCATGATATTACTTTCTGCGCACTTAACT
TCGCATCTGGGCAGATGATGTCGAGGCGAAAAAAAATATAAATCACGCTAACATTTGAT
TAAAATAGAACAACTACAATATAAAAAAACTATACAAATGACAAGTTCTTGAAAACAAG
AATCTTTTTATTGTCAGTACTGATTAGAAAAACTCATCGAGCATCAAATGAAACTGCAA
TTTATTCATATCAGGATTATCAATACCATATTTTTGAAAAAGCCGTTTCTGTAATGAAG
GAGAAAACTCACCGAGGCAGTTCCATAGGATGGCAAGATCCTGGTATCGGTCTGCGATT
CCGACTCGTCCAACATCAATACAACCTATTAATTTCCCCTCGTCAAAAATAAGGTTATC
AAGTGAGAAATCACCATGAGTGACGACTGAATCCGGTGAGAATGGCAAAAGCTTATGCA
TTTCTTTCCAGACTTGTTCAACAGGCCAGCCATTACGCTCGTCATCAAAATCACTCGCA
TCAACCAAACCGTTATTCATTCGTGATTGCGCCTGAGCGAGACGAAATACGCGATCGCT
GTTAAAAGGACAATTACAAACAGGAATCGAATGCAACCGGCGCAGGAACACTGCCAGCG
CATCAACAATATTTTCACCTGAATCAGGATATTCTTCTAATACCTGGAATGCTGTTTTG
CCGGGGATCGCAGTGGTGAGTAACCATGCATCATCAGGAGTACGGATAAAATGCTTGAT
GGTCGGAAGAGGCATAAATTCCGTCAGCCAGTTTAGTCTGACCATCTCATCTGTAACAT
CATTGGCAACGCTACCTTTGCCATGTTTCAGAAACAACTCTGGCGCATCGGGCTTCCCA
TACAATCGATAGATTGTCGCACCTGATTGCCCGACATTATCGCGAGCCCATTTATACCC
ATATAAATCAGCATCCATGTTGGAATTTAATCGCGGCCTCGAAACGTGAGTCTTTTCCT
TACCCATGGTTGTTTATGTTCGGATGTGATGTGAGAACTGTATCCTAGCAAGATTTTAA
AAGGAAGTATATGAAAGAAGAACCTCAGTGGCAAATCCTAACCTTTTATATTTCTCTAC
AGGGGCGCGGCGTGGGGACAATTCAACGCGTCTGTGAGGGGAGCGTTTCCCTGCTCGCA
GGTCTGCAGCGAGGAGCCGTAATTTTTGCTTCGCGCCGTGCGGCCATCAAAATGTATGG
ATGCAAATGATTATACATGGGGATGTATGGGCTAAATGTACGGGCGACAGTCACATCAT
GCCCCTGAGCTGCGCACGTCAAGACTGTCAAGGAGGGTATTCTGGGCCTCCATGTCGCT
GGCCGGGTGACCCGGCGGGGACGAGGCAAGCTAAACAGATCTGGCGCGTGTACTGAGAG
TGCACCATAAATTCCCGTTTTAAGAGCTTGGTGAGCGCTAGGAGTCACTGCCAGGTATC
GTTTGAACACGGCATTAGTCAGGGAAGTCATAACACAGTCCTTTCCCGCAATTTTCTTT

【表３４－３】

（配列番号３４）

TTCTATTACTCTTGGCCTCCTCTAGTACACTCTATATTTTTTTATGCCTCGGTAATGAT
TTTCATTTTTTTTTTTCCACCTAGCGGATGACTCTTTTTTTTTCTTAGCGATTGGCATT
ATCACATAATGAATTATACATTATATAAAGTAATGTGATTTCTTCGAAGAATATACTAA
AAAATGAGCAGGCAAGATAAACGAAGGCAAAGATGACAGAGCAGAAAGCCCTAGTAAAG
CGTATTACAAATGAAACCAAGATTCAGATTGCGATCTCTTTAAAGGGTGGTCCCCTAGC
GATAGAGCACTCGATCTTCCCAGAAAAAGAGGCAGAAGCAGTAGCAGAACAGGCCACAC
AATCGCAAGTGATTAACGTCCACACAGGTATAGGGTTTCTGGACCATATGATACATGCT
CTGGCCAAGCATTCCGGCTGGTCGCTAATCGTTGAGTGCATTGGTGACTTACACATAGA
CGACCATCACACCACTGAAGACTGCGGGATTGCTCTCGGTCAAGCTTTTAAAGAGGCCC
TAGGGGCCGTGCGTGGAGTAAAAAGGTTTGGATCAGGATTTGCGCCTTTGGATGAGGCA
CTTTCCAGAGCGGTGGTAGATCTTTCGAACAGGCCGTACGCAGTTGTCGAACTTGGTTT
GCAAAGGGAGAAAGTAGGAGATCTCTCTTGCGAGATGATCCCGCATTTTCTTGAAAGCT
TTGCAGAGGCTAGCAGAATTACCCTCCACGTTGATTGTCTGCGAGGCAAGAATGATCAT
CACCGTAGTGAGAGTGCGTTCAAGGCTCTTGCGGTTGCCATAAGAGAAGCCACCTCGCC
CAATGGTACCAACGATGTTCCCTCCACCAAAGGTGTTCTTATGTAGTGACACCGATTAT
TTAAAGCTGCAGCATACGATATATATACATGTGTATATATGTATACCTATGAATGTCAG
TAAGTATGTATACGAACAGTATGATACTGAAGATGACAAGGTAATGCATCATTCTATAC
GTGTCATTCTGAACGAGGCGCGCTTTCCTTTTTTCTTTTTGCTTTTTCTTTTTTTTTCT
CTTGAACTCGACGGATCTATGCGGTGTGAAATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTC
TGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGAC
GGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGC
ATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGAT
ACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGTATGATCCAATAT
CAAAGGAAATGATAGCATTGAAGGATGAGACTAATCCAATTGAGGAGTGGCAGCATATA
GAACAGCTAAAGGGTAGTGCTGAAGGAAGCATACGATACCCCGCATGGAATGGGATAAT
ATCACAGGAGGTACTAGACTACCTTTCATCCTACATAAATAGACGCATATAAGTACGCA
TTTAAGCATAAACACGCACTATGCCGTTCTTCTCATGTATATATATATACAGGCAACAC
GCAGATATAGGTGCGACGTGAACAGTGAGCTGTATGTGCGCAGCTCGCGTTGCATTTTC
GGAAGCGCTCGTTTTCGGAAACGCTTTGAAGTTCCTATTCCGAAGTTCCTATTCTCTAG
AAAGTATAGGAACTTCAGAGCGCTTTTGAAAACCAAAAGCGCTCTGAAGACGCACTTTC
AAAAAACCAAAAACGCACCGGACTGTAACGAGCTACTAAAATATTGCGAATACCGCTTC
CACAAACATTGCTCAAAAGTATCTCTTTGCTATATATCTCTGTGCTATATCCCTATATA
ACCTACCCATCCACCTTTCGCTCCTTGAACTTGCATCTAAACTCGACCTCTACATTTTT
TATGTTTATCTCTAGTATTACTCTTTAGACAAAAAAATTGTAGTAAGAACTATTCATAG
AGTGAATCGAAAACAATACGAAAATGTAAACATTTCCTATACGTAGTATATAGAGACAA
AATAGAAGAAACCGTTCATAATTTTCTGACCAATGAAGAATCATCAACGCTATCACTTT
CTGTTCACAAAGTATGCGCAATCCACATCGGTATAGAATATAATCGGGGATGCCTTTAT
CTTGAAAAAATGCACCCGCAGCTTCGCTAGTAATCAGTAAACGCGGGAAGTGGAGTCAG
GCTTTTTTTATGGAAGAGAAAATAGACACCAAAGTAGCCTTCTTCTAACCTTAACGGAC
CTACAGTGCAAAAAGTTATCAAGAGACTGCATTATAGAGCGCACAAAGGAGAAAAAAAG
TAATCTAAGATGCTTTGTTAGAAAAATAGCGCTCTCGGGATGCATTTTTGTAGAACAAA
AAAGAAGTATAGATTCTTTGTTGGTAAAATAGCGCTCTCGCGTTGCATTTCTGTTCTGT
AAAAATGCAGCTCAGATTCTTTGTTTGAAAAATTAGCGCTCTCGCGTTGCATTTTTGTT
TTACAAAAATGAAGCACAGATTCTTCGTTGGTAAAATAGCGCTTTCGCGTTGCATTTCT
GTTCTGTAAAAATGCAGCTCAGATTCTTTGTTTGAAAAATTAGCGCTCTCGCGTTGCAT
TTTTGTTCTACAAAATGAAGCACAGATGCTTCGTT

【０５３２】

【表３５－１】

（配列番号３５）

GCTAACAGCGCGATTTGCTGGTGACCCAATGCGACCAGATGCTCCACGCCCAGTCGCGT
ACCGTCTTCATGGGAGAAAATAATACTGTTGATGGGTGTCTGGTCAGAGACATCAAGAA

【表３５－２】

（配列番号３５）

ATAACGCCGGAACATTAGTGCAGGCAGCTTCCACAGCAATGGCATCCTGGTCATCCAGC
GGATAGTTAATGATCAGCCCACTGACGCGTTGCGCGAGAAGATTGTGCACCGCCGCTTT
ACAGGCTTCGACGCCGCTTCGTTCTACCATCGACACCACCACGCTGGCACCCAGTTGAT
CGGCGCGAGATTTAATCGCCGCGACAATTTGCGACGGCGCGTGCAGGGCCAGACTGGAG
GTGGCAACGCCAATCAGCAACGACTGTTTGCCCGCCAGTTGTTGTGCCACGCGGTTGGG
AATGTAATTCAGCTCCGCCATCGCCGCTTCCACTTTTTCCCGCGTTTTCGCAGAAACGT
GGCTGGCCTGGTTCACCACGCGGGAAACGGTCTGATAAGAGACACCGGCATACTCTGCG
ACATCGTATAACGTTACTGGTTTCACATTCACCACCCTGAATTGACTCTCTTCCGGGCG
CTATCATGCCATACCGCGAAAGGTTTTGCGCCATTCGATGGTGTCCGGGATCTCGACGC
TCTCCCTTATGCGACTCCTGCATTAGGAAGCAGCCCAGTAGTAGGTTGAGGCCGTTGAG
CACCGCCGCCGCAAGGAATGGTGCATGCAAGGAGATGGCGCCCAACAGTCCCCCGGCCA
CGGGGCCTGCCACCATACCCACGCCGAAACAAGCGCTCATGAGCCCGAAGTGGCGAGCC
CGATCTTCCCCATCGGTGATGTCGGCGATATAGGCGCCAGCAACCGCACCTGTGGCGCC
GGTGATGCCGGCCACGATGCGTCCGGCGTAGCCTAGGATCGAGATCGATCTCGATCCCG
CGAAATTAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAA
ATAATTTTGTTTAACTTTAAGAAGGAGATATACATATGGCAGATCTCAATTGGATATCG
GCCGGCCACGCGATCGCTGACGTCGGTACCCTCGAGTCTGGTAAAGAAACCGCTGCTGC
GAAATTTGAACGCCAGCACATGGACTCGTCTACTAGTCGCAGCTTAATTAACCTAAACT
GCTGCCACCGCTGAGCAATAACTAGCATAACCCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAG
GGGTTTTTTGCTAGCGAAAGGAGGAGTCGACACTGCTTCCGGTAGTCAATAAACCGGTA
AACCAGCAATAGACATAAGCGGCTATTTAACGACCCTGCCCTGAACCGACGACCGGGTC
ATCGTGGCCGGATCTTGCGGCCCCTCGGCTTGAACGAATTGTTAGACATTATTTGCCGA
CTACCTTGGTGATCTCGCCTTTCACGTAGTGGACAAATTCTTCCAACTGATCTGCGCGC
GAGGCCAAGCGATCTTCTTCTTGTCCAAGATAAGCCTGTCTAGCTTCAAGTATGACGGG
CTGATACTGGGCCGGCAGGCGCTCCATTGCCCAGTCGGCAGCGACATCCTTCGGCGCGA
TTTTGCCGGTTACTGCGCTGTACCAAATGCGGGACAACGTAAGCACTACATTTCGCTCA
TCGCCAGCCCAGTCGGGCGGCGAGTTCCATAGCGTTAAGGTTTCATTTAGCGCCTCAAA
TAGATCCTGTTCAGGAACCGGATCAAAGAGTTCCTCCGCCGCTGGACCTACCAAGGCAA
CGCTATGTTCTCTTGCTTTTGTCAGCAAGATAGCCAGATCAATGTCGATCGTGGCTGGC
TCGAAGATACCTGCAAGAATGTCATTGCGCTGCCATTCTCCAAATTGCAGTTCGCGCTT
AGCTGGATAACGCCACGGAATGATGTCGTCGTGCACAACAATGGTGACTTCTACAGCGC
GGAGAATCTCGCTCTCTCCAGGGGAAGCCGAAGTTTCCAAAAGGTCGTTGATCAAAGCT
CGCCGCGTTGTTTCATCAAGCCTTACGGTCACCGTAACCAGCAAATCAATATCACTGTG
TGGCTTCAGGCCGCCATCCACTGCGGAGCCGTACAAATGTACGGCCAGCAACGTCGGTT
CGAGATGGCGCTCGATGACGCCAACTACCTCTGATAGTTGAGTCGATACTTCGGCGATC
ACCGCTTCCCTCATACTCTTCCTTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTG
TCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGCCAGCTCAC
TCGGTCGCTACGCTCCGGGCGTGAGACTGCGGCGGGCGCTGCGGACACATACAAAGTTA
CCCACAGATTCCGTGGATAAGCAGGGGACTAACATGTGAGGCAAAACAGCAGGGCCGCG
CCGGTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCTCCTGCCAGAGTTCACATAAACAGACGCTT
TTCCGGTGCATCTGTGGGAGCCGTGAGGCTCAACCATGAATCTGACAGTACGGGCGAAA
CCCGACAGGACTTAAAGATCCCCACCGTTTCCGGCGGGTCGCTCCCTCTTGCGCTCTCC
TGTTCCGACCCTGCCGTTTACCGGATACCTGTTCCGCCTTTCTCCCTTACGGGAAGTGT
GGCGCTTTCTCATAGCTCACACACTGGTATCTCGGCTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAA
GCTGGGCTGTAAGCAAGAACTCCCCGTTCAGCCCGACTGCTGCGCCTTATCCGGTAACT
GTTCACTTGAGTCCAACCCGGAAAAGCACGGTAAAACGCCACTGGCAGCAGCCATTGGT
AACTGGGAGTTCGCAGAGGATTTGTTTAGCTAAACACGCGGTTGCTCTTGAAGTGTGCG
CCAAAGTCCGGCTACACTGGAAGGACAGATTTGGTTGCTGTGCTCTGCGAAAGCCAGTT
ACCACGGTTAAGCAGTTCCCCAACTGACTTAACCTTCGATCAAACCACCTCCCCAGGTG
GTTTTTTCGTTTACAGGGCAAAAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCC
TTTGATCTTTTCTACTGAACCGCTCTAGATTTCAGTGCAATTTATCTCTTCAAATGTAG

【表３５－３】

（配列番号３５）

CACCTGAAGTCAGCCCCATACGATATAAGTTGTAATTCTCATGTTAGTCATGCCCCGCG
CCCACCGGAAGGAGCTGACTGGGTTGAAGGCTCTCAAGGGCATCGGTCGAGATCCCGGT
GCCTAATGAGTGAGCTAACTTACATTAATTGCGTTGCGCTCACTGCCCGCTTTCCAGTC
GGGAAACCTGTCGTGCCAGCTGCATTAATGAATCGGCCAACGCGCGGGGAGAGGCGGTT
TGCGTATTGGGCGCCAGGGTGGTTTTTCTTTTCACCAGTGAGACGGGCAACAGCTGATT
GCCCTTCACCGCCTGGCCCTGAGAGAGTTGCAGCAAGCGGTCCACGCTGGTTTGCCCCA
GCAGGCGAAAATCCTGTTTGATGGTGGTTAACGGCGGGATATAACATGAGCTGTCTTCG
GTATCGTCGTATCCCACTACCGAGATGTCCGCACCAACGCGCAGCCCGGACTCGGTAAT
GGCGCGCATTGCGCCCAGCGCCATCTGATCGTTGGCAACCAGCATCGCAGTGGGAACGA
TGCCCTCATTCAGCATTTGCATGGTTTGTTGAAAACCGGACATGGCACTCCAGTCGCCT
TCCCGTTCCGCTATCGGCTGAATTTGATTGCGAGTGAGATATTTATGCCAGCCAGCCAG
ACGCAGACGCGCCGAGACAGAACTTAATGGGCCC

【０５３３】

【表３６－１】

（配列番号３６）

ATCCGGATATAGTTCCTCCTTTCAGCAAAAAACCCCTCAAGACCCGTTTAGAGGCCCCA
AGGGGTTATGCTAGTTATTGCTCAGCGGTGGCAGCAGCCAACTCAGCTTCCTTTCGGGC
TTTGTTAGCAGCCGGATCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCGAGTGCGGCCGCAAGCT
TGTCGACGGAGCTCGAATTCGGATCCGCGACCCATTTGCTGTCCACCAGTCATGCTAGC
CATATGGCTGCCGCGCGGCACCAGGCCGCTGCTGTGATGATGATGATGATGGCTGCTGC
CCATGGTATATCTCCTTCTTAAAGTTAAACAAAATTATTTCTAGAGGGGAATTGTTATC
CGCTCACAATTCCCCTATAGTGAGTCGTATTAATTTCGCGGGATCGAGATCTCGATCCT
CTACGCCGGACGCATCGTGGCCGGCATCACCGGCGCCACAGGTGCGGTTGCTGGCGCCT
ATATCGCCGACATCACCGATGGGGAAGATCGGGCTCGCCACTTCGGGCTCATGAGCGCT
TGTTTCGGCGTGGGTATGGTGGCAGGCCCCGTGGCCGGGGGACTGTTGGGCGCCATCTC
CTTGCATGCACCATTCCTTGCGGCGGCGGTGCTCAACGGCCTCAACCTACTACTGGGCT
GCTTCCTAATGCAGGAGTCGCATAAGGGAGAGCGTCGAGATCCCGGACACCATCGAATG
GCGCAAAACCTTTCGCGGTATGGCATGATAGCGCCCGGAAGAGAGTCAATTCAGGGTGG
TGAATGTGAAACCAGTAACGTTATACGATGTCGCAGAGTATGCCGGTGTCTCTTATCAG
ACCGTTTCCCGCGTGGTGAACCAGGCCAGCCACGTTTCTGCGAAAACGCGGGAAAAAGT
GGAAGCGGCGATGGCGGAGCTGAATTACATTCCCAACCGCGTGGCACAACAACTGGCGG
GCAAACAGTCGTTGCTGATTGGCGTTGCCACCTCCAGTCTGGCCCTGCACGCGCCGTCG
CAAATTGTCGCGGCGATTAAATCTCGCGCCGATCAACTGGGTGCCAGCGTGGTGGTGTC
GATGGTAGAACGAAGCGGCGTCGAAGCCTGTAAAGCGGCGGTGCACAATCTTCTCGCGC
AACGCGTCAGTGGGCTGATCATTAACTATCCGCTGGATGACCAGGATGCCATTGCTGTG
GAAGCTGCCTGCACTAATGTTCCGGCGTTATTTCTTGATGTCTCTGACCAGACACCCAT
CAACAGTATTATTTTCTCCCATGAAGACGGTACGCGACTGGGCGTGGAGCATCTGGTCG
CATTGGGTCACCAGCAAATCGCGCTGTTAGCGGGCCCATTAAGTTCTGTCTCGGCGCGT
CTGCGTCTGGCTGGCTGGCATAAATATCTCACTCGCAATCAAATTCAGCCGATAGCGGA
ACGGGAAGGCGACTGGAGTGCCATGTCCGGTTTTCAACAAACCATGCAAATGCTGAATG
AGGGCATCGTTCCCACTGCGATGCTGGTTGCCAACGATCAGATGGCGCTGGGCGCAATG
CGCGCCATTACCGAGTCCGGGCTGCGCGTTGGTGCGGATATCTCGGTAGTGGGATACGA
CGATACCGAAGACAGCTCATGTTATATCCCGCCGTTAACCACCATCAAACAGGATTTTC
GCCTGCTGGGGCAAACCAGCGTGGACCGCTTGCTGCAACTCTCTCAGGGCCAGGCGGTG
AAGGGCAATCAGCTGTTGCCCGTCTCACTGGTGAAAAGAAAAACCACCCTGGCGCCCAA
TACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGG
TTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTAAGTTAGCTCACTCA
TTAGGCACCGGGATCTCGACCGATGCCCTTGAGAGCCTTCAACCCAGTCAGCTCCTTCC
GGTGGGCGCGGGGCATGACTATCGTCGCCGCACTTATGACTGTCTTCTTTATCATGCAA
CTCGTAGGACAGGTGCCGGCAGCGCTCTGGGTCATTTTCGGCGAGGACCGCTTTCGCTG
GAGCGCGACGATGATCGGCCTGTCGCTTGCGGTATTCGGAATCTTGCACGCCCTCGCTC

【表３６－２】

（配列番号３６）

AAGCCTTCGTCACTGGTCCCGCCACCAAACGTTTCGGCGAGAAGCAGGCCATTATCGCC
GGCATGGCGGCCCCACGGGTGCGCATGATCGTGCTCCTGTCGTTGAGGACCCGGCTAGG
CTGGCGGGGTTGCCTTACTGGTTAGCAGAATGAATCACCGATACGCGAGCGAACGTGAA
GCGACTGCTGCTGCAAAACGTCTGCGACCTGAGCAACAACATGAATGGTCTTCGGTTTC
CGTGTTTCGTAAAGTCTGGAAACGCGGAAGTCAGCGCCCTGCACCATTATGTTCCGGAT
CTGCATCGCAGGATGCTGCTGGCTACCCTGTGGAACACCTACATCTGTATTAACGAAGC
GCTGGCATTGACCCTGAGTGATTTTTCTCTGGTCCCGCCGCATCCATACCGCCAGTTGT
TTACCCTCACAACGTTCCAGTAACCGGGCATGTTCATCATCAGTAACCCGTATCGTGAG
CATCCTCTCTCGTTTCATCGGTATCATTACCCCCATGAACAGAAATCCCCCTTACACGG
AGGCATCAGTGACCAAACAGGAAAAAACCGCCCTTAACATGGCCCGCTTTATCAGAAGC
CAGACATTAACGCTTCTGGAGAAACTCAACGAGCTGGACGCGGATGAACAGGCAGACAT
CTGTGAATCGCTTCACGACCACGCTGATGAGCTTTACCGCAGCTGCCTCGCGCGTTTCG
GTGATGACGGTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTG
TAAGCGGATGCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTG
TCGGGGCGCAGCCATGACCCAGTCACGTAGCGATAGCGGAGTGTATACTGGCTTAACTA
TGCGGCATCAGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATATGCGGTGTGAAATACCGCA
CAGATGCGTAAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACT
CGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATA
CGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCA
AAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCC
CTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTA
TAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCT
GCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATA
GCTCACGCTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTG
CACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTC
CAACCCGGTAAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCA
GAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTAC
ACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAG
AGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTT
GCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCT
ACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAACAA
TAAAACTGTCTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGG
GAAACGTCTTGCTCTAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTA
TAAATGGGCTCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGATTGTATGGGA
AGCCCGATGCGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTT
ACAGATGAGATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAA
GCATTTTATCCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCACTGCGATCCCCGGGAAAA
CAGCATTCCAGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTG
GCAGTGTTCCTGCGCCGGTTGCATTCGATTCCTGTTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGA
TCGCGTATTTCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGA
GTGATTTTGATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCAT
AAACTTTTGCCATTCTCACCGGATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAA
CCTTATTTTTGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCG
CAGACCGATACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCA
TTACAGAAACGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCA
GTTTCATTTGATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGAATTAATTCATGAGCGGATACATATTT
GAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCC
ACCTGAAATTGTAAACGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCA
GCTCATTTTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAG
ACCGAGATAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGT
GGACTCCAACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAAC

【表３６－３】

（配列番号３６）

CATCACCCTAATCAAGTTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCT
AAAGGGAGCCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGA
AGGGAAGAAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGC
GCGTAACCACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCATTCGCCA

【０５３４】

【表３７－１】

（配列番号３７）

ATCCGGATATAGTTCCTCCTTTCAGCAAAAAACCCCTCAAGACCCGTTTAGAGGCCCCA
AGGGGTTATGCTAGTTATTGCTCAGCGGTGGCAGCAGCCAACTCAGCTTCCTTTCGGGC
TTTGTTAGCAGCCGGATCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCGAGTGCGGCCGCAAGCT
TGTCGACGGAGCTCGAATTCGGATCCTAGAGGGAAACCGTTGTGGTCTCCCTATAGTGA
GTCGTATTAATTTCGCGGGATCGAGATCTCGGGCAGCGTTGGGTCCTGGCCACGGGTGC
GCATGATCGTGCTCCTGTCGTTGAGGACCCGGCTAGGCTGGCGGGGTTGCCTTACTGGT
TAGCAGAATGAATCACCGATACGCGAGCGAACGTGAAGCGACTGCTGCTGCAAAACGTC
TGCGACCTGAGCAACAACATGAATGGTCTTCGGTTTCCGTGTTTCGTAAAGTCTGGAAA
CGCGGAAGTCAGCGCCCTGCACCATTATGTTCCGGATCTGCATCGCAGGATGCTGCTGG
CTACCCTGTGGAACACCTACATCTGTATTAACGAAGCGCTGGCATTGACCCTGAGTGAT
TTTTCTCTGGTCCCGCCGCATCCATACCGCCAGTTGTTTACCCTCACAACGTTCCAGTA
ACCGGGCATGTTCATCATCAGTAACCCGTATCGTGAGCATCCTCTCTCGTTTCATCGGT
ATCATTACCCCCATGAACAGAAATCCCCCTTACACGGAGGCATCAGTGACCAAACAGGA
AAAAACCGCCCTTAACATGGCCCGCTTTATCAGAAGCCAGACATTAACGCTTCTGGAGA
AACTCAACGAGCTGGACGCGGATGAACAGGCAGACATCTGTGAATCGCTTCACGACCAC
GCTGATGAGCTTTACCGCAGCTGCCTCGCGCGTTTCGGTGATGACGGTGAAAACCTCTG
ACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGATGCCGGGAGCAGAC
AAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCGCAGCCATGACCCAG
TCACGTAGCGATAGCGGAGTGTATACTGGCTTAACTATGCGGCATCAGAGCAGATTGTA
CTGAGAGTGCACCATATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGTAAGGAGAAAATAC
CGCATCAGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCGTTCGGCT
GCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGG
ATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAG
GCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCG
ACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGTTTCCCC
CTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCC
GCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTAGGTATCTCAG
TTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCAGCCCG
ACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA
TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGC
TACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTA
TCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGC
AAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAG
AAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGA
ACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAG
ATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTG
GTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTC
GTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATACGGGAGGGCTTA
CCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTCCAGATTT
ATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTTAT
CCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTT
AATAGTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTGCAGGCATCGTGGTGTCACGCTCGTCGTT
TGGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCA
TGTTGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTG

【表３７－２】
（配列番号３７）
GCCGCAGTGTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCC
ATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTGAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGT
GTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTCAATACGGGATAATACCGCGCCACAT
AGCAGAACTTTAAAAGTGCTCATCATTGGAAAACGTTCTTCGGGGCGAAAACTCTCAAG
GATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGCACCCAACTGATCTT
CAGCATCTTTTACTTTCACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAACAGGAAGGCAAAATGCC
GCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCCTTTTTCA
ATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTA
TTTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAA
ATTGTAAACGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATT
TTTTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGA
TAGGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCC
AACGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACC
CTAATCAAGTTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGA
GCCCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAG
AAAGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGTAAC
CACCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCATTCGCCA

【０５３５】
【表３８】
（配列番号３８）
TACCCATACGACGTTCCAGACTACGCC

【０５３６】
【表３９】
（配列番号３９）
YPYDVPDYA

【０５３７】
【表４０】
（配列番号４０）
GAACAAAAGTTAATTTCTGAAGAAGATTTGGAA

【０５３８】
【表４１】
（配列番号４１）
EQKLISEEDL

【０５３９】
【表４２】
（配列番号４２）
GACTACAAGGATGACGATGACAAA

【０５４０】
【表４３】
（配列番号４３）
DYKDDDDK

【０５４１】

【表４４】
（配列番号４４）
GGTAAGCCAATTCCAAATCCTTTGTTGGGTTTGGACTCCACC

【０５４２】
【表４５】
（配列番号４５）
GKPIPNPLLGLDST

【０５４３】
【表４６】
（配列番号４６）
CATCATCATCATCATCAT

【０５４４】
【表４７】
（配列番号４７）
HHHHHH

【０５４５】
【表４８】
（配列番号４８）
ATGGCGTTCGATCTCAAGACTGAAGACGGCCTCATCACATATCTCACTAAACATCTTTC
TTTGGACGTCGACACGAGCGGAGTGAAGCGCCTTAGCGGAGGCTTTGTCAATGTAACCT
GGCGCATTAAGCTCAATGCTCCTTATCAAGGTCATACGAGCATCATCCTGAAGCATGCT
CAGCCGCACATGTCTACGGATGAGGATTTTAAGATAGGTGTAGAACGTTCGGTTTACGA
ATACCAGGCTATCAAGCTCATGATGGCCAATCGGGAGGTTCTGGGAGGCGTGGATGGCA
TAGTTTCTGTGCCAGAAGGCCTGAACTACGACTTAGAGAATAATGCATTGATCATGCAA
GATGTCGGGAAGATGAAGACCCTTTTAGATTATGTCACCGCCAAACCGCCACTTGCGAC
GGATATAGCCCGCCTTGTTGGGACAGAAATTGGGGGGTTCGTTGCCAGACTCCATAACA
TAGGCCGCGAGAGGCGAGACGATCCTGAGTTCAAATTCTTCTCTGGAAATATTGTCGGA
AGGACGACTTCAGACCAGCTGTATCAAACCATCATACCCAACGCAGCGAAATATGGCGT
CGATGACCCCTTGCTGCCTACTGTGGTTAAGGACCTTGTGGACGATGTCATGCACAGCG
AAGAGACCCTTGTCATGGCGGACCTGTGGAGTGGAAATATTCTTCTCCAGTTGGAGGAG
GGAAACCCATCGAAGCTGCAGAAGATATATATCCTGGATTGGGAACTTTGCAAGTACGG
CCCAGCGTCGTTGGACCTGGGCTATTTCTTGGGTGACTGCTATTTGATATCCCGCTTTC
AAGACGAGCAGGTCGGTACGACGATGCGGCAAGCCTACTTGCAAAGCTATGCGCGTACG
AGCAAGCATTCGATCAACTACGCCAAAGTCACTGCAGGTATTGCTGCTCATATTGTGAT
GTGGACCGACTTTATGCAGTGGGGGAGCGAGGAAGAAAGGATAAATTTTGTGAAAAAGG
GGGTAGCTGCCTTTCACGACGCCAGGGGCAACAACGACAATGGGGAAATTACGTCTACC
TTACTGAAGGAATCATCCACTGCGTAA

【０５４６】
【表４９】
（配列番号４９）
MAFDLKTEDGLITYLTKHLSLDVDTSGVKRLSGGFVNVTWRIKLNAPYQGHTSIILKHA
QPHMSTDEDFKIGVERSVYEYQAIKLMMANREVLGGVDGIVSVPEGLNYDLENNALIMQ
DVGKMKTLLDYVTAKPPLATDIARLVGTEIGGFVARLHNIGRERRDDPEFKFFSGNIVG
RTTSDQLYQTIIPNAAKYGVDDPLLPTVVKDLVDDVMHSEETLVMADLWSGNILLQLEE
GNPSKLQKIYILDWELCKYGPASLDLGYFLGDCYLISRFQDEQVGTTMRQAYLQSYART
SKHSINYAKVTAGIAAHIVMWTDFMQWGSEEERINFVKKGVAAFHDARGNNDNGEITST
LLKESSTA

【０５４７】

【表５０－１】

（配列番号５０）

CGAGATCTTTGTGTTCGGTTACCCGGCTCAGATCCTAACTTCTTCTTTTGGTATGTTTA
TTCGTATAAGTTACTGTTGTCCACAGGCAATACTCTGCAGAAAATTAAAACGGCATTAA
TGCTAGGACAACCAGAATTGTTACTACTGTATGTGCGATAGTTGATAACTGCAACATTA
TGCCCGGTATATTCTCAAAAAACCCTATTACTGCATACGAAGAAATCGCAAGAGAAATC
TTTCGGTTTGGAAAAGCTCACTGTGAGGTTCCTTGGAGCCAATAGTAATACAGCACAAT
CCAAGGAAAAATCTGGCCTATATGCAAGGAAGGAGAGATAGTCAAAAGCATTCTTTCCC
CTAGAAGTTGGTGCATATATGGCATCGTTAAAACATATTACCCCCAAAATTTCTTCTCT
AAACGATGTGCTTGGCCTTTGTTTTGGTTTTTGATGTCGGTCGTTTGAGGCCCCTTGCG

【表５０－２】

（配列番号５０）

GAAAATCGAGATCGCCGAATGGCACGCGAGGGAAGGGAAATAAGGTTTAAAGGCACTGA
AACAATAGGCAAGAAGTAGGCGAGAGCCGACATACGAGACTAAATTAAGTCCTCAGCGA
GCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGAC
CTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTTAAAACCTAAGAGTCACTTT
AAAATTTGTATACACTTATTTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAATCATAAATCAT
AAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATT
CATTTGTCATCGTCATCCTTGTAGTCTTCAGCAACACATGGGTATGAAATAGAAACTTC
TTCAGCCAATGCTTTAATCTTCATCATGATTTGCAACATTTCTTCAGTTGTAGTTCTTG
GATTAATTGAACACAATCTAATAACAACCTTTTCCTTCAATTCTGTAGTAGATAACATA
GCGAAACCTCTATGTGTGATTTCCTTAACCAATTTCTTATTAATTTCATTAATAGTATC
TGTTGATGCCAATTCAGATGGAATGTATCTAAAAGTAACGATACCCAATTGAGCTGGTG
TAACAACTTCCCAATCTTTTGCTTTACCCAAAAATGCTTCAACTTGTTCTGCTAACATG
ATACCATGATCGATTGCTTGTCTAAAAGCAGCAACACCGAAAACTTTAAAAGACAACCA
AACCTTCAAAGCTCTGAATCTTCTTGACAATTCGATACCACATTCACCGAAATTAATTT
CACCTTCAACGTTAGTTTCTGAATCCTTGATGTATTCTGGCATCATTCTAAAAGTCTTT
GACAAATATTGAGAGTTTCTGATCAAAACACAACCAACATCGTATGGTTGGAACAACCA
CTTATGTGGATCTAAAGTCAAAGAATCTGCTCTATGAATACCTTGCAACATAGCTGAAC
CCTTTTCAGACAAGATAGCTGGAGCACCATAAGAACCATCAGCATGCAACCAAACATCT
TCATCGTTACACAAATCTGCTAATTCGTTCAAAGAATCAACAGCACCACAATTTGTAGT
ACCAGCATTTGCAATAACACAGAATGGCTTTTTACCCTTAGTTCTATCTTCTTTAATTT
GTTTCTTCAAAGCTGAAACAGAGATTCTCAAATGTTCATCTGTTTCGATTCTACAGATT
TGATGATGTTTAAAACCTAAAACCTTCAATGCTCTATCAACTGAGAAATGTGTTTGATC
AGAGAAGTAAACAACAGCATTTTCGATATCGTTGTTCAACTTAGCCTGTCTTGCAACAG
TCAAAGCTGTCAAATTTGCCATTGAACCACCAGAAACAAATAAACCTTCAGCTGAATCT
GGAAAACCCAACATAGATTTCAACCAATTAATTGTAGTCAATTCGATTTGTTCAGCACC
TGCACCAGCAATCCATGCAGTTGGAAAAACATTAAAACCAGAAGCCAAGAAATCTGCAA
CAACACCAACGTAATTATTTGGACCTGGAACAAAAGCCAAGAAATGTGGATGATCAACA
TGTGTAATTTGATTAAAAACGTTTCTGTTCAAGAAATGCAACAATTCCTTTGGATCTGA
ACCATTTTCTGGGATAGATTCAGTCAACTTATTTCTCAAGATATCAGAATCGATTGTTT
CTGAAACTGGCTTAGACTTCAAATGGTTCATGTGATCGATGATCAAATCAACTGCTTGG
TAACCCAATTGTCTCATTTCTTCAGCTGACAATTGCAAATTTTCAGACATTGTTTTATA
TTTGTTGTAAAAAGTAGATAATTACTTCCTTGATGATCTGTAAAAAAGAGAAAAAGAAA
GCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATTAGAAAAGACCAAATATGTATTTCTTGCATT
GACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAAAC
TAAACCACCCCCTTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTTGTTGTCACAC
GATTCGGACAATTCTGTTTGAAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACTTTGCT
CTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCCTTTCCCGCCATTCCAGA
ACCTTCGATTGCTTGTTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTTGTGTGACGA
AATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTTCAGT
TTTGTTCTTTTTGCAAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCG
CTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAAGAATCCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTC
ACCAACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAA
ACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGAT
GACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACC
TTCTGCTCTCTCTGATTTGGAAAAAGCTGAAAAAAAAGGTTGAAACCAGTTCCCTGAAA
TTATTCCCCTACTTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATTCTGT
AAATCTATTTCTTAAACTTCTTAAATTCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTT
AAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAAACAAAATGGCTTCTAGT
TCTTCCGATGTCTTCGTTTTGGGTCTAGGTGTTGTTTTGGCTGCCTTGTATATCTTCAG
AGACCAATTATTCGCTGCTTCTAAGCCAAAGGTGGCTCCAGTTTCCACTACGAAGCCTG
CCAACGGTTCCGCTAACCCAAGAGACTTCATCGCCAAGATGAAACAAGGTAAGAAGAGA

【表５０－３】

（配列番号５０）

ATCGTAATCTTCTACGGTTCTCAAACTGGTACCGCTGAAGAATATGCTATTCGTTTGGC
TAAGGAAGCTAAGCAAAAGTTCGGTCTAGCCTCCTTGGTTTGTGATCCAGAAGAATACG
ATTTTGAAAAGTTGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTTCTTCGTCGTTGCTACC
TATGGTGAAGGTGAACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTGCAAAACTTGCAAGATGA
AAGCTTCGAATTCTCCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTCAGGTTTGAAGTACGTTGTTTTTG
GTCTGGGTAACAAGACCTACGAACATTACAACCTCATTGGGAGAACTGTTGACGCTCAA
TTGGCCAAGATGGGTGCTATCAGAATCGGTGAAAGAGGTGAAGGTGATGATGACAAGTC
CATGGAAGAAGACTACTTGGAATGGAAGGATGGTATGTGGGAAGCGTTTGCCACTGCTA
TGGGTGTTGAAGAAGGTCAAGGTGGTGACTCCGCTGATTTCGTCGTTTCCGAATTGGAA
TCTCACCCACCAGAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTTCTGCTAGAGCTTTAACCAAAAC
CAAGGGTATTCACGACGCTAAGAATCCTTTTGCTGCTCCAATTGCGGTTGCTAGAGAAT
TGTTCCAATCTGTTGTCGATAGAAACTGTGTCCACGTCGAATTCAACATTGAAGGCTCT
GGTATCACCTATCAACACGGTGACCACGTTGGTTTGTGGCCATTGAATCCAGATGTTGA
AGTCGAACGGTTGTTGTGTGTTTTAGGTTTAGCTGAAAAGAGAGATGCTGTCATCTCCA
TTGAATCCTTAGACCCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCCAGTCCCAACTACTTACGGT
GCTGTGTTGAGACACTACATTGACATCTCTGCTGTCGCCGGTAGACAAATCTTGGGTAC
TTTGTCCAAATTCGCTCCAACCCCAGAAGCTGAAGCTTTCTTGAGAAACTTGAACACTA
ACAAGGAAGAATACCACAACGTCGTCGCTAACGGTTGTTTGAAATTGGGTGAAATTTTG
CAAATCGCTACCGGTAACGACATTACTGTCCCACCAACTACTGCCAACACCACCAAATG
GCCAATTCCATTCGACATCATTGTTTCTGCCATCCCAAGATTGCAACCAAGATACTACT
CTATCTCTTCTTCCCCAAAAATTCATCCAAACACCATCCACGCTACCGTTGTTGTGCTC
AAATACGAAAACGTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGGTTTACGGTGTCGGTAG
TAACTTCTTGTTGAATTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACCAGTTCCATACATCACTC
AAAATGGCGAACAAAGAGTCGGTGTCCCGGAATACTTGATTGCTGGTCCACGTGGTTCT
TACAAGACTGAATCTTTCTACAAGGCTCCAATCCATGTTAGACGTTCTACTTTCCGTTT
GCCAACCAACCCAAAGTCTCCAGTCATCATGATTGGTCCAGGTACTGGTGTCGCCCCAT
TCAGAGGCTTCGTTCAAGAAAGAGTTGCCTTGGCCAGAAGATCCATCGAAAAGAACGGT
CCTGACTCTTTGGCTGACTGGGGTCGTATTTCCTTGTTCTACGGTTGTAGAAGATCCGA
CGAAGACTTCTTGTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCTGAGTTGAAGGGTAAGT
TCAAGTTGCACTGTGCTTTCTCCAGACAAAACTACAAGCCAGACGGTTCTAAGATTTAC
GTCCAAGATTTGATCTGGGAAGACAGAGAACACATTGCCGATGCCATCTTAAACGGTAA
GGGTTACGTCTACATCTGCGGTGAAGCTAAGTCCATGTCTAAACAAGTTGAAGAAGTTC
TAGCCAAGATCTTGGGCGAAGCCAAAGGTGGTTCCGGTCCAGTTGAAGGTGTTGCTGAA
GTCAAGTTACTGAAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGTCTGGTCTGAACAAAAGTT
AATTTCTGAAGAAGATTTGGAATGAATCGCGTGCATTCATCCGCTCTAACCGAAAAGGA
AGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTTATAGTTATGTTAGTAT
TAAGAACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCA
TGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGACGCTCGAAGATCGCGTC
CCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGT
CGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGCTGAGGCATTAATACCA
CTTTTCAATGAAACGGATATTGATATGCTAGTAAAAGGACGAGCTCAAGAGCGAAAATA
TAAGTAAAGAATTCGAGTGCACTTGTCTCCATGCAGCAAGATTTCATATGAGTCTTTTT
TATCTTTTTACTTTTTACATTACACGATATGCACTTTATGAAAATTTAACGAGGTTGGA
AGCCGGATAATCAACCAAAATCAGGCACGAAGGCACACTCGTATATGCATGTTGTTGAA
ACTCTGTTACGCTGAACTAACAATCACACATGTAGAGGTCACCGGGAAAAGTTGCGACC
CCATGGAAGGTCGATCTCTTCGTTTGGCTTTGCTTGGCTGGCGGCATTGCGCTTCTTCG
CTTATACCCGTCTCTTGACGCTCGAGCTCGTTCATTGAGATACCTTTATTCTTGCACAT
TTTCTGGCTTTTTTCGCTACTCGGGTACATGTAATCATGCACACAGAAGGTGCTGTAGG
GTGAAAGTTCCTTTGTGCTGTCGTTTGTTTTTAATGCCAAACTTTCCGGTGATCAATAA
CCACCTC

【０５４８】

【表５１－１】

（配列番号５１）

CGGCATGCAAACATCTACACAATTAGCAAGGGCAATCCATATTTTGTCTTTTCGCGCCC
TGGAAAGGCCTAAGTAATGTCGTAAACGCATTCTATCTGTACTTCAACTCTCCTCTGTG
CATTGGTTTGTGCAAATCACATTTTACGATACTGCCAGATATATGCAAAAAGAGAAAAC
CAAGGGACCAGAACAAAGCAAAATTACGATATTCTTCGAATTCCTTCGTGCTTGACTAA
GACAAAGGGATGGACGTAGCGATTTTTAGCGGGCCAAGAACTGGTTCCGAAAAAGCACA
GGTACACCGAACCCTCAGCTAAGGAGGGACAGCACCGATGCGGAAGGACAAACTTTCTT
TTTGCCTATCACAGTATCTTATCGAGCTAACTATTTTCGACACACATGAAAAAGCAGAA
ATATTAACGAAAAAGAAAAGAAAGACCATGTCATGTACGGGCAATCAGAATCTGTAACA
AGCGCCATTTTTTTTTCTGTATCGGGCCCTCCTTACTGCTCTCCTTCCGTGTAACGCGT
TATGAAATTAAGTCCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCT
ATACCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGT
TTTAAAACCTAAGAGTCACTTTAAAATTTGTATACACTTATTTTTTTTATAACTTATTT
AATAATAAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATC
TACCAACGGAATGCGTGCGATTGTTTTATATTTGTTGTAAAAAGTAGATAATTACTTCC
TTGATGATCTGTAAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATT
AGAAAAGACCAAATATGTATTTCTTGCATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGT
AAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAAACTAAACCACCCCCTTGGTTAGAAGAAAAGA
GTGTGTGAGAACAGGCTGTTGTTGTCACACGATTCGGACAATTCTGTTTGAAAGAGAGA
GAGTAACAGTACGATCGAACGAACTTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATG
TGGTACTAAACCCTTTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTTACAAAACCTGTG
AGCCGTCGCTAGGACCTTGTTGTGTGACGAAATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACA
GGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTTCAGTTTTGTTCTTTTTGCAAACAACAGTTTATT
CCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAA
GAATCCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTCACCAACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTC
TTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATG
GAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTAT
CTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTTGGAAAAAGCTG
AAAAAAAAGGTTGAAACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCCTACTTGACTAATAAGTATAT
AAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATTCTGTAAATCTATTTCTTAAACTTCTTAAATTCT
ACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTTAGTTTTAAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAA
CACACATAAACAAACAAAATGGGAGGTCCGATGAGCGGTTTCCATTCGGGGGAGGCGCT
GCTCGGTGACCTCGCCACCGGTCAGCTGACCAGGCTGTGCGAGGTGGCGGGGCTGACCG
AGGCCGACACGGCGGCCTACACGGGGGTGCTGATCGAAAGTCTGGGGACGTCGGCCGGA
CGGCCGTTGTCCCTGCCACCCCCGTCGCGGACCTTTCTCTCCGACGACCACACCCCCGT
GGAGTTCTCCCTGGCCTTCCTGCCGGGACGCGCACCGCACCTGCGGGTCCTGGTGGAAC
CGGGCTGCTCCAGCGGCGACGACCTGGCGGAAAACGGCCGGGCCGGTCTGCGGGCGGTC
CACACCATGGCGGACCGCTGGGGATTCTCCACCGAGCAACTCGACCGGCTGGAGGACCT
GTTCTTCCCCTCCTCCCCCGAGGGCCCGCTGGCCCTGTGGTGCGCCCTGGAGCTCCGCT
CCGGTGGGGTGCCGGGGGTGAAGGTCTACCTCAACCCCGCGGCGAATGGCGCCGACCGG
GCCGCCGAGACGGTACGCGAGGCGCTGGCCAGGCTGGGCCACCTGCAGGCGTTCGACGC
GCTGCCCCGGGCGGACGGCTTCCCGTTCCTCGCCCTGGACCTCGGCGACTGGGACGCCC
CGCGGGTGAAGATCTACCTCAAACACCTCGGCATGTCCGCCGCCGACGCGGGCTCCCTC
CCCCGGATGTCGCCCGCACCGAGCCGGGAGCAGCTGGAGGAGTTCTTCCGCACCGCCGG
TGACCTCCCGGCCCCGGGAGACCCGGGGCCCACCGAGGACACCGGCCGGCTCGCCGGGC
GCCCCGCCCTCACCTGCCACTCCTTCACGGAGACGGCGACCGGGCGGCCCAGCGGCTAC
ACCCTCCACGTGCCGGTCCGCGACTACGTCCGGCACGACGGCGAGGCACGGGACCGGGC
GGTGGCCGTGCTGCGCGAACATGACATGGACAGTGCGGCACTGGACCGGGCGCTGGCCG
CCGTGAGCCCCCGCCCGCTGAGTGACGGGGTGGGCCTGATCGCCTATCTGGCACTGGTC

【表５１－２】
（配列番号５１）
CACCAGCGCGGCCGGCCGACACGGGTGACCGTCTACGTCTCCTCCGAGGCGTACGAGGT
GCGGCCGCCCCCGCGAGACGGTCCCCACCCGCGACCGGGCGCGGGCACGGCTGCATCATC
ATCATCATCATTGAATCGCGTGCATTCATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGAC
AACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTTATAGTTATGTTAGTATTAAGAACGTTA
TTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCATGTAACATTAT
ACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGACGCTCGAAGATCGCGTCCCAATTCGCCC
TATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGA
AAACCCTGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGCTGAGGCATTAATACGACTCTCTCGAAA
TTTTTCTTAACGCGTCCTTGTACTGCGTCTAACGCTTTTGCCACTTGGATTTCTATTAT
AGGAAATAGTCTCACTTACTGGGCGACGAATTTTCGCGTTTTGATGAAGCACAGGAAGA
ATTTCTTTTTTTTTTGGCTTCTTCTGGTTCCGTTTTTTACGCGCACAAATCTAAAAAAA
GAAATAATTATAACCTAGTCTCGAAAATTTTCATCGATCCATTCGTTCCTTTTTTTCGA
TTTTTTCAGATCAAAATTCTTGTTTCTTTCTTTGTCTTAGTTTATATTAAAAGATATTT
TGATTTTACTCCTGAACTATTTATTCTTTCTAAGAAGGCCAGAACACTACAGCTGTTTT
AACCGACTACGAAGTTCTCCATTCTCGAACACTAGCCTTCATTTACCAAACAGGAACTA
GCGTATATCATTAGTCCTTATTCGAAAAGAGATTGGTAGATATTTATTGTAGTTTGTGA
GAAGGAGAAAATACTGTCATTGGACTGATAGTTAGAGGACATTAACCTCTCTTACGTTC
GCTCA

【０５４９】
【表５２－１】
（配列番号５２）
CGAGATCTTTGTGTTCGGTTACCCGGCTCAGATCCTAACTTCTTCTTTTGGTATGTTTA
TTCGTATAAGTTACTGTTGTCCACAGGCAATACTCTGCAGAAAATTAAAACGGCATTAA
TGCTAGGACAACCAGAATTGTTACTACTGTATGTGCGATAGTTGATAACTGCAACATTA
TGCCCGGTATATTCTCAAAAAACCCTATTACTGCATACGAAGAAATCGCAAGAGAAATC
TTTCGGTTTGGAAAAGCTCACTGTGAGGTTCCTTGGAGCCAATAGTAATACAGCACAAT
CCAAGGAAAAATCTGGCCTATATGCAAGGAAGGAGAGATAGTCAAAAGCATTCTTTCCC
CTAGAAGTTGGTGCATATATGGCATCGTTAAAACATATTACCCCCAAAATTTCTTCTCT
AAACGATGTGCTTGGCCTTTGTTTTGGTTTTTGATGTCGGTCGTTTGAGGCCCCTTGCG
GAAAATCGAGATCGCCGAATGGCACGCGAGGGAAGGGAAATAAGGTTTAAAGGCACTGA
AACAATAGGCAAGAAGTAGGCGAGAGCCGACATACGAGACTAAATTAAGTCCTCAGCGA
GCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCTATACCTGAGAAAGCAACCTGAC
CTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGTTTTAAAACCTAAGAGTCACTTT
AAAATTTGTATACACTTATTTTTTTTATAACTTATTTAATAATAAAAATCATAAATCAT
AAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATCTACCAACGGAATGCGTGCGATT
CATTTGTCATCGTCATCCTTGTAGTCCATTGCCTTCAAATGTTCCTTATTAAACTTTCT
CAAATCGTAAACCAAAGAGTTCAAGATATCCAATTCAACATGTTCCATAACAACGATCT
TGTACCAGTTGTTAGTTGGGTTATGAACTTCTGGAACTAAAAAGTACTTTTCAGCGATT
TCCTTATTAACATATTGTTCTTCAATTGTAACAATATTCATTGAATCTTCTTTGTAATA
TTTAATTCTCATATCGTTCAATTGCTTACACAACCATTTAGTTCTATTTCTCAACTTAT
TAATCTTTTCCATCCAACCGTATGGACCATAAGAAGCTAAAACCATCCAAATTGCAACA
GCATTTGAACCAGATCTTGAACCAGACAATGTAACATCCAAATTTTCGATGTAAGTTGC
TTCCTTTGTCAAAGTGTTATGGATCAAATTCTTTCTTGAAACGAAGATACCAGTACCGT
ATGGAGCTTGCAACATCTTATGACCATCTAATGTGATTGAAGAAACGTTCTTATTAGAG
AAATCAGTTTTACATTCCTTATTATCAATTGGATATATAAAACCACCAAATGCACCATC
AACATGAATTTTGTATTCCAAATTGTACTTATCGAAGATGTTAGCGTACAAATCTGGAT
CATCAACTGAACCAAACATTGTAGTACCCATGTTAGAGATAACGATGAAGTACTTTTTA
CCAATTTCTTTAGCTTCTTTAACAATTGAATCCAATGTATTTTCTTGAATTTTTCTTGA
ATAAAAATCAACTGGAACCTTAATAATATCGATGTTCAACAAATCTGAACCTTTGTATG
CAGAGTAATGTGTATCTGCTGAAGTGATGATAGCGATTTCTTCATGCTTAGCCTTTCTT

【表５２－２】

（配列番号５２）

TCTTTCTTGAAGTAGTTTCTGTAAACCCACATTGCTTGGATGTTAGCTTCTGTACCACC
TTGAGTAACGTAACCATCAAATTCTTCATCGTTACCGTTCAAAACATCGATTGCTAACA
ATTGGATTAATTCTCTTTCGATATCGAATGTACCACCGAACAAGATATCAGCCTTATCA
TAAGTATGACAACCGATATGGTTTGGGTTTTGAATAAAAGTTCTCAAGTATGGTGAATG
CTTAACGAAAGAATGATCATCATAGAAAACTGTATCATCCAACTTAGTACCTGGAATAC
CGATTGTCTTAGTGTTATCGTAGTTCAAAGTCTTTTCCAAAGATTCAGTAATCTTTTCA
TCCATTTCTTGTTGTGTGTACTTTCTCCAGAACTTCATTGTTTTATATTTGTTGTAAAA
AGTAGATAATTACTTCCTTGATGATCTGTAAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAAC
TTGAAAAACTACGAATTAGAAAAGACCAAATATGTATTTCTTGCATTGACCAATTTATG
CAAGTTTATATATATGTAAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAAACTAAACCACCCCC
TTGGTTAGAAGAAAAGAGTGTGTGAGAACAGGCTGTTGTTGTCACACGATTCGGACAAT
TCTGTTTGAAAGAGAGAGAGTAACAGTACGATCGAACGAACTTTGCTCTGGAGATCACA
GTGGGCATCATAGCATGTGGTACTAAACCCTTTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGC
TTGTTACAAAACCTGTGAGCCGTCGCTAGGACCTTGTTGTGTGACGAAATTGGAAGCTG
CAATCAATAGGAAGACAGGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTTCAGTTTTGTTCTTTTT
GCAAACAACAGTTTATTCCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTTAAGCTG
GCATCCAGAAAAAAAAAGAATCCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTCACCAACCATCAG
TTCATAGGTCCATTCTCTTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAA
CGGGCACAACCTCAATGGAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAA
TTGACCCACGCATGTATCTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTC
TGATTTGGAAAAAGCTGAAAAAAAAGGTTGAAACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCCTAC
TTGACTAATAAGTATATAAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATTCTGTAAATCTATTTCT
TAAACTTCTTAAATTCTACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTTAAAACACCAAGA
ACTTAGTTTCGAATAAACACACATAAACAAACAAAATGGCTTCTAGTTCTTCCGATGTC
TTCGTTTTGGGTCTAGGTGTTGTTTTGGCTGCCTTGTATATCTTCAGAGACCAATTATT
CGCTGCTTCTAAGCCAAAGGTGGCTCCAGTTTCCACTACGAAGCCTGCCAACGGTTCCG
CTAACCCAAGAGACTTCATCGCCAAGATGAAACAAGGTAAGAAGAGAATCGTAATCTTC
TACGGTTCTCAAACTGGTACCGCTGAAGAATATGCTATTCGTTTGGCTAAGGAAGCTAA
GCAAAAGTTCGGTCTAGCCTCCTTGGTTTGTGATCCAGAAGAATACGATTTTGAAAAGT
TGGACCAATTGCCAGAAGATTCTATTGCTTTCTTCGTCGTTGCTACCTATGGTGAAGGT
GAACCTACAGACAACGCTGTCCAATTGTTGCAAAACTTGCAAGATGAAAGCTTCGAATT
CTCCTCTGGTGAGAGAAAGTTGTCAGGTTTGAAGTACGTTGTTTTTGGTCTGGGTAACA
AGACCTACGAACATTACAACCTCATTGGGAGAACTGTTGACGCTCAATTGGCCAAGATG
GGTGCTATCAGAATCGGTGAAAGAGGTGAAGGTGATGATGACAAGTCCATGGAAGAAGA
CTACTTGGAATGGAAGGATGGTATGTGGGAAGCGTTTGCCACTGCTATGGGTGTTGAAG
AAGGTCAAGGTGGTGACTCCGCTGATTTCGTCGTTTCCGAATTGGAATCTCACCCACCA
GAAAAGGTTTACCAAGGTGAATTTTCTGCTAGAGCTTTAACCAAAACCAAGGGTATTCA
CGACGCTAAGAATCCTTTTGCTGCTCCAATTGCGGTTGCTAGAGAATTGTTCCAATCTG
TTGTCGATAGAAACTGTGTCCACGTCGAATTCAACATTGAAGGCTCTGGTATCACCTAT
CAACACGGTGACCACGTTGGTTTGTGGCCATTGAATCCAGATGTTGAAGTCGAACGGTT
GTTGTGTGTTTTAGGTTTAGCTGAAAAGAGAGATGCTGTCATCTCCATTGAATCCTTAG
ACCCGGCTTTGGCTAAGGTTCCATTCCCAGTCCCAACTACTTACGGTGCTGTGTTGAGA
CACTACATTGACATCTCTGCTGTCGCCGGTAGACAAATCTTGGGTACTTTGTCCAAATT
CGCTCCAACCCCAGAAGCTGAAGCTTTCTTGAGAAACTTGAACACTAACAAGGAAGAAT
ACCACAACGTCGTCGCTAACGGTTGTTTGAAATTGGGTGAAATTTTGCAAATCGCTACC
GGTAACGACATTACTGTCCCACCAACTACTGCCAACACCACCAAATGGCCAATTCCATT
CGACATCATTGTTTCTGCCATCCCAAGATTGCAACCAAGATACTACTCTATCTCTTCTT
CCCCAAAAATTCATCCAAACACCATCCACGCTACCGTTGTTGTGCTCAAATACGAAAAC
GTTCCAACCGAACCAATCCCAAGAAAGTGGGTTTACGGTGTCGGTAGTAACTTCTTGTT
GAATTTAAAGTACGCTGTTAACAAGGAACCAGTTCCATACATCACTCAAAATGGCGAAC
AAAGAGTCGGTGTCCCGGAATACTTGATTGCTGGTCCACGTGGTTCTTACAAGACTGAA

【表５２－３】

（配列番号５２）

TCTTTCTACAAGGCTCCAATCCATGTTAGACGTTCTACTTTCCGTTTGCCAACCAACCC
AAAGTCTCCAGTCATCATGATTGGTCCAGGTACTGGTGTCGCCCCATTCAGAGGCTTCG
TTCAAGAAAGAGTTGCCTTGGCCAGAAGATCCATCGAAAAGAACGGTCCTGACTCTTTG
GCTGACTGGGGTCGTATTTCCTTGTTCTACGGTTGTAGAAGATCCGACGAAGACTTCTT
GTACAAGGACGAATGGCCACAATACGAAGCTGAGTTGAAGGGTAAGTTCAAGTTGCACT
GTGCTTTCTCCAGACAAAACTACAAGCCAGACGGTTCTAAGATTTACGTCCAAGATTTG
ATCTGGGAAGACAGAGAACACATTGCCGATGCCATCTTAAACGGTAAGGGTTACGTCTA
CATCTGCGGTGAAGCTAAGTCCATGTCTAAACAAGTTGAAGAAGTTCTAGCCAAGATCT
TGGGCGAAGCCAAAGGTGGTTCCGGTCCAGTTGAAGGTGTTGCTGAAGTCAAGTTACTG
AAGGAACGGTCCAGATTGATGTTGGATGTCTGGTCTGAACAAAAGTTAATTTCTGAAGA
AGATTTGGAATGAATCGCGTGCATTCATCCGCTCTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACA
ACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTTATAGTTATGTTAGTATTAAGAACGTTAT
TTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTTCTGTACAGACGCGTGTACGCATGTAACATTATA
CTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGACGCTCGAAGATCGCGTCCCAATTCGCCCT
ATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAA
AACCCTGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGCTGAGGCATTAATACCACTTTTCAATGAA
ACGGATATTGATATGCTAGTAAAAGGACGAGCTCAAGAGCGAAAATATAAGTAAAGAAT
TCGAGTGCACTTGTCTCCATGCAGCAAGATTTCATATGAGTCTTTTTTATCTTTTTACT
TTTTACATTACACGATATGCACTTTATGAAAATTTAACGAGGTTGGAAGCCGGATAATC
AACCAAAATCAGGCACGAAGGCACACTCGTATATGCATGTTGTTGAAACTCTGTTACGC
TGAACTAACAATCACACATGTAGAGGTCACCGGGAAAAGTTGCGACCCCATGGAAGGTC
GATCTCTTCGTTTGGCTTTGCTTGGCTGGCGGCATTGCGCTTCTTCGCTTATACCCGTC
TCTTGACGCTCGAGCTCGTTCATTGAGATACCTTTATTCTTGCACATTTTCTGGCTTTT
TTCGCTACTCGGGTACATGTAATCATGCACACAGAAGGTGCTGTAGGGTGAAAGTTCCT
TTGTGCTGTCGTTTGTTTTTAATGCCAAACTTTCCGGTGATCAATAACCACCTC

【０５５０】

【表５３－１】

（配列番号５３）

CGGCATGCAAACATCTACACAATTAGCAAGGGCAATCCATATTTTGTCTTTTCGCGCCC
TGGAAAGGCCTAAGTAATGTCGTAAACGCATTCTATCTGTACTTCAACTCTCCTCTGTG
CATTGGTTTGTGCAAATCACATTTTACGATACTGCCAGATATATGCAAAAAGAGAAAAC
CAAGGGACCAGAACAAAGCAAAATTACGATATTCTTCGAATTCCTTCGTGCTTGACTAA
GACAAAGGGATGGACGTAGCGATTTTTAGCGGGCCAAGAACTGGTTCCGAAAAAGCACA
GGTACACCGAACCCTCAGCTAAGGAGGGACAGCACCGATGCGGAAGGACAAACTTTCTT
TTTGCCTATCACAGTATCTTATCGAGCTAACTATTTTCGACACACATGAAAAAGCAGAA
ATATTAACGAAAAAGAAAAGAAAGACCATGTCATGTACGGGCAATCAGAATCTGTAACA
AGCGCCATTTTTTTTTCTGTATCGGGCCCTCCTTACTGCTCTCCTTCCGTGTAACGCGT
TATGAAATTAAGTCCTCAGCGAGCTCGCATGGAATGCGTGCGATGAGCGACCTCATGCT
ATACCTGAGAAAGCAACCTGACCTACAGGAAAGAGTTACTCAAGAATAAGAATTTTCGT
TTTAAAACCTAAGAGTCACTTTAAAATTTGTATACACTTATTTTTTTTATAACTTATTT
AATAATAAAAATCATAAATCATAAGAAATTCGCTTATTTAGAAGTGTCAACAACGTATC
TACCAACGGAATGCGTGCGATTGTTTTATATTTGTTGTAAAAAGTAGATAATTACTTCC
TTGATGATCTGTAAAAAAGAGAAAAAGAAAGCATCTAAGAACTTGAAAAACTACGAATT
AGAAAAGACCAAATATGTATTTCTTGCATTGACCAATTTATGCAAGTTTATATATATGT
AAATGTAAGTTTCACGAGGTTCTACTAAACTAAACCACCCCCTTGGTTAGAAGAAAAGA
GTGTGTGAGAACAGGCTGTTGTTGTCACACGATTCGGACAATTCTGTTTGAAAGAGAGA
GAGTAACAGTACGATCGAACGAACTTTGCTCTGGAGATCACAGTGGGCATCATAGCATG
TGGTACTAAACCCTTTCCCGCCATTCCAGAACCTTCGATTGCTTGTTACAAAACCTGTG
AGCCGTCGCTAGGACCTTGTTGTGTGACGAAATTGGAAGCTGCAATCAATAGGAAGACA
GGAAGTCGAGCGTGTCTGGGTTTTTTCAGTTTTGTTCTTTTTGCAAACAACAGTTTATT
CCTGGCATCCACTAAATATAATGGAGCCCGCTTTTTAAGCTGGCATCCAGAAAAAAAAA

【表５３－２】

（配列番号５３）

GAATCCCAGCACCAAAATATTGTTTTCTTCACCAACCATCAGTTCATAGGTCCATTCTC
TTAGCGCAACTACAGAGAACAGGGGCACAAACAGGCAAAAAACGGGCACAACCTCAATG
GAGTGATGCAACCTGCCTGGAGTAAATGATGACACAAGGCAATTGACCCACGCATGTAT
CTATCTCATTTTCTTACACCTTCTATTACCTTCTGCTCTCTCTGATTTGGAAAAAGCTG
AAAAAAAAGGTTGAAACCAGTTCCCTGAAATTATTCCCCTACTTGACTAATAAGTATAT
AAAGACGGTAGGTATTGATTGTAATTCTGTAAATCTATTTCTTAAACTTCTTAAATTCT
ACTTTTATAGTTAGTCTTTTTTTTAGTTTTAAAACACCAAGAACTTAGTTTCGAATAAA
CACACATAAACAAACAAAATGTCCATCGGTGCTGAAATTGACTCTTTGGTTCCAGCTCC
ACCAGGTTTGAACGGTACCGCTGCTGGTTACCCAGCCAAGACTCAAAAGGAATTGTCTA
ACGGCGATTTCGATGCTCACGATGGTCTGTCCTTGGCTCAATTGACTCCATACGATGTT
TTAACCGCTGCTTTGCCATTGCCAGCGCCAGCTTCTAGTACTGGTTTCTGGTGGAGAGA
AACTGGTCCAGTTATGTCTAAGCTCTTGGCTAAAGCCAACTACCCATTGTACACCCATT
ACAAGTATTTAATGTTGTACCACACTCACATTTTACCTTTGTTAGGTCCAAGACCACCT
TTGGAAAATTCTACCCACCCATCTCCATCAAATGCTCCTTGGAGATCCTTCTTGACCGA
TGACTTCACCCCATTAGAACCATCTTGGAACGTTAACGGTAACTCCGAAGCACAATCCA
CTATCAGATTGGGTATTGAACCAATTGGTTTCGAAGCCGGTGCTGCTGCCGACCCATTC
AACCAAGCTGCCGTCACCCAATTCATGCACTCCTACGAAGCTACTGAAGTTGGTGCCAC
TCTAACTTTGTTCGAACACTTCAGAAACGACATGTTCGTCGGTCCAGAGACTTACGCTG
CCTTGAGAGCTAAGATTCCTGAAGGTGAGCACACCACTCAATCTTTCTTGGCTTTCGAC
TTGGACGCCGGTCGTGTCACTACCAAGGCTTACTTCTTCCCAATCTTGATGTCTTTGAA
GACCGGTCAATCTACGACCAAAGTTGTTTCCGATTCTATCTTGCACCTAGCTTTGAAGT
CTGAAGTTTGGGGTGTCCAAACCATTGCCGCTATGTCGGTCATGGAAGCTTGGATCGGT
TCTTACGGTGGTGCTGCTAAGACCGAAATGATCTCCGTTGACTGTGTCAACGAAGCTGA
CTCCAGAATCAAGATCTACGTTAGAATGCCACACACTAGCTTGAGAAAGGTCAAAGAAG
CTTATTGTTTGGGTGGCCGTTTGACTGACGAAAACACCAAGGAAGGTTTGAAATTGTTG
GATGAATTGTGGAGAACTGTTTTCGGTATCGATGACGAAGATGCTGAATTACCACAAAA
CTCTCACAGAACTGCTGGTACTATTTTTAACTTTGAACTAAGACCAGGTAAGTGGTTCC
CAGAACCAAAGGTCTACTTGCCAGTCAGACACTACTGTGAATCCGACATGCAAATTGCC
TCCAGATTACAAACTTTCTTTGGTCGTTTGGGTTGGCACAACATGGAAAAGGACTACTG
CAAGCATTTGGAAGACTTATTCCCTCACCACCCATTGTCCTCCTCTACCGGTACCCACA
CTTTCTTGTCTTTTTCTTACAAGAAGCAAAAGGGTGTTTACATGACCATGTACTACAAC
TTGAGAGTTTATTCTACACACCACCATCATCATCATTGAATCGCGTGCATTCATCCGCT
CTAACCGAAAAGGAAGGAGTTAGACAACCTGAAGTCTAGGTCCCTATTTATTTTTTTAT
AGTTATGTTAGTATTAAGAACGTTATTTATATTTCAAATTTTTCTTTTTTTTCTGTACA
GACGCGTGTACGCATGTAACATTATACTGAAAACCTTGCTTGAGAAGGTTTTGGGACGC
TCGAAGATCGCGTCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCG
TCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCCTGCAGGACTAGTGCTG
AGGCATTAATACGACTCTCTCGAAATTTTTCTTAACGCGTCCTTGTACTGCGTCTAACG
CTTTTGCCACTTGGATTTCTATTATAGGAAATAGTCTCACTTACTGGGCGACGAATTTT
CGCGTTTTGATGAAGCACAGGAAGAATTTCTTTTTTTTTTGGCTTCTTCTGGTTCCGTT
TTTTACGCGCACAAATCTAAAAAAAGAAATAATTATAACCTAGTCTCGAAAATTTTCAT
CGATCCATTCGTTCCTTTTTTTCGATTTTTTCAGATCAAAATTCTTGTTTCTTTCTTTG
TCTTAGTTTATATTAAAAGATATTTTGATTTTACTCCTGAACTATTTATTCTTTCTAAG
AAGGCCAGAACACTACAGCTGTTTTAACCGACTACGAAGTTCTCCATTCTCGAACACTA
GCCTTCATTTACCAAACAGGAACTAGCGTATATCATTAGTCCTTATTCGAAAAGAGATT
GGTAGATATTTATTGTAGTTTGTGAGAAGGAGAAAATACTGTCATTGGACTGATAGTTA
GAGGACATTAACCTCTCTTACGTTCGCTCA

【０５５１】

【表５４－１】

（配列番号５４）

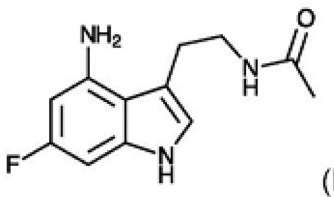
ATCCGGATATAGTTCCTCCTTTCAGCAAAAAACCCCTCAAGACCCGTTTAGAGGCCCCA
AGGGGTTATGCTAGTTATTGCTCAGCGGTGGCAGCAGCCAACTCAGCTTCCTTTCGGGC
TTTGTTAGCAGCCGGATCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCGAGTGCGGCCGCAAGCT
TGTCGACGGAGCTCGAATTCGGATCCGAATTAATTCCGATATCCATGGCCATCGCCGGC
TGGGCAGCGAGGAGCAGCAGACCAGCAGCAGCGGTCGGCAGCAGGTATTTCATATGTAT
ATCTCCTTCTTAAAGTTAAACAAAATTATTTCTAGAGGGGAATTGTTATCCGCTCACAA
TTCCCCTATAGTGAGTCGTATTAATTTCGCGGGATCGAGATCTCGATCCTCTACGCCGG
ACGCATCGTGGCCGGCATCACCGGCGCCACAGGTGCGGTTGCTGGCGCCTATATCGCCG
ACATCACCGATGGGGAAGATCGGGCTCGCCACTTCGGGCTCATGAGCGCTTGTTTCGGC
GTGGGTATGGTGGCAGGCCCCGTGGCCGGGGGACTGTTGGGCGCCATCTCCTTGCATGC
ACCATTCCTTGCGGCGGCGGTGCTCAACGGCCTCAACCTACTACTGGGCTGCTTCCTAA
TGCAGGAGTCGCATAAGGGAGAGCGTCGAGATCCCGGACACCATCGAATGGCGCAAAAC
CTTTCGCGGTATGGCATGATAGCGCCCGGAAGAGAGTCAATTCAGGGTGGTGAATGTGA
AACCAGTAACGTTATACGATGTCGCAGAGTATGCCGGTGTCTCTTATCAGACCGTTTCC
CGCGTGGTGAACCAGGCCAGCCACGTTTCTGCGAAAACGCGGGAAAAAGTGGAAGCGGC
GATGGCGGAGCTGAATTACATTCCCAACCGCGTGGCACAACAACTGGCGGGCAAACAGT
CGTTGCTGATTGGCGTTGCCACCTCCAGTCTGGCCCTGCACGCGCCGTCGCAAATTGTC
GCGGCGATTAAATCTCGCGCCGATCAACTGGGTGCCAGCGTGGTGGTGTCGATGGTAGA
ACGAAGCGGCGTCGAAGCCTGTAAAGCGGCGGTGCACAATCTTCTCGCGCAACGCGTCA
GTGGGCTGATCATTAACTATCCGCTGGATGACCAGGATGCCATTGCTGTGGAAGCTGCC
TGCACTAATGTTCCGGCGTTATTTCTTGATGTCTCTGACCAGACACCCATCAACAGTAT
TATTTTCTCCCATGAAGACGGTACGCGACTGGGCGTGGAGCATCTGGTCGCATTGGGTC
ACCAGCAAATCGCGCTGTTAGCGGGCCCATTAAGTTCTGTCTCGGCGCGTCTGCGTCTG
GCTGGCTGGCATAAATATCTCACTCGCAATCAAATTCAGCCGATAGCGGAACGGGAAGG
CGACTGGAGTGCCATGTCCGGTTTTCAACAAACCATGCAAATGCTGAATGAGGGCATCG
TTCCCACTGCGATGCTGGTTGCCAACGATCAGATGGCGCTGGGCGCAATGCGCGCCATT
ACCGAGTCCGGGCTGCGCGTTGGTGCGGATATCTCGGTAGTGGGATACGACGATACCGA
AGACAGCTCATGTTATATCCCGCCGTTAACCACCATCAAACAGGATTTTCGCCTGCTGG
GGCAAACCAGCGTGGACCGCTTGCTGCAACTCTCTCAGGGCCAGGCGGTGAAGGGCAAT
CAGCTGTTGCCCGTCTCACTGGTGAAAAGAAAAACCACCCTGGCGCCCAATACGCAAAC
CGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGAC
TGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTAAGTTAGCTCACTCATTAGGCACC
GGGATCTCGACCGATGCCCTTGAGAGCCTTCAACCCAGTCAGCTCCTTCCGGTGGGCGC
GGGGCATGACTATCGTCGCCGCACTTATGACTGTCTTCTTTATCATGCAACTCGTAGGA
CAGGTGCCGGCAGCGCTCTGGGTCATTTTCGGCGAGGACCGCTTTCGCTGGAGCGCGAC
GATGATCGGCCTGTCGCTTGCGGTATTCGGAATCTTGCACGCCCTCGCTCAAGCCTTCG
TCACTGGTCCCGCCACCAAACGTTTCGGCGAGAAGCAGGCCATTATCGCCGGCATGGCG
GCCCCACGGGTGCGCATGATCGTGCTCCTGTCGTTGAGGACCCGGCTAGGCTGGCGGGG
TTGCCTTACTGGTTAGCAGAATGAATCACCGATACGCGAGCGAACGTGAAGCGACTGCT
GCTGCAAAACGTCTGCGACCTGAGCAACAACATGAATGGTCTTCGGTTTCCGTGTTTCG
TAAAGTCTGGAAACGCGGAAGTCAGCGCCCTGCACCATTATGTTCCGGATCTGCATCGC
AGGATGCTGCTGGCTACCCTGTGGAACACCTACATCTGTATTAACGAAGCGCTGGCATT
GACCCTGAGTGATTTTTCTCTGGTCCCGCCGCATCCATACCGCCAGTTGTTTACCCTCA
CAACGTTCCAGTAACCGGGCATGTTCATCATCAGTAACCCGTATCGTGAGCATCCTCTC
TCGTTTCATCGGTATCATTACCCCCATGAACAGAAATCCCCCTTACACGGAGGCATCAG
TGACCAAACAGGAAAAAACCGCCCTTAACATGGCCCGCTTTATCAGAAGCCAGACATTA
ACGCTTCTGGAGAAACTCAACGAGCTGGACGCGGATGAACAGGCAGACATCTGTGAATC
GCTTCACGACCACGCTGATGAGCTTTACCGCAGCTGCCTCGCGCGTTTCGGTGATGACG
GTGAAAACCTCTGACACATGCAGCTCCCGGAGACGGTCACAGCTTGTCTGTAAGCGGAT
GCCGGGAGCAGACAAGCCCGTCAGGGCGCGTCAGCGGGTGTTGGCGGGTGTCGGGGCGC
AGCCATGACCCAGTCACGTAGCGATAGCGGAGTGTATACTGGCTTAACTATGCGGCATC

【表５４－２】
（配列番号５４）
AGAGCAGATTGTACTGAGAGTGCACCATATATGCGGTGTGAAATACCGCACAGATGCGT
AAGGAGAAAATACCGCATCAGGCGCTCTTCCGCTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCT
CGGTCGTTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTCAAAGGCGGTAATACGGTTATCC
ACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAAGGCCAG
GAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGCCCCCCTGACGAGC
ATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATAC
CAGGCGTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCTTAC
CGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACGCT
GTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCC
CCCGTTCAGCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGT
AAGACACGACTTATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGT
ATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGG
ACAGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAG
CTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTGTTTGCAAGCAGC
AGATTACGCGCAGAAAAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCT
GACGCTCAGTGGAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGGTCATGAACAATAAAACTGT
CTGCTTACATAAACAGTAATACAAGGGGTGTTATGAGCCATATTCAACGGGAAACGTCT
TGCTCTAGGCCGCGATTAAATTCCAACATGGATGCTGATTTATATGGGTATAAATGGGC
TCGCGATAATGTCGGGCAATCAGGTGCGACAATCTATCGATTGTATGGGAAGCCCGATG
CGCCAGAGTTGTTTCTGAAACATGGCAAAGGTAGCGTTGCCAATGATGTTACAGATGAG
ATGGTCAGACTAAACTGGCTGACGGAATTTATGCCTCTTCCGACCATCAAGCATTTTAT
CCGTACTCCTGATGATGCATGGTTACTCACCACTGCGATCCCCGGGAAAACAGCATTCC
AGGTATTAGAAGAATATCCTGATTCAGGTGAAAATATTGTTGATGCGCTGGCAGTGTTC
CTGCGCCGGTTGCATTCGATTCCTGTTTGTAATTGTCCTTTTAACAGCGATCGCGTATT
TCGTCTCGCTCAGGCGCAATCACGAATGAATAACGGTTTGGTTGATGCGAGTGATTTTG
ATGACGAGCGTAATGGCTGGCCTGTTGAACAAGTCTGGAAAGAAATGCATAAACTTTTG
CCATTCTCACCGGATTCAGTCGTCACTCATGGTGATTTCTCACTTGATAACCTTATTTT
TGACGAGGGGAAATTAATAGGTTGTATTGATGTTGGACGAGTCGGAATCGCAGACCGAT
ACCAGGATCTTGCCATCCTATGGAACTGCCTCGGTGAGTTTTCTCCTTCATTACAGAAA
CGGCTTTTTCAAAAATATGGTATTGATAATCCTGATATGAATAAATTGCAGTTTCATTT
GATGCTCGATGAGTTTTTCTAAGAATTAATTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATT
TAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGAAAT
TGTAAACGTTAATATTTTGTTAAAATTCGCGTTAAATTTTTGTTAAATCAGCTCATTTT
TTAACCAATAGGCCGAAATCGGCAAAATCCCTTATAAATCAAAAGAATAGACCGAGATA
GGGTTGAGTGTTGTTCCAGTTTGGAACAAGAGTCCACTATTAAAGAACGTGGACTCCAA
CGTCAAAGGGCGAAAAACCGTCTATCAGGGCGATGGCCCACTACGTGAACCATCACCCT
AATCAAGTTTTTTGGGGTCGAGGTGCCGTAAAGCACTAAATCGGAACCCTAAAGGGAGC
CCCCGATTTAGAGCTTGACGGGGAAAGCCGGCGAACGTGGCGAGAAAGGAAGGGAAGAA
AGCGAAAGGAGCGGGCGCTAGGGCGCTGGCAAGTGTAGCGGTCACGCTGCGCGTAACCA
CCACACCCGCCGCGCTTAATGCGCCGCTACAGGGCGCGTCCCATTCGCCA

【実施例】
【０５５２】
実施例１－第一多置換シロシビン誘導体の生合成
大腸菌株Ｅ１は以下のように構築された。プラスミドクローニングには、抗生物質マーカー次第で、Ｔｏｐ１０またはＸＬ１－ｂｌｕｅ株が使用された。培養には標準のＬＢ培地が使用された。遺伝子発現および食餌実験に使用された親宿主株はＢＬ２１（ＤＥ３）であった。まず、インフレームＨＩＳタグ（配列番号４６）ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９遺伝子（配列番号１）をｐＥＴ２８（＋）（配列番号３６）のＮｄｅｌ／Ｘｈｏｌ部位に挿入することにより、プラスミドｐＥＴ２８（＋）－ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９－ＨＩＳが作製された。第二工程として、インフレームＨＩＳタグ（配列番号４６）ＢａＴＤＣ遺伝子（配列番号３）をｐＣＤＭ４のＮｄｅｌ／Ｘｈｏｌ部位に挿入することにより、プラスミド

ｐＣＤＭ４（配列番号３５）からプラスミドｐＣＤＭ４－ＢａＴＤＣ－ＨＩＳが作製された。最後に、インフレームＨＩＳタグ（配列番号４６）ＰｓｍＦ遺伝子（配列番号９）をｐＥＴ２３ａ（＋）のＮｄｅｌ１／Ｘｈｏ１部位に挿入することにより、プラスミドｐＥＴ２３ａ（＋）（配列番号３７）からプラスミドｐＥＴ２３ａ（＋）－ＰｓｍＦ－ＨＩＳが作製された。標的プラスミドｐＥＴ２８（＋）－ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９－ＨＩＳ、ｐＣＤＭ４－ＢａＴＤＣ－ＨＩＳ、およびｐＥＴ２３ａ（＋）－ＰｓｍＦ－ＨＩＳは、以下のようにしてＢＬ２１（ＤＥ３）細胞に形質転換された。すなわち、ｐＣＤＭ４－ＢａＴＤＣ－ＨＩＳがまずＢＬ２１（ＤＥ３）に形質転換され、ストレプトマイシンを使用して選択された形質転換体がｐＥＴ２８（＋）－ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９－ＨＩＳおよびｐＥＴ２３ａ（＋）－ＰｓｍＦ－ＨＩＳと一緒に形質転換された。最終的な大腸菌株（Ｅｃ－１）は、ストレプトマイシン、アンピシリン、およびカナマイシンで選択された。改変大腸菌のスケールアップ培養が以下のように行われた。すなわち、種培養物がＡＭＭ培地（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｓｃｉ Ｒｅｐ．５：１１３０１）で終夜培養された。次に、終夜培養物は、０．５％（ｗ／ｖ）のセリン、１ＭのＩＰＴＧ、５０ｕｇ／Ｌのストレプトマイシン、アンピシリン、およびカナマイシン、並びにＥｃ－１による変換用の１００ｍｇ／Ｌインドール原料（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミン；ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）を更に含有する５００ｍＬのＡＭＭ培地を各々含む２つのフラスコに分けられた。培養物は２４時間培養された。次に、培養物は、培養内容物を除去するため、遠心分離（１０，０００ｇＸ５分）され、分泌された誘導体を含む培養液は合わされ、更なる処理までマイナス８０℃で保存された。１．０Ｌの培養液に、ｐＨが約７になるまで１０ＭのＮａＯＨ液が添加された。次に、培養物は酢酸エチル（４ｘ６００ｍｌ）で抽出された。有機層は合わされ、Na_2SO_4上で乾燥され、その後、減圧下で濃縮された。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ（ジクロロメタン中、１％から２％のメタノール）で精製すると、淡い黄色の固体として化合物が得られた（７ｍｇ）。精製後、純度の評価、全体量の推定、および分子構造の確認のため、高分解能ＭＳ（ＨＲＭＳ）、^{1}Ｈ ＮＭＲ、および選択的^{13}Ｃ ＮＭＲが行われた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝１．９４（ｓ，３Ｈ）、３．００（ｍ，２Ｈ）、３．３８（ｍ，２Ｈ）、６．１０（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．８４（ｓ，１Ｈ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝２１．０，２９．２，４１．９，８７．１（ｄ，$J_{C,F}$＝２６．１Ｈｚ）、９２．６（ｄ，$J_{C,F}$＝２７．８Ｈｚ）、１１１．６,１１２．４，１２０．７，１３８．０（ｄ，$J_{C,F}$＝１５．０Ｈｚ）、１４１．７（ｄ，$J_{C,F}$＝１３．２Ｈｚ）、１６０．７（ｄ，$J_{C,F}$＝２３２．５Ｈｚ）、１７２．１。$C_{12}H_{14}FN_3O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３６．１１９４に関して計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３６．１１８９。純度は９５％（ｗ／ｗ）であると決定された。斯かるデータは、本明細書記載の以下の式（ＩＸ）：

【化２２１】



(IX)

に対応する化学構造であることが確認されたことに注目されたい。

【０５５３】

（シロシビン誘導体の治療における細胞生存性の評価）

競合結合アッセイに適したリガンド濃度を達成するため、ＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅアッセイがまず実施された。ＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅアッセイはテトラゾリウム塩形成に基づいて細胞の代謝活性を測定するものであり、一般的な細胞生存性アッセイの好ましい方法である（Ｔｅｒｒａｓｓｏ ｅｔ ａｌ．，２０１７，Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｔｏｘ

ｉｃｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ８３： ７２）。斯かるアッセイは、細胞培養への顕著な毒作用を事前に選別するための一環として、対照リガンド（例えば、シロシビン、サイロシン、ＤＭＴ）および新規な誘導体の両方を用いて、１ｍＭの濃度まで行われた。毒性の一般的マーカーとして、既知の細胞毒（Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００， Ｐｙｒｇｉｏｔａｋｉｓ Ｇ． ｅｔ ａｌ．， ２００９， Ａｎｎ． Ｂｉｏｍｅｄ． Ｅｎｇ． ３７： １４６４－１４７３）が含められた。ＨｅｐＧ２細胞株などの簡単なインビトロシステム内での、薬剤誘発による細胞の健康の変化が、最初の選別方法として製薬産業で一般的に採用されている（Ｗｅａｖｅｒ ｅｔ ａｌ．， ２０１７， Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ Ｔｏｘｉｃｏｌ １３： ７６７）。ＨｅｐＧ２は、薬剤代謝および肝毒性研究で最も一般的に使用されるヒトの肝細胞癌である（Ｄｏｎａｔｏ ｅｔ ａｌ．， ２０１５， Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １２５０： ７７）。ＨｅｐＧ２細胞は、製造元の規約による標準手順を用いて培養された（ＡＴＣＣ， ＨＢ－８０６５）。簡単に述べると、細胞は、１０％ウシ胎児血清を補充したイーグル最小必須培地で培養され、５％CO_2の存在下、３７℃で培養された。細胞株と種々の化合物との関係を試験するため、細胞は清浄な９６ウェル培養皿に播種された（ウェル当たり２０，０００細胞）。細胞が付着し、２４時間成長した後、化合物が１μＭ、１０μＭ、１００μＭ、および１ｍＭで添加された。メタノールが、濃度０．００１、０．０１、０．１、および１％で賦形剤として用いられた。毒性の陽性対照として使用されたＴｒｉｔｏｎＸの濃度は、０．０００１、０．００１、０．０１、０．１、および１％であった。細胞は、製造元の規約に従ってＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅアッセイで細胞生存性にアクセスする前に、４８時間、化合物と一緒に培養された。ＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅ試薬が細胞に添加され、読み取り前に１時間培養された。ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ ｉＤ３プレートリーダー上で、６００ｎｍを参照として、５７０ｎｍで吸光度読み取りが行われた。無処理の細胞には１００％の生存性が割り当てられた。棒グラフは平均値＋／－ＳＤ，ｎ＝３を示している。有意性は、二元配置分散分析、その後のダネット多重比較試験によって決定され、***（Ｐ＜０．０００１）、**（Ｐ＜０．０１）、*（Ｐ＜０．０５）によって示されている。化学式（ＩＸ）の誘導体用に取得されたデータは、図１５ＡのＸ軸で「ＩＸ」と表示されている。

【０５５４】

（放射性リガンド受容体結合アッセイ）

薬剤結合評価は、全ての薬剤標的相互作用の性格付けにおける必須な工程である（Ｆａｎｇ ２０１２， Ｅｘｐ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ ７：９６９）。薬剤の標的への結合親和性は、従来から、インビボ効果の許容可能な代替方法と考えられている（Ｎｕｎｅｚ ｅｔ ａｌ．，２０１２， Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ Ｔｏｄａｙ １７: １０）。競合アッセイは、置換結合アッセイまたは調節結合アッセイとも呼ばれており、標的受容体におけるリガンドの活性を測定する一般的方法である（Ｆｌａｎａｇａｎ ２０１６， Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １３２： １９１）。斯かるアッセイにおいて、作用薬または拮抗薬として機能する放射性リガンドが、特定の受容体に割り当てられる。Ｇ蛋白質共役受容体５－HT_{2A}の場合、［^{3}Ｈ］ケタンセリンは、５－HT_{2A}受容体における新規薬剤候補の競合活性を評価する競合アッセイにおいて一般的に使用される拮抗薬である（Ｍａｇｕｉｒｅ ｅｔ ａｌ．， ２０１２， Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ８９７： ３１）。従って、５－HT_{2A}受容体における新規のシロシビン誘導体の活性を評価するのに、［^{3}Ｈ］ケタンセリンを用いる競合アッセイが、以下のように用いられる。すなわち、ＳＰＡビーズ（ＲＰＮＱ００１０）、［^{3}Ｈ］ケタンセリン（ＮＥＴ１２３３０２５ＵＣ）、５－HT_{2A}を有する膜（ＥＳ－３１３－Ｍ４００ＵＡ）、およびｉｓｏｐｌａｔｅ９６マイクロプレート（６００５０４０）の全てが、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒから購入された。放射性リガンドアッセイは、シンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）を用いて行われた。飽和結合アッセイのため、結合緩衝液（５ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７、４、４ｍＭの$CaCl_2$、１ｍＭのアスコルビン酸、１０ｍＭのパルギリンＨＣｌ）中で１時間、室温で、チューブローテーターを用いて、５－Ｈ

T_{2A}受容体を含む１０ｕｇの膜混合物を１ｍｇのＳＰＡビーズに事前に結合させた。上記事前結合後、ビーズおよび膜は、［^{3}Ｈ］ケタンセリンの増加量（０．１５２５ｎＭから５ｎＭ）を用いて、ｉｓｏｐｌａｔｅ９６マイクロプレート中で等分され、振盪しながら室温の暗室で２時間培養された。培養後、当該試料の読み取りは、ＭｉｃｒｏＢｅｔａ２ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｃｏｕｎｔｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）上で行われた。非特異的結合の決定が、２０ｍＭのスピペロン（Ｓ７３９５－２５０ＭＧ、Ｓｉｇｍａ）の存在下で行われた。ケタンセリンの平衡結合定数（K_{d}）が、ＧｒａｐｈＰａｄ ＰＲＩＳＭソフトウェア（バージョン９．２．０）の「ワンサイト飽和結合分析」法を用いて、飽和結合曲線から決定された。競合結合アッセイが、飽和結合アッセイと同様に、（１ｎＭに）固定された［^{3}Ｈ］ケタンセリンおよび様々な濃度のトリプトファン（３ｎＭから１ｍＭ）、サイロシン（３０ｐＭから１０ｍＭ）、またはラベルなしの試験化合物（３ｎＭから１ｍＭ）を用いて行われた。K_{i}値が、ＧｒａｐｈＰａｄ ＰＲＩＳＭソフトウェアの競合結合分析を用いて、競合置換データから得られた。トリプトファンは５－HT_{2A}受容体での活性を全く有しないので、それが陰性対照として含まれた。対照的に、サイロシンは５－HT_{2A}受容体における結合活性が確立されている（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，２０２０，Ｃｅｌｌ １８２：１５７４）ので、それが陽性対照として用いられた。図１５Ｂは、５－HT_{2A}受容体における［^{3}Ｈ］ケタンセリンの飽和結合曲線を示す。パネルＡは、５－HT_{2A}受容体を有する膜に対する［^{3}Ｈ］ケタンセリンの特異的飽和リガンド結合を示しており、（パネルＢ）に示される非特異的結合値を差し引くことにより得られたものである。カウント毎分（ｃｐｍ）における特異的結合は、全体の結合から非特異的結合を差し引くことにより計算されたものである。特異的結合（ｐｍｏｌ／ｍｇ）は、アッセイの蛋白質のｍｇ当たりに結合した［^{3}Ｈ］ケタンセリンのｐｍｏｌから計算されたものである。K_{d}は、データをＰＲＩＳＭソフトウェア（バージョン９．２．０）のワンサイト結合モデルに当てはめることにより計算されたものである。図１５Ｃ（パネルＡ）は、陽性対照（結合）として、サイロシンの競合結合曲線を示している。（パネルＢ）は、陰性対照（非結合）として、トリプトファンの競合結合曲線を示している。図１５Ｄは、式（ＩＸ）（図面で「ＩＸ」と示されている）の化合物の競合結合曲線である。特に、特異的結合は約５０％しか示されていない（明瞭さを期するため、再フォーマットしたｙ軸でデータを再プロットしたパネルＢを参照）ので、［^{3}Ｈ］ケタンセリンによって占められた５－HT_{2A}受容体に対する化合物の競合は、完全ではないように見える。ケタンセリンは、５－HT_{2A}受容体の別の部位に加えて、作用薬（例えば、セロトニン）によって通常占められるプライマリーサイトにも結合することが知られている（Ｓｌｅｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．，１９９６，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ５１：７１）。従って、化合物（ＩＸ）による不完全競合は、この誘導体が、ケタンセリンが結合する全部位のうちの特定のサブセット（すなわち、一部）において競合するものであることを意味している。

【０５５５】

（５－HT_{1A}での活性を評価するのに使用される細胞株および対照リガンド）

ＣＨＯ－Ｋ１／$G_{\alpha 15}$（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ，Ｍ００２５７）（－５－HT_{1A}）およびＣＨＯ－Ｋ１／５－HT_{1A}／$G_{\alpha 15}$（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ，Ｍ００３３０）（＋５－HT_{1A}）細胞株が使用された。簡単に述べると、ＣＨＯ－Ｋ１／$G_{\alpha 15}$は、無差別G_{q}蛋白質である$G_{\alpha 15}$を構成的に発現する対照細胞である。この対照細胞株は、５－HT_{2A}受容体をコード化する任意の導入遺伝子を欠如しているが、フォルスコリンには応答するものであり、従って、フォルスコリンに対するｃＡＭＰ応答は、５－HT_{1A}作用薬が存在するか否かに拘わらず同一であるはずである。反対に、ＣＨＯ－Ｋ１／５－HT_{1A}／$G_{\alpha 15}$細胞は、ＣＨＯ－Ｋ１宿主背景において、５－HT_{1A}受容体を安定的に発現する。特に、$G_{\alpha 15}$は、対照と５－HT_{1A}細胞株の両方に存在する、カルシウム流動応答を誘発することが知られた無差別Ｇ蛋白質である。＋５－HT_{1A}において、理論的にｃＡＭＰ反応を低下させる可能性のある$G_{ai/o}$の代わりに、$G_{\alpha 15}$が用いられてもよい（Ｒｏｊａｓ ａｎｄ Ｆｉｅｄｌｅｒ ２０１６，Ｆｒｏｎｔ

Ｃｅｌｌ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ １０： ２７２）。従って、ｃＡＭＰ応答の観察を保証し、５－ＨＴ$_{1A}$受容体を活性化するＧ$_{ai/o}$の測定可能な採用を示すことができるように、陽性対照として２つの既知の５－ＨＴ$_{1A}$作用薬、すなわちサイロシン（Ｂｌａｉｒ ｅｔ ａｌ．， ２０００， Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ４３： ４７０１）とセロトニン（Ｒｏｊａｓ ａｎｄ Ｆｉｅｄｌｅｒ ２０１６， Ｆｒｏｎｔ Ｃｅｌｌ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ １０： ２７２）を含めることにした。対照的に、トリプトファンは５－ＨＴ$_{1A}$受容体を活性化しない、あるいはいずれの形態でも調節しないことが知られているので、それが陰性対照として使用された。細胞は、供給元（ＧｅｎＳｃｒｉｐｔ）の推薦に従って、完全増殖培地中に維持された。完全増殖培地の構成は、１０％のウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＃２１４８３０２０）を有するＨａｍ’ｓ Ｆ１２ Ｎｕｔｒｉｅｎｔ ｍｉｘ（Ｈａｍ’ｓ Ｆ１２， ＧＩＢＣＯ ＃１１７６５－０４７）、２００μｇ／ｍｌのゼオシン（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＃Ｒ２５００５）、および／または１００μｇ／ｍｌのハイグロマイシン（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＃１０６８７０１０）である。細胞は、５％CO_2を含む３７℃の加湿インキュベーターで培養された。細胞維持は、細胞の供給元が推薦する方法で実行された。簡単に述べると、細胞を含むバイアルが液体窒素から除去され、３７℃の水浴で迅速に解凍された。細胞が完全に解凍される直前に、バイアルの外側を７０％エタノール噴霧によって除染した。次に、細胞懸濁液をバイアルから回収し、温かい（３７℃）の完全増殖培地に加え、１，０００ｒｐｍで５分間遠心分離した。上澄み液を除去し、次に細胞ペレットを１０ｍｌの別の完全増殖培地に再懸濁し、それを１０ｃｍの細胞培養皿に加えた。培地は、細胞が約９０％コンフルエントになるまで、３日毎に取り替えた。次に、約９０％コンフルエントの細胞は維持または実験使用のため、１０対１に分割された。

【０５５６】

（５－ＨＴ$_{1A}$受容体調整の評価）

５－ＨＴ$_{1A}$の活性化はｃＡＭＰ形成を阻害するので、４μｍフォルスコリンの適用によって生じるｃＡＭＰレベルの変化を通して、５－ＨＴ$_{1A}$応答を調節する試験分子の能力が測定された。新規分子の処置により生じる細胞内ｃＡＭＰレベルの（任意の有意な変化が生じた場合の）変化は、ＣＡＭＰ－Ｇｌｏアッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ ＃Ｖ１５０１）を用いて評価された。簡単に述べると、＋５－ＨＴ$_{1A}$細胞は、白壁透明底の９６ウェル培養皿（Ｃｏｒｎｉｎｇ， ＃３９０３）のカラム１～６に播種され、－５－ＨＴ$_{1A}$基底細胞はカラム７～１２に播種された。両細胞とも、１００μｌの完全増殖培地中に濃度３０，０００細胞／ウェルで播種され、５％CO_2を含む３７℃の加湿インキュベーターで培養された。実験の日、細胞の培地は、血清／抗生物質フリー培地に置き換えられた。次に、細胞は、誘導培地（４μＭのフォルスコリン、５００ｍＭのＩＢＭＸ（イソブチル－１－メチルキサンチン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ， Ｃａｔ． ＃１７０１８）、および１００ｍＭのＲＯ ２０－１７２４（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ， Ｃａｔ． ＃Ｂ８２７９）を含む血清／抗生物質フリーの培地）に溶解された試験分子で２０分間処置された。フォルスコリンはｃＡＭＰを誘導するが、ＩＢＭＸおよびＲＯ ２０－１７２４は、ｃＡＭＰの劣化を防止する。ＰＫＡが溶解物に添加され、混合され、その後、ＰＫＡの基質が添加された。ＰＫＡはｃＡＭＰによって活性化され、ＰＫＡのリン酸化によって消費されたＡＴＰの量が溶解物中のｃＡＭＰレベルに直接対応した。減少したＡＴＰにより、ルシフェリンからオキシルシフェリンへの変換が低下し、５－ＨＴ$_{1A}$活性化の結果として発光現象が減少した。要するに、斯かるシグナルカスケードにより、試験分子による５－ＨＴ$_{1A}$活性化（正変調）は、ｃＡＭＰ形成の減少％によって測定可能である。反対に、５－ＨＴ$_{1A}$受容体が試験分子によって負に変調されると、ｃＡＭＰの％の増大が想定される。最後に、（例えばトリプトファンによる）陰性対照実験で観察されるレベル以上の有意な変化がｃＡＭＰの％に生じなければ、試験分子は５－ＨＴ$_{1A}$に結合しないこと、あるいは結合は沈黙の応答を与えることを意味している。図１５Ｅは、固定（４μＭ）されたフォルスコリンの存在下で、サイロシンの用量を増大させるにつれ、＋５ＨＴ$_{1A}$のｃＡＭＰ％が－５ＨＴ$_{1A}$と比べて減少していることを示しており、従

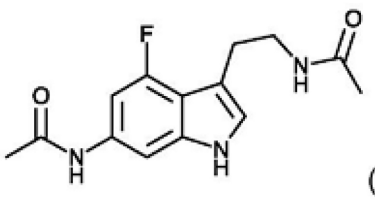
ってサイロシンの５－ＨＴ$_{1A}$の活性を表している。図１５Ｆは、固定（４μＭ）されたフォルスコリンの存在下で、セロトニンの用量を増大させるにつれ、＋５ＨＴ$_{1A}$のｃＡＭＰ％が－５ＨＴ$_{1A}$と比べて減少していることを示しており、従ってセロトニンの５－ＨＴ$_{1A}$活性を表している。図１５Ｇは、固定（４μＭ）されたフォルスコリンの存在下で、トリプトファンの用量を増大させても、＋５ＨＴ$_{1A}$のｃＡＭＰ％は－５ＨＴ$_{1A}$と比べて有意な違いは何ら示しておらず、従ってトリプトファンは５－ＨＴ$_{1A}$の活性を何ら変調しないことを表している。図１５Ｈは、固定（４μＭ）されたフォルスコリンの存在下で、化合物（Ｘ）の用量を増大させても、＋５ＨＴ$_{1A}$のｃＡＭＰ％は－５ＨＴ$_{1A}$と比べて有意な違いは何ら示しておらず、従って化合物（Ｘ）は５－ＨＴ$_{1A}$の活性を何ら変調しないことを表している。化合物（Ｘ）は、Ｘ軸に沿って「Ｘ」としか示されていないことに注目されたい。図１５Ｈは、固定（４μＭ）されたフォルスコリンの存在下で、化合物（ＩＸ）の用量を増大させても、＋５ＨＴ$_{1A}$のｃＡＭＰ％は－５ＨＴ$_{1A}$と比べて有意な違いは何ら示しておらず、従って化合物（ＩＸ）は５－ＨＴ$_{1A}$の活性を何ら変調しないことを表している。化合物（ＩＸ）は、Ｘ軸に沿って「ＩＸ」としか示されていないことに注目されたい。図１５Ｅ～１５Ｈにおいて、ｃＡＭＰレベルは、リガンドフリー（０ｍＭ）の試料で観察された値の相対（％）が報告されており、Ｘ軸に沿った値「０」は、リガンド濃度０．０００１ｍＭを示しており、エラーバーが存在する場合には、３つの実験結果（ｎ＝３）をそれは表している。

実施例２－第二多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５５７】

大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（Ｘ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イルアミン（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，　ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、合計で２．０Ｌが培養されたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。２リットルの大腸菌培養液が酢酸エチル（４ｘ１．２Ｌ）で抽出された。有機層は合わされ、Na_2SO_4上で乾燥され、その後、減圧下で濃縮された。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ（ジクロロメタン中、１％から３％のメタノール）で精製すると、淡い黄色の固体として化合物が得られた（５ｍｇ）。精製後、純度の評価、全体量の推定、および分子構造の確認のため、高分解能ＭＳ（ＨＲＭＳ）、^{1}Ｈ　ＮＭＲ、および選択的^{13}Ｃ　ＮＭＲが行われた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝１．９２（ｓ，３Ｈ）、２．１４（ｓ，３Ｈ）、２．９８（ｔ，Ｊ＝７．２，２Ｈ）、３．４７（ｔ，Ｊ＝７．２，２Ｈ）、６．８２（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．００（ｓ，１Ｈ）、７．５６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）。^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ＝２１．１，２２．４，２５．９，４０．５（ｄ，$J_{C,F}$＝２．０Ｈｚ）、９７．５（ｄ，$J_{C,F}$＝２４．０Ｈｚ）、９８．９（ｄ，$J_{C,F}$＝３．４Ｈｚ）、１１０．５（ｄ，$J_{C,F}$＝２．８Ｈｚ）、１１２．６（ｄ，$J_{C,F}$＝２０．０Ｈｚ）、１２２．６，１３３．１（ｄ，$J_{C,F}$＝１０．５Ｈｚ）、１３９．２（ｄ，$J_{C,F}$＝１３．６Ｈｚ）、１５６．２（ｄ，$J_{C,F}$＝２４２．５Ｈｚ）、１７０．０、１７１．８。$C_{12}H_{16}FN_3O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７８．１２９９に関して計算されたＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７８．１２９８。純度は９５％（ｗ／ｗ）であると決定された。斯かるデータは、本明細書記載の以下の式（Ｘ）：

【化２２２】



(X)

に対応する化学構造であることが確認されたことに注目されたい。

【０５５８】

（シロシビン誘導体の治療における細胞生存性の評価）

細胞生存性が、式（ＩＸ）の化合物の代わりに式（Ｘ）の化合物が評価されたのを除き、実施例１に記載されている方法で評価された。図１６Ａは、Ｘ軸に「Ｘ」として示される式（Ｘ）の化合物のＰｒｅｓｔｏＢｌｕｅアッセイの結果を示している。

【０５５９】

（放射性リガンド受容体結合アッセイ）

５－ＨＴ$_{2A}$受容体での活性が、式（ＩＸ）の化合物の代わりに式（Ｘ）の化合物が評価されたのを除いて、実施例１記載の方法で評価された。図１６Ｂは、単に「Ｘ」としてＸ軸上に示された式（Ｘ）の化合物に関する放射性リガンド競合アッセイを示している。サイロシンと比べて比較的高い化合物（Ｘ）のK_i値は、比較的「緩やかな」結合であること、または５－ＨＴ$_{2A}$相互作用における化合物（Ｘ）とケタンセリンとの競合が穏やかであることを示している。同様に、穏やかまたは「緩やか」な結合プロフィールを示す５－ＨＴ$_{2A}$への高いK_i値（例えば、マイクロモル範囲）は、大鬱病性障害の重要な治療薬であるセレギリン（Ｔｏｌｌ ｅｔ ａｌ．，ＮＩＤＡ Ｒｅｓ．Ｍｏｎｏｇｒ．１９９８，１７８：４４０）、ＭＤＭＡ（Ｓｉｍｍｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１３，１６８：４５８；Ｓｅｔｏｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ ２００３，６３：１２２３）、および鬱病治療の可能性を有し注目を浴びている（Ｌｉｅｃｈｔｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ Ｔｏｐ Ｂｅｈａｖ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ ２０２１，ｄｏｉ：１０．１００７／７８５４＿２０２１＿２７０）メスカリン（Ｒｉｃｋｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２０１５，９９：５４６）などの薬剤でも知られている。

【０５６０】

（細胞株、対照リガンド、および５－ＨＴ$_{1A}$受容体変調の評価）

細胞株および対照リガンドは、実施例１に記載されている通りである。５－ＨＴ$_{1A}$受容体での活性が、式（ＩＸ）の化合物の代わりに式（Ｘ）の化合物が評価されたのを除いて、実施例１記載の方法で評価された。図１６Ｃは、相対ｃＡＭＰを％単位で測定された５－ＨＴ$_{1A}$アッセイの結果を示している（式（Ｘ）の化合物は、単に「Ｘ」としてＸ軸に示してある）。図１６Ｃは、＋５ＨＴ$_{1A}$が、固定（４μＭ）されたフォルスコリンの存在下で化合物（ＩＸ）の用量を増大させても、－５ＨＴ$_{1A}$培養と比べてｃＡＭＰ％の点で有意な相違がないことを示しており、化合物（Ｘ）は５－ＨＴ$_{1A}$活性を変調しないことを表している。

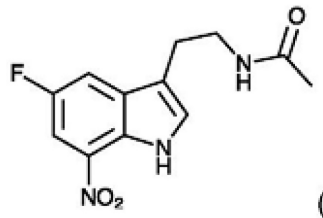
実施例３－第三多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５６１】

大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドール（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔ

ｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用い、以前に記載された方法の修正版（Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｐｌａｎｔ Ｐｈｉｓｉｏｌ．１６９：１１２７－１１４０）を利用して実行されたが、但し、Ｚｏｒｂａｘ Ｃ１８カラム（Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を装備したＡｃｃｅｌａ ＨＰＬＣ ｓｙｓｔｅｍ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）の代わりに、Ｐｏｒｏｓｈｅｌｌ １２０ ＳＢ－Ｃ１８カラム（Ａｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を装備したＵｌｔｉｍａｔｅ ３０００ ＨＰＬＣ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて、液体クロマトグラフィが実施された。簡単に述べると、１００マイクロリットルの培養培地を乾燥させ、それを１００マイクロリットルのＤＭＳＯに再懸濁した。この懸濁液の１０分の１（１０マイクロリットル）が、０．５ｍＬ／分の流速、溶媒Ａ（０．１％のギ酸を有する水）および溶媒Ｂ（０．１％のギ酸を有するＡＣＮ）の勾配で注入されたが、その方法は、１００％から０％（ｖ／ｖ）が５分間、０％（ｖ／ｖ）でのアイソクラティックが１分間、０％から１００％（ｖ／ｖ）が０．１分間、そして１００％（ｖ／ｖ）でのアイソクラティックが１．９分間であった。通算稼働時間は８分であった。加熱ＥＳＩ源および界面条件は正イオンモードで操作され、気化器温度は４００℃、電源電圧は３ｋＶ、シースガスは６０ａｕ、補助ガスは２０ａｕ、キャピラリー温度は３８０℃、キャピラリー電圧は６Ｖ、チューブレンズは４５Ｖであった。器具の使用は、１００～５００の範囲のｍ／ｚのオービトラップ（Ｏｒｂｉｔｒａｐ）検出を用いて、単一のＨＲスキャンイベントとして実行された。イオン注入時間は３００ｍｓでスキャン時間は１ｓであった。外部および内部較正手順が２ｐｐｍ未満の誤差を確実なものとし、組成式の予測を容易にした。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４分で溶出された以下の式（ＸＩＩ）：

【化２２３】



(XII)

のＮ－［２－（５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図１７Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６：３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図１７Ｂ、表１）、組成式を、式（ＸＩＩ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５６２】

【表５５】

表１

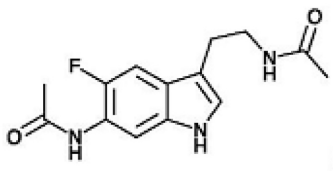
m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
207.05636	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	0.34
266.09362	1.1	$[M + H]^+$	0.26
224.08303	0.8		
249.06697	0.7		
71.70087	0.5		
66.12294	0.4		
161.06346	0.3		
127.24116	0.2		
98.30615	0.2		
192.96957	0.2		

実施例４－第四多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５６３】

大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＩＶ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イルアミン（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．２分で溶出された以下の式（ＸＩＶ）：

【化２２４】



(XIV)

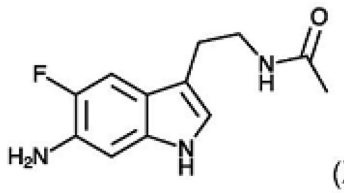
のＮ－［２－（６－アセチルアミノ－５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図１８Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６： ３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図１８Ｂ、表２）、組成式を、式（ＸＩＶ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５６４】
【表５６】

表2

m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
219.09292	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	0.46
191.09787	9.0		
177.08215	4.2		
236.11933	2.4		
234.10378	2.0		
261.10332	1.4		
278.12980	1.2	$[M + H]^+$	0.47
226.11267	0.8		
218.10916	0.8		
260.11925	0.6		

実施例５－第五多置換シロシビン誘導体の生合成
【０５６５】
大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＶ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、培養が２４時間の代わりに１４時間実施され、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イルアミン（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、２．５分で溶出された以下の式（ＸＶ）：
【化２２５】



(XV)

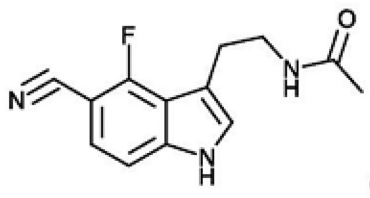
のＮ－［２－（６－アセチルアミノ－５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図１９Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６： ３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図１９Ｂ、表３）、組成式を、式（ＸＶ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１

６２）。
【０５６６】
【表５７】

表３

m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
177.08158	100	$[M + H - C_2H_5NO]^+$	3.78
219.09224	4.1		
236.11880	3.0	$[M + H]^+$	2.41
109.66972	0.6		
157.07565	0.4		
181.73305	0.2		
199.48006	0.1		
194.10827	0.1		
220.09515	0.1		
207.09179	0.1		

実施例６－第六多置換シロシビン誘導体の生合成
【０５６７】
大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＶＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに４－フルオロ－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．０分で溶出された以下の式（ＸＶＩＩ）：
【化２２６】



(XVII)

のＮ－［２－（５－シアノ－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２０を参照）。
実施例７－第七多置換シロシビン誘導体の生合成
【０５６８】
大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドー

ル－４－イルアミンの代わりに６－ブロモ－１Ｈ－インドール－４－オール（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．８分で溶出された以下の式（ＸＶＩＩＩ）：

【化２２７】



(XVIII)

のＮ－［２－（６－ブロモ－４－ヒドロキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２１Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６： ３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図２１Ｂ、表４）、組成式を、式（ＸＶＩＩＩ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５６９】

【表５８】

表４

m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
237.98574	100	$[M + H - C_2H_6NO]^+$	1.93
159.06737	29.5		
209.99081	3.3		
255.01230	1.2		
279.99649	1.0		
199.51968	1.0		
61.09401	0.9		
297.02267	0.7	$[M + H]^+$	2.19
203.89784	0.6		
177.16207	0.6		

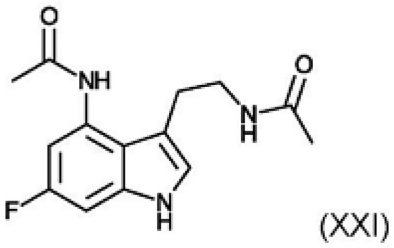
実施例８－第八多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５７０】

大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、実施例１に記載されている方法で行

われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．２分で溶出された以下の式（ＸＸＩ）：

【化２２８】



(XXI)

のＮ－［２－（４－アセチルアミノ－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２２Ａを参照）。特に、実施例１で使用された原料と同じインドール原料がこの実施例でも提供されたが、生成物（ＸＸＩ）は生成物（ＩＸ）と同一ではない。事実、両生成物（ＸＸＩ）および（ＩＸ）とも、Ｅｃ－１に６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンを提供することにより達成された。しかし、実施例１においては、生成物（ＩＸ）だけが精製された。反対に、この例においては、生成物（ＸＸＩ）だけが分析された。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６：３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図２２Ｂ、表５）、組成式を、式（ＸＸＩ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５７１】

【表５９】

表５

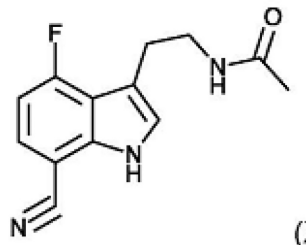
m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
236.11928	100	$[M + H - C_2H_2O]^+$	0.38
177.08202	26.0	$[M + H - C_2H_6NO - C_2H_2O]^+$	1.30
219.09267	17.9	$[M + H - C_2H_6NO]^+$	0.68
278.12986	3.0	$[M + H]^+$	0.25
136.07571	1.1		
56.17127	0.9		
199.20892	0.8		
88.82042	0.8		
232.86285	0.8		
158.02567	0.8		

実施例９－第九多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５７２】

大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに４－フルオロ－１Ｈ－インドール－７－カルボニトリル（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．９分で溶出された以下の式（ＸＸＩＩＩ）：

【化２２９】



(XXIII)

のＮ－［２－（７－シアノ－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２３Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６： ３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図２３Ｂ、表６）、組成式を、式（ＸＸＩＩＩ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５７３】

【表６０】

表６

m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
187.06606	100	$[M + H - C_2H_3NO]^+$	2.89
93.13169	1.0		
204.09270	0.6		
229.07666	0.2		
246.10356	0.2	$[M + H]^+$	0.61
199.66049	0.2		
59.34151	0.1		

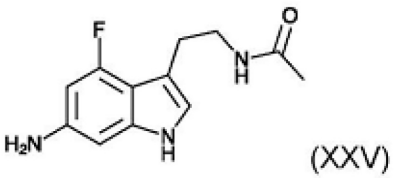
実施例１０－第十多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５７４】

大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＶ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変さ

れた大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イルアミンが用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．１分で溶出された以下の式（ＸＸＶ）：

【化２３０】



(XXV)

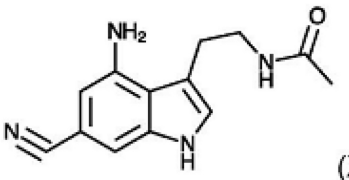
のＮ－［２－（６－アミノ－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２４を参照）。特に、実施例２で使用された原料と同じインドール原料がこの実施例でも提供されたが、生成物（ＸＸＶ）は生成物（Ｘ）と同一ではない。事実、両生成物（ＸＸＶ）および（Ｘ）とも、Ｅｃ－１に４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イルアミンを提供することにより達成された。しかし、実施例２においては、生成物（Ｘ）だけが精製された。反対に、この例においては、生成物（ＸＸＶ）だけが分析された。

実施例１１－第十一多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５７５】

大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに４－アミノ－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリル（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．３分で溶出された以下の式（ＸＸＶＩＩＩ）：

【化２３１】



(XXVIII)

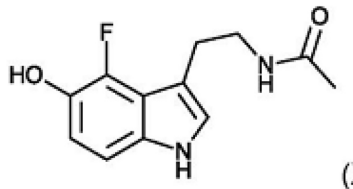
のＮ－［２－（４－アミノ－６－シアノ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２５Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６： ３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図２５Ｂ、表７）、組成式を、式（ＸＸＶＩＩＩ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５７６】
【表６１】

表7

m/z	% 相対存在量	イオン種	実験式
163.1076	100		
243.1340	19.2	$[M + H]^+$	$C_{14}H_{15}N_4O$
162.0760	17.3		
197.1284	9.2		
205.1182	9.1		
144.0653	7.8		
202.4956	6.9		
187.1077	4.2		
115.0388	2.0		
186.4933	1.9		

実施例１２－第十二多置換シロシビン誘導体の生合成
【０５７７】
大腸菌株Ｅｃ－１が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－１の構築は実施例１に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに４－フルオロ－１Ｈ－インドール－５－オール（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。スケールアップ培養および改変大腸菌の処理は、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．１分で溶出された以下の式（ＸＸ）：
【化２３２】

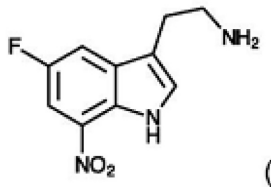


(XX)

のＮ－［２－（４－フルオロ－５－ヒドロキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２６を参照）。
実施例１３－第十三多置換シロシビン誘導体の生合成
【０５７８】
大腸菌株Ｅｃ－２が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。大腸菌株Ｅｃ－２は以下のようにして構築された。プラスミドクローニングには、抗生物質マーカー次第で、Ｔｏｐ１０またはＸＬ１－ｂｌｕｅ株が使用された。培養には標準のＬＢ培地が使用された。遺伝子発現および食餌実験に使用された親宿主株はＢＬ２１（ＤＥ３）であった。プラスミドｐＥＴ２８（＋）－Ｐ

ｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９－ＨＩＳおよびｐＣＤＭ４－ＢａＴＤＣ－ＨＩＳが、実施例１記載の方法で作製された。標的プラスミドｐＥＴ２８（＋）－ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９－ＨＩＳおよびｐＣＤＭ４－ＢａＴＤＣ－ＨＩＳは、以下のようにして連続的にＢＬ２１（ＤＥ３）に形質転換された。すなわち、まず、ｐＣＤＭ４－ＢａＴＤＣ－ＨＩＳがＢＬ２１（ＤＥ３）に形質転換された。ストレプトマイシンを用いて選択された形質転換体は、次にｐＥＴ２８（＋）－ＰｆＴｒｐＢ－Ｂ０Ａ９－ＨＩＳで形質転換され、ストレプトマイシンおよびカナマイシンの両方を用いて選択された。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、（１）選択目的にはストレプトマイシンおよびカナマイシンだけが使用され、（２）６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドール（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．３分で溶出された以下の式（ＸＩＩＩ）：

【化２３３】



(XIII)

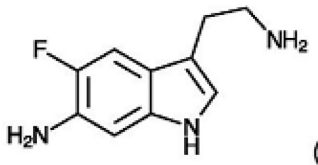
の２－（５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチルアミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２７を参照）。

実施例１４－第十四多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５７９】

大腸菌株Ｅｃ－２が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＶＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－２の構築は実施例１３に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドールの代わりに５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－イルアミン（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１３に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、２．９分で溶出された以下の式（ＸＶＩ）：

【化２３４】



(XVI)

の３－（２－アミノエチル）－５－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－アミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２８を参照）。

実施例１５－第十五多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５８０】

大腸菌株Ｅｃ－２が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＩＸ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－２の構築は実施例１３に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ

－インドールの代わりに４－フルオロ－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリル（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１３に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．２分で溶出された以下の式（ＸＩＸ）：

【化２３５】



(XIX)

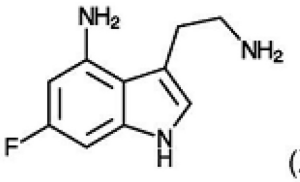
の３－（２－アミノエチル）－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－５－カルボニトリルの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図２９を参照）。

実施例１６－第十六多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５８１】

大腸菌株Ｅｃ－２が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－２の構築は実施例１３に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドールの代わりに６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミン（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１３に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、１．４分で溶出された以下の式（ＸＸＩＩ）：

【化２３６】



(XXII)

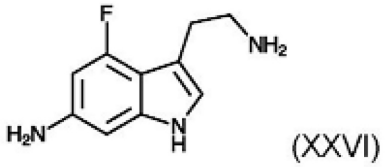
の３－（２－アミノエチル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－アミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３０を参照）。

実施例１７－第十七多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５８２】

大腸菌株Ｅｃ－２が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＶＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－２の構築は実施例１３に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドールの代わりに３－（２－アミノエチル）－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－アミン（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１３に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、０．６分で溶出された以下の式（ＸＸＶＩ）：

【化２３７】



(XXVI)

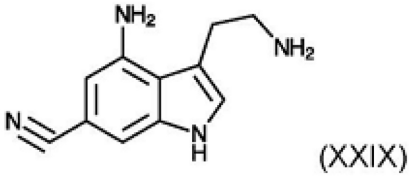
の３－（２－アミノエチル）－４－フルオロ－１Ｈ－インドール－６－アミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３１を参照）。

実施例１８－第十八多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５８３】

大腸菌株Ｅｃ－２が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＩＸ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。Ｅｃ－２の構築は実施例１３に記載されている。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、５－フルオロ－７－ニトロ－１Ｈ－インドールの代わりに４－アミノ－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリル（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１３に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、２．６分で溶出された以下の式（ＸＸＩＸ）：

【化２３８】



(XXIX)

の４－アミノ－３－（２－アミノエチル）－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリルの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３２Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６：３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図３２Ｂ、表８）、組成式を、式（ＸＸＩＸ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５８４】

【表６２】

表８

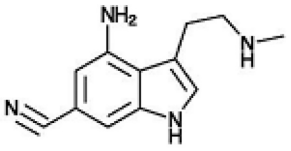
m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
184.08655	100	$[M + H - NH_3]^+$	2.01
97.51806	1.0		
172.08669	0.7		
201.11313	0.6	$[M + H]^+$	1.69
199.55735	0.1		
61.09273	0.1		
143.08142	0.1		
60.25552	0.1		
209.32732	0.1		
202.04140	0.1		

実施例１９－第十九多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５８５】

大腸菌株Ｅｃ－３が、誘導体化されたインドール原料から式（ＸＸＶＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。大腸菌株Ｅｃ－２は以下のようにして構築された。プラスミドクローニングには、抗生物質マーカー次第で、Ｔｏｐ１０またはＸＬ１－ｂｌｕｅ株が使用された。培養には標準のＬＢ培地が使用された。遺伝子発現および食餌実験に使用された親宿主株はＢＬ２１（ＤＥ３）であった。まず、インフレームＨＩＳタグ（配列番号４６）ＥｓＮＭＴ遺伝子（配列番号１１）をｐＥＴ２８（＋）（配列番号３６）のＮｄｅｌ／Ｘｈｏｌ部位に挿入することにより、プラスミドｐＥＴ２８（＋）－ＥｓＮＭＴ－ＨＩＳが作製された。第二工程として、インフレームＨＩＳタグ（配列番号４６）ＰｓｉＤ遺伝子（配列番号７）をｐＣＤＭ４のＮｄｅｌ／Ｘｈｏｌ部位に挿入することにより、プラスミドｐＣＤＭ４（配列番号３５）からプラスミドｐＣＤＭ４－ＰｓｉＤ－ＨＩＳが作製された。斯かる標的プラスミドは、まず、以下のようにして、連続的にＢＬ２１（ＤＥ３）に形質転換された。ストレプトマイシンを用いて選択された形質転換体は、次にｐＥＴ２８（＋）－ＥｓＮＭＴ－ＨＩＳで形質転換され、ストレプトマイシンおよびカナマイシンの両方を用いて選択された。改変された大腸菌のスケールアップ培養および物質保管は、（１）選択目的にはストレプトマイシンおよびカナマイシンだけが使用され、（２）６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イルアミンの代わりに４－アミノ－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリル（ｗｗｗ．ｂｌｄｐｈａｒｍ．ｃｏｍ）が用いられたのを除いて、実施例１に記載されている方法で行われた。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、２．６分で溶出された以下の式（ＸＸＶＩＩ）：

【化２３９】



(XXVII)

の４－アミノ－３－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－６－カルボニトリルの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３３を参照）。

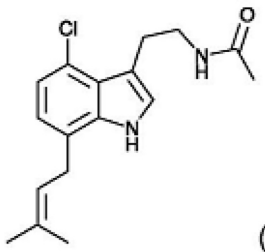
実施例２０－第二十多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５８６】

商業的に入手される誘導化されたインドール、トリプトファン、またはトリプタミン原料を最終生成物へ生物変換できるように親酵母株を遺伝子改変することにより、酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株Ｓｃ－１が作製された。酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株は、遺伝子型Ｍａｔα、ｕｒａ３－５２、ｔｒｐ１－２８９、ｌｅｕ２－３，１１２、ｈｉｓ３Δ１、ＭＡＬ２－８Ｃ、ＳＵＣ２を有するＣＥＮ．ＰＫであった。親株は、３つの酵素段階を触媒する７ＤＭＡＴＳ（配列番号１６）、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ（配列番号６）、およびＰｓｍＦ（配列番号１０）を含むように改変された。改変には、ＣＰＲ（配列番号２６）も含まれたが、この酵素は生物変換プロセスには使用されなかった。７ＤＭＡＴＳ、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ、およびＣＰＲは、以前に記載されたように（Ｄａｓｔｍａｌｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０１９，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．１５：３８４－３９０；Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．１４：７３８－７４３）、組込みカセットの染色体相同組換えを通して当該株に含められた。反対に、ＰｓｍＦは、蛋白質発現プラスミドに組み込まれ、７ＤＭＡＴＳ、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ、およびＣＰＲを既に有するゲノム組込み株に形質転換された。７ＤＭＡＴＳ、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ、およびＣＰＲは、それぞれ配列番号１５、配列番号５、および配列番号２５でコード化されており、更にそれぞれインフレームのＣ末端ＨＩＳ（配列番号４６、配列番号４７）、ＦＬＡＧ（配列番号４２、配列番号４３）、およびｃ－ＭＹＣ（配列番号４０、配列番号４１）エピトープタグを有する。組込みカセットは、以前に記載されているように（Ｄａｓｔｍａｌｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０１９；Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８）、サッカロミセス・セレビシエのゲノムＤＮＡから増幅された酵母プロモーター配列を用いて組み込まれ、構成的遺伝子発現を可能にしている。増幅プロモーターには、ＰＧＫ１（配列番号３０）、ＴＤＨ３（配列番号３１）、ＣＬＮ１（配列番号３２）、およびＵＧＡ１（配列番号３３）が含まれた。２つの組込みカセットは、次のようにアセンブルされた。すなわち、第一はタグされたＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣおよびＣＰＲを有する（Ｘ－３）：：ＴＡＤＨ１－ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ－Ｆｌａｇ－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＣＰＲ－ｃ－ｍｙｃ－ＴＣＹＣ１（配列番号５２）、第二はタグされた７ＤＭＡＴＳだけを有する（Ｘｉｉ－２）：：ＰＴＤＨ３－７ＤＭＡＴＳ－Ｈｉｓ－ＴＣＹＣ１（配列番号５３）である。斯かるカセットのその後のゲノム組込みは、前述されたように行われた（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８）。斯かる２つのカセットの安定組込みの後、当該株は更に操作され、無差別Ｎアセチルトランスフェラーゼ ＰｓｍＦ（ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＰｓｍＦ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１）をコード化する酵母エピソームベクターで形質転換された。ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＰｓｍＦ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１の構築においては、インフレームでＨＩＳエピトープタグ（配列番号４６）と融合された遺伝子ＰｓｍＦ（配列番号９）が、ＢａｍＨＩ／ＳａｃＩＩ制限部位を用いて、空のプラスミドｐＭＭ１（配列番号３４）に結合された。この例の場合、内因性のトリプトファンシンターゼ活性が十分なので、非天然のＴｒｐ遺伝子または改変されたＴｒｐ遺伝子の異種発現は必要ではなかった。最終的に改変された株はＳｃ－１と呼ばれた。誘導体生成物のスケールアップ製造において、培養は以下の方法で行われた。種培養は、ＳＤドロップアウト培地で終夜行われた。次に、Ｓｃ－１による変換のた

め、終夜行われた培養物は、２％（ｗ／ｖ）グルコース、０．３％（ｗ／ｖ）KH_2PO_4、０．０５％（ｗ／ｖ）$MgSO_4 \cdot 7H_2O$、０．５％（ｗ／ｖ）$(NH_4)_2SO_4$、および５００μＭの４－クロロ－１Ｈ－インドール（ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）を含有するＳＤドロップアウト培地を各々５００ｍｌずつ含む２つのフラスコに分けられた。酵母培養は４８時間行われた。次に、培養物は、細胞内容物を除去するため、遠心分離され（１０，０００ｇＸ５分）、分泌された誘導体生成物を含む培養液は、更なる処理までマイナス８０℃で保存された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、５．２分で溶出された以下の式（ＸＸＸＩＶ）：

【化２４０】



(XXXIV).

のＮ－（２－［４－クロロ－７－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチル）アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３４Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍ　５６：　３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図３４Ｂ、表９）、組成式を、式（ＸＸＸＩＶ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ　Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：　５１５６－５１６２）。

【０５８７】

【表６３】

表９

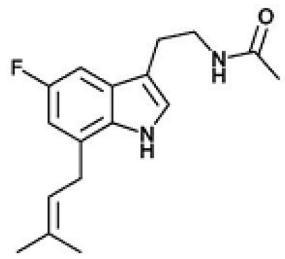
m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
246.10397	100	$[M + H - NH_3]^+$	1.74
190.04136	53.1		
178.04141	2.5		
232.05183	0.8		
135.46806	0.7		
61.09248	0.6		
151.39211	0.6		
134.24040	0.6		
199.43795	0.6		
118.45281	0.5		

実施例２１－第二十一多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５８８】

同じ酵母株（Ｓｃ－１）および実施例２０に記載される手順が、化学式（ＸＸＸＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、４－クロロ－１Ｈ－インドールの代わりに、５００μＭの５－フルオロ－１Ｈ－インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．９分で溶出された以下の式（ＸＸＸＩＩ）：

【化２４１】



(XXXII)

の２－［５－フルオロ－７－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチルアミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３５Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６： ３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図３５Ｂ、表１０）、組成式を、式（ＸＸＸＩＩ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１： ５１５６－５１６２）。

【０５８９】

【表６４】

表１０

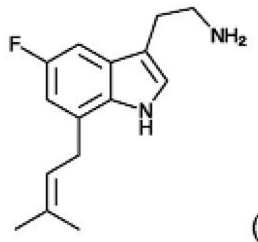
m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
230.13354	100	$[M + H - C_2H_6NO]^+$	1.78
174.07090	11.0		
272.14384	1.9		
233.10802	1.6		
199.41144	0.8		
151.39218	0.8		
162.07105	0.8		
216.08147	0.7		
289.17040	0.7	$[M + H]^+$	2.32
143.09824	0.7		

実施例２２－第二十二多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９０】

同じ酵母株（Ｓｃ－１）および実施例２０に記載される手順が、化学式（ＸＸＸＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、４－クロロ－１Ｈ―インドールの代わりに、５００μＭの５－フルオロ－１Ｈ―インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．２分で溶出された以下の式（ＸＸＸＩＩＩ）：

【化２４２】



(XXXIII)

のＮ－（２－［５－フルオロ－７－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチル）アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３６を参照）。特に、この例では、実施例２１で使用された原料と同じインドール原料が提供されたが、生成物（ＸＸＸＩＩ）は生成物（ＸＸＸＩＩＩ）と同じではない。事実、両生成物（ＸＸＸＩＩ）および（ＸＸＸＩＩＩ）とも、５－フルオロ－１Ｈ―インドールをＳｃ－１に供給することにより達成される。しかし、実施例２１では、生成物（ＸＸＸＩＩ）だけが分析された。反対に、この例では、生成物（ＸＸＸＩＩＩ）だけが分析された。

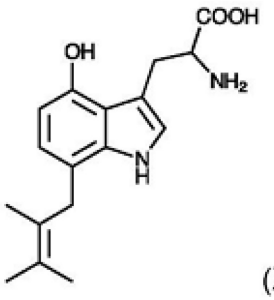
実施例２３－第二十三多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９１】

同じ酵母株（Ｓｃ－１）および実施例２０に記載される手順が、化学式（ＸＬＩＸ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、４－クロロ－１Ｈ―インドールの

代わりに、５００μＭの１Ｈ―インドール－４－オール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．８分で溶出された以下の式（ＸＬＩＸ）：

【化２４３】



(XLIX)

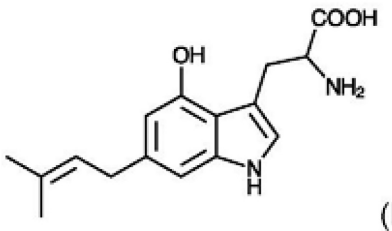
の２－アミノ－３－［４－ヒドロキシ－７－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］プロピオン酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３７を参照）。特に、Ｓｃ－１におけるＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ酵素の存在にも拘わらず、化合物（ＸＬＩＸ）はカルボン酸基を保持している。化合物（ＸＬＩＸ）の脱カルボキシル化されたバージョンは培養培地には検出できなかったが、それはヒドロキシル化された基質を受け入れる固有の能力がＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ酵素には欠如している故かもしれない。

実施例２４－第二十四多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９２】

商業的に入手される誘導化されたインドール、トリプトファン、またはトリプタミン原料を最終生成物へ生物変換できるように親酵母株をプラスミド形質転換することにより、酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株Ｓｃ－２が作製された。酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株は、遺伝子型Ｍａｔα、ｕｒａ３－５２、ｔｒｐ１－２８９、ｌｅｕ２－３，１１２、ｈｉｓ３Δ１、ＭＡＬ２－８Ｃ、ＳＵＣ２を有するＣＥＮ．ＰＫであった。親株は、ＨＩＳタグ（配列番号４６、配列番号４７）、無差別６－プレニルトランスフェラーゼ酵素ＰｒｉＢ（配列番号１８）をコード化する酵母エピソームベクター（ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＰｒｉＢ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１）で形質転換された。ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＰｒｉＢ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１の構築においては、インフレームでＨＩＳエピトープタグ（配列番号４６）と融合された遺伝子ＰｒｉＢ（配列番号１７）が、ＢａｍＨＩ／ＳａｃＩＩ制限部位を用いて、空のプラスミドｐＭＭ１（配列番号３４）に結合された。この例の場合、内因性のトリプトファンシンターゼ活性が十分なので、非天然のＴｒｐ遺伝子または改変されたＴｒｐ遺伝子の異種発現は必要ではなかった。最終的な改変株はＳｃ－２と呼ばれた。誘導体生成物のスケールアップ製造においては、培養は実施例２０に記載される方法で行われたが、４－クロロ－１Ｈ－インドールの代わりに５００μＭの１Ｈ－インドール－４－オール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が、生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．８分で溶出された以下の式（Ｌ）：

【化２４４】



(L)

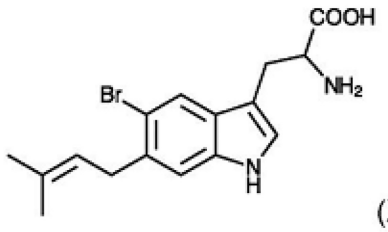
の２－アミノ－３－［４－ヒドロキシ－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］プロピオン酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３８を参照）。

実施例２５－第二十五多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９３】

同じ酵母株（Ｓｃ－２）および実施例２４に記載される手順が、化学式（ＸＬＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、１Ｈ―インドール－４－オールの代わりに、５－ブロモ－１Ｈ―インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．２分で溶出された以下の式（ＸＬＶＩＩＩ）：

【化２４５】



(XLVIII)

の２－アミノ－３－［５－ブロモ－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］プロピオン酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図３９を参照）。

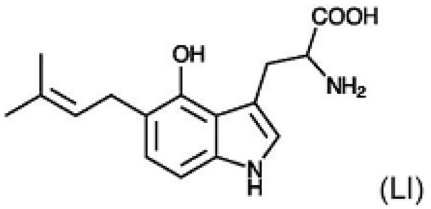
実施例２６－第二十六多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９４】

商業的に入手される誘導化されたインドール、トリプトファン、またはトリプタミン原料を最終生成物へ生物変換できるように親酵母株をプラスミド形質転換することにより、酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株Ｓｃ－３が作製された。酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株は、遺伝子型Ｍａｔα、ｕｒａ３－５２、ｔｒｐ１－２８９、ｌｅｕ２－３，１１２、ｈｉｓ３Δ１、ＭＡＬ２－８Ｃ、ＳＵＣ２を有するＣＥＮ．ＰＫであった。親株は、５－プレニルトランスフェラーゼ酵素ＣＯ７４６７（配列番号２０）をコード化する酵母エピソームベクター（ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＳＣＯ７４６７－ｔＣＹＣ１）で形質転換された。ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＳＣＯ７４６７－ｔＣＹＣ１の構築においては、遺伝子ＳＣＯ７４６７（配列番号１９）が、ＢａｍＨＩ／ＳａｃＩＩ制限部位を用いて、空のプラスミドｐＭＭ１（配列番号３４）に結合された。この例の場合、内因性のトリプトファンシンターゼ活性が十分なので、非天然のＴｒｐ遺伝子または改変されたＴｒｐ遺伝子の異種発現は必要ではなかった。最終的な改変株はＳｃ－３と呼ばれた。誘導体生成物のスケールアップ製造においては、培養は実施例２０に記載される方法で行われたが、４－クロロ－１Ｈ－インドールの代わりに５００μＭの１Ｈ－インドール－４－オール

（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が、生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．８分で溶出された以下の式（ＬＩ）：

【化２４６】



(LI)

の２－アミノ－３－［４－ヒドロキシ－５－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］プロピオン酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４０を参照）。

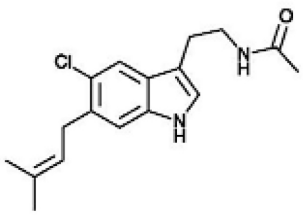
実施例２７－第二十七多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９５】

商業的に入手される誘導化されたインドール、トリプトファン、またはトリプタミン原料を最終生成物へ生物変換できるように親酵母株を遺伝子改変することにより、酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株Ｓｃ－４が作製された。酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株は、遺伝子型Ｍａｔα、ｕｒａ３－５２、ｔｒｐ１－２８９、ｌｅｕ２－３，１１２、ｈｉｓ３Δ１、ＭＡＬ２－８Ｃ、ＳＵＣ２を有するＣＥＮ．ＰＫであった。親株は、３つの酵素段階を触媒するＰｒｉＢ（配列番号１８）、ＢａＴＤＣ（配列番号４）、およびＰｓｍＦ（配列番号１０）を含むように改変された。改変には、ＣＰＲ（配列番号２６）も含まれたが、この酵素は生物変換プロセスには使用されなかった。ＰｒｉＢ、ＢａＴＤＣ、およびＣＰＲは、以前に記載されたように（Ｄａｓｔｍａｌｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０１９，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．１５：３８４－３９０；Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．１４：７３８－７４３）、組込みカセットの染色体相同組換えを通して当該株に含められた。反対に、ＰｓｍＦは、蛋白質発現プラスミドに組み込まれ、ＰｒｉＢ、ＢａＴＤＣ、およびＣＰＲを既に有するゲノム組込み株に形質転換された。ＰｒｉＢ、ＢａＴＤＣ、およびＣＰＲは、それぞれ配列番号１７、配列番号３、および配列番号２５でコード化されており、更にそれぞれインフレームのＣ末端ＨＩＳ（配列番号４６、配列番号４７）、ＦＬＡＧ（配列番号４２、配列番号４３）、およびｃ－ＭＹＣ（配列番号４０、配列番号４１）エピトープタグを有する。組込みカセットは、以前に記載されているように（Ｄａｓｔｍａｌｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０１９；Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８）、サッカロミセス・セレビシエのゲノムＤＮＡから増幅された酵母プロモーター配列を用いて組み込まれ、構成的遺伝子発現を可能にしている。増幅プロモーターには、ＰＧＫ１（配列番号３０）、ＴＤＨ３（配列番号３１）、ＣＬＮ１（配列番号３２）、およびＵＧＡ１（配列番号３３）が含まれた。２つの組込みカセットは、次のようにアセンブルされた。すなわち、第一はタグされたＢａＴＤＣおよびＣＰＲを有する（Ｘ－３）：：ＴＡＤＨ１－ＢａＴＤＣ－Ｆｌａｇ－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＣＰＲ－ｃ－ｍｙｃ－ＴＣＹＣ１（配列番号５０）、第二はタグされたＰｒｉＢだけを有する（Ｘｉｉ－２）：：ＰＴＤＨ３－ＰｒｉＢ－Ｈｉｓ－ＴＣＹＣ１（配列番号５１）である。斯かるカセットのその後のゲノム組込みは、前述されたように行われた（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８）。斯かる２つのカセットの安定組込みの後、当該株は更に操作され、無差別Ｎアセチルトランスフェラーゼ ＰｓｍＦ（ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＰｓｍＦ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１）をコード化する酵母エピソームベクターで形質転換された。ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＰｓｍＦ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１

の構築においては、インフレームでＨＩＳエピトープタグ（配列番号４６）と融合された遺伝子ＰｓｍＦ（配列番号９）が、ＢａｍＨＩ／ＳａｃＩＩ制限部位を用いて、空のプラスミドｐＭＭ１（配列番号３４）に結合された。この例の場合、内因性のトリプトファンシンターゼ活性が十分なので、非天然のＴｒｐ遺伝子または改変されたＴｒｐ遺伝子の異種発現は必要ではなかった。最終的に改変された株はＳｃ－４と呼ばれた。誘導体生成物のスケールアップ製造においては、培養は実施例２０に記載される方法で行われたが、４－クロロ－１Ｈ－インドールの代わりに５００μＭの５－クロロ－１Ｈ－インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が、生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、５．１分で溶出された以下の式（ＸＸＸＶＩＩ）：

【化２４７】



(XXXVII)

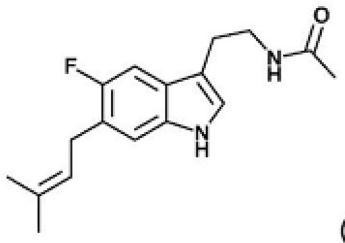
のＮ－（２－［５－クロロ－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチル）アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４１を参照）。

実施例２８－第二十八多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９６】

同じ酵母株（Ｓｃ－４）および実施例２７に記載される手順が、化学式（ＸＸＸＶ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、５－クロロ－１Ｈ―インドールの代わりに、５００μＭの５－フルオロ－１Ｈ―インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．８分で溶出された以下の式（ＸＸＸＶ）：

【化２４８】



(XXXV)

のＮ－（２－［５－フルオロ－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチル）アセトアミドの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４２を参照）。

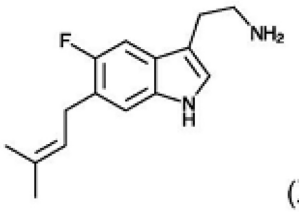
実施例２９－第二十九多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９７】

酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株Ｓｃ－５が、Ｓｃ－４をアセンブルする過程で中間体として得られた。株Ｓｃ－５は本質的にＳｃ－４と同一であるが、Ｓｃ－５は、無

差別Ｎアセチルトランスフェラーゼ ＰｓｍＦ（配列番号１０）をコード化する追加のエピソームベクター（ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＰｓｍＦ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１）を有するものではない。従って、Ｓｃ－５は、染色体組込みを通して、誘導体形成に参加する２つの酵素、すなわちＢａＴＤＣ（配列番号４）およびＰｒｉＢ（配列番号１８）だけの宿主となる。第三の酵素ＣＰＲ（配列番号２６）は同様に組み込まれるが、誘導体製造には寄与しない。内因性のトリプトファンシンターゼ活性が十分なので、非天然のＴｒｐ遺伝子または改変されたＴｒｐ遺伝子の異種発現は必要ではなかった。誘導体生成物のスケールアップ製造においては、培養は実施例２０に記載される方法で行われたが、４－クロロ－１Ｈ－インドールの代わりに５００μＭの５－フルオロ－１Ｈ－インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が、生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．３分で溶出された以下の式（ＸＸＸＶＩ）：

【化２４９】



(XXXVI)

の２－［５－フルオロ－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチルアミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４３を参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ ｅｔ ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ Ｓｐｅｃｔｒｏｍ ５６： ３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図４３Ｂ、表１１）、組成式を、式（ＸＸＶＩ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，２０１３，Ｊ．Ａｇｒｉｃ．Ｃｈｅｍ．６１：５１５６－５１６２）。

【０５９８】

【表６５】

表１１

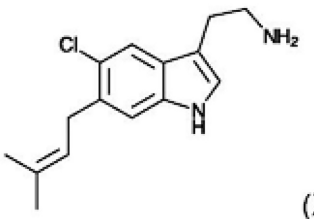
m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
230.13358	100	$[M + H - NH_3]^+$	1.61
198.47229	0.6		
89.48803	0.5		
233.50280	0.5		
154.92723	0.5		
115.92102	0.5		
132.59683	0.5		
92.18462	0.5		
199.41139	0.4		
102.89690	0.4		

実施例３０－第三十多置換シロシビン誘導体の生合成

【０５９９】

同じ酵母株（Ｓｃ－５）および実施例２９に記載される手順が、化学式（ＸＸＸＶＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、５－フルオロ－１Ｈ－インドールの代わりに、５００μＭの５－クロロ－１Ｈ－インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．４分で溶出された以下の式（ＸＸＸＶＩＩＩ）：

【化２５０】



(XXXVIII)

の２－［５－クロロ－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチルアミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４４を参照）。

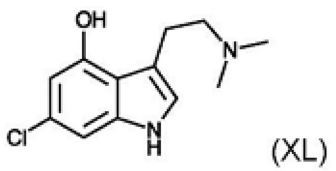
実施例３１－第三十一多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６００】

商業的に入手される誘導化されたインドール、トリプトファン、またはトリプタミン原料を最終生成物へ生物変換できるように親酵母株を遺伝子改変することにより、酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株Ｓｃ－６が作製された。酵母（サッカロミセス・セレビシエ）株は、遺伝子型Ｍａｔα、ｕｒａ３－５２、ｔｒｐ１－２８９、ｌｅｕ２－３，１１２、ｈｉｓ３Δ１、ＭＡＬ２－８Ｃ、ＳＵＣ２を有するＣＥＮ．ＰＫであった。親株は、いくつかの酵素段階を触媒するまたは支持するＰｓｉＨ（配列番号２４）、ＣＰＲ（配列

番号２６）、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ（配列番号６）、およびＰｓｉＭ（配列番号１４）を含むように改変された。改変には、ＰｓｉＫ（配列番号４９）も含まれたが、この酵素は生物変換プロセスに寄与する機能があるようには見えなかった。ＰｓｉＨ、ＣＰＲ、ＰｓｉＭ、およびＰｓｉＫは、以前に記載されたように（Ｄａｓｔｍａｌｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０１９，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．１５：３８４－３９０；Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ．１４：７３８－７４３）、組込みカセットの染色体相同組換えを通して当該株に含められた。反対に、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣは、蛋白質発現プラスミドに組み込まれ、ＰｓｉＨ、ＣＰＲ、ＰｓｉＭ、およびＰｓｉＫを既に有するゲノム組込み株に形質転換された。ＰｓｉＨ、ＣＰＲ、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ、ＰｓｉＭは、それぞれ配列番号２３、配列番号２５、配列番号５、および配列番号１３でコード化されており、更にそれぞれインフレームのＣ末端ＨＡ（配列番号３８、配列番号３９）、ｃ－ＭＹＣ（配列番号４０、配列番号４１）、ＨＩＳ（配列番号４６、配列番号４７）、およびＦＬＡＧ（配列番号４２、配列番号４３）エピトープタグを有する。組込みカセットは、以前に記載されているように（Ｄａｓｔｍａｌｃｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０１９；Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８）、サッカロミセス・セレビシエのゲノムＤＮＡから増幅された酵母プロモーター配列を用いて組み込まれ、構成的遺伝子発現を可能にしている。増幅プロモーターには、ＰＧＫ１（配列番号３０）、ＴＤＨ３（配列番号３１）、ＣＬＮ１（配列番号３２）、およびＵＧＡ１（配列番号３３）が含まれた。２つの組込みカセットは、次のようにアセンブルされた。すなわち、第一はタグされたＰｓｉＨおよびＣＰＲを有するＸＩＩ－４：：ＴＡＤＨ１－ＰｓｉＨ－ＨＡ－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＣＰＲ－ｃ－ｍｙｃ－ＴＣＹＣ１（配列番号２７）、第二はタグされたＰｓｉＫおよびＰｓｉＭを有するＸＩＩ－５：：ＴＡＤＨ１－ＰｓｉＫ－Ｖ５－ＰＰＧＫ１－ＰＴＤＨ３－ＰｓｉＭ－ＦＬＡＧ－ＴＣＹＣ１（配列番号２８）である。斯かるカセットのその後のゲノム組込みは、前述されたように行われた（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，２０１８）。斯かる２つのカセットの安定組込みの後、当該株は更に操作され、ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ（ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＣｌｏｓｔＳｐｏｒ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１）をコード化する酵母エピソームベクターで形質転換された。ｐＭＭ１－ｐＴＤＨ３－ＣｌｏｓｔＳｐｏｒ－Ｈｉｓ－ｔＣＹＣ１の構築においては、インフレームでＨＩＳエピトープタグ（配列番号４６）と融合された遺伝子ＣｌｏｓｔＳｐｏｒＴＤＣ（配列番号５）が、ＢａｍＨＩ／ＳａｃＩＩ制限部位を用いて、空のプラスミドｐＭＭ１（配列番号３４）に結合された。この例の場合、内因性のトリプトファンシンターゼ活性が十分なので、非天然のＴｒｐ遺伝子または改変されたＴｒｐ遺伝子の異種発現は必要ではなかった。最終的に改変された株はＳｃ－６と呼ばれた。Ｓｃ－６を用いて、実施例２０に記載の手順と同じ手順が化学式（ＸＬ）のシロシビン誘導体の生合成に使用されたが、４－クロロ－１Ｈ－インドールの代わりに５００μＭの６－クロロ－１Ｈ－インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が、生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、０．３８分で溶出された以下の式（ＸＬ）：

【化２５１】

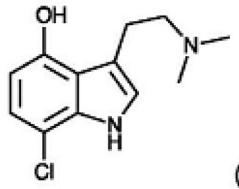


(XL)

の６－クロロ－３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－オールの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４５を参照）。

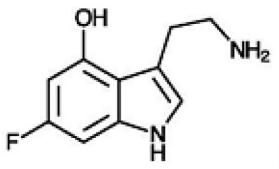
実施例３２－第三十二多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６０１】
同じ酵母株（Ｓｃ－６）および実施例３１に記載される手順が、化学式（ＸＸＸＩＸ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、４－クロロ－１Ｈ―インドールの代わりに、５００μＭの７－クロロ－１Ｈ―インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．１分で溶出された以下の式（ＸＸＸＩＸ）：
【化２５２】



(XXXIX)

の７－クロロ－３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－オールの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４６を参照）。
実施例３３－第三十三多置換シロシビン誘導体の生合成
【０６０２】
同じ酵母株（Ｓｃ－６）および実施例３１に記載される手順が、化学式（ＬＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、４－クロロ－１Ｈ―インドールの代わりに、５００μＭの６－フルオロ－１Ｈ―インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、２．３分で溶出された以下の式（ＬＩＩ）：
【化２５３】

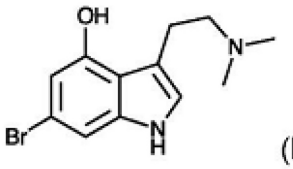


(LII)

の３－（２－アミノエチル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－オールの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４７を参照）。特に、生成物（ＬＩＩ）は、メチルトランスフェラーゼ酵素ＰｓｉＭの存在にも拘わらず、Ｎ，Ｎ－ジメチル機能を有していなかったが、これは、ＰｓｉＭがこの生成物（ＬＩＩ）を基質として受け入れる機能がないことを意味している。
実施例３４－第三十四多置換シロシビン誘導体の生合成
【０６０３】
同じ酵母株（Ｓｃ－６）および実施例３１に記載される手順が、化学式（ＬＩＩＩ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、４－クロロ－１Ｈ―インドールの代わりに、５００μＭの６－ブロモ－１Ｈ―インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ

－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、３．２分で溶出された以下の式（ＬＩＩＩ）：

【化２５４】



(LIII)

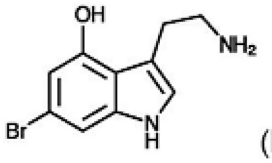
の６－ブロモ－３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－オールの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４８を参照）。

実施例３５－第三十五多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６０４】

同じ酵母株（Ｓｃ－６）および実施例３１に記載される手順が、化学式（ＬＩＶ）のシロシビン誘導体を生合成するのに使用された。但し、４－クロロ－１Ｈ―インドールの代わりに、５００μＭの６－ブロモ－１Ｈ―インドール（Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ，ｗｗｗ．ｃｏｍｂｉ－ｂｌｏｃｋｓ．ｃｏｍ）が生物変換の原料として供給された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、２．９分で溶出された以下の式（ＬＩＶ）：

【化２５５】



(LIV)

の３－（２－アミノエチル）－６－ブロモ－１Ｈ－インドール－４－オールの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図４９を参照）。特に、この例では、実施例３４で使用された原料と同じインドール原料が提供されたが、生成物（ＬＩＩＩ）は生成物（ＬＩＶ）と同じではない。事実、両生成物（ＬＩＩＩ）および（ＬＩＶ）とも、６－ブロモ－１Ｈ―インドールをＳｃ－６に供給することにより達成される。しかし、実施例３４では、生成物（ＬＩＩＩ）だけが分析された。反対に、この例では、生成物（ＬＩＶ）だけが分析された。

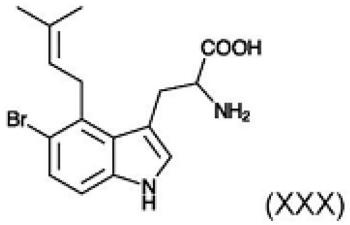
実施例３６－第三十六多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６０５】

シロシビン誘導体の合成は、ＦｇａＰＴ２酵素およびインビトロ手順を用いて達成された。ＦｇａＰＴ２（配列番号２１）をコード化するｃＤＮＡが合成され、Ｎｄｅ１およびＸｈｏ１部位を用いて、ｐＥＴ２６ｂ（＋）プラスミド（配列番号５４）へサブクローンされた。最終プラスミドｐＥＴ２６ｂ（＋）－ＦｇａＰＴ２は、ＦｇａＰＴ２のインフレームＣ末端ＨＩＳタグをコード化していた。精製された組換えＦｇａＰＴ２酵素（配列番号２２）が大腸菌で培養され、以下のようにして単離された。すなわち、プラスミドｐＥＴ２６ｂ（＋）－ＦｇａＰＴ２が大腸菌のＲｏｓｅｔｔａ（ＤＥ３）コンピテントセルに形質転換された。形質転換されたＲｏｓｅｔｔａ（ＤＥ３）大腸菌細胞は、ＬＢ培地で３０℃で終夜培養され、ＴＢ（Ｔｅｒｒｉｆｉｃ　ｂｒｏｔｈ）培地へ移され、光学密度（OD_{600}）が０．６～１．５に達するまで３７℃で培養された。細胞培養物は、組換え蛋白質発現を開始させるため、０．２ｍＭのＩＰＴＧを加えた１６℃のインキュベーターへ移された。２０時間後、細胞は５，０００ｘｇで６分間遠心分離して収穫され、細胞ペ

レットは、蛋白質抽出前にマイナス８０℃で保存された。ＦｇａＰＴ２組換え蛋白質を抽出および精製するため、大腸菌細胞は５０ｍＭのリン酸ナトリウム（ｐＨ７．０）および３００ｍＭのＮａＣｌを含む緩衝液に再懸濁し、細胞を分解するため、５～１０分間超音波処理を行った。細胞分解物は、１２，０００ｇで３０分間遠心分離し、溶解性の粗蛋白質を含む上澄み液が集められた。上澄み液は、ＨＩＳタグの標的蛋白質を単離するため、コバルト樹脂（ＴＡＬＯＮ　Ｓｕｐｅｒｆｌｏｗ（商標）、Ｃｙｔｉｖａ）に移された。精製されたタンパク質は５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．０）、１００ｍＭのＮａＣｌ、および１０％のグリセロールを含む緩衝液にマイナス８０℃で保存された。トリプトファン誘導体２－アミノ－３－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）プロピオン酸（ｗｗｗ．ｓｉｇｍａａｌｄｒｉｃｈ．ｃｏｍ）およびＤＭＡＰＰ（ｗｗｗ．ｓｉｇｍａａｌｄｒｉｃｈ．ｃｏｍ）が、反応の補助基質として使用された。簡単に述べると、反応は以下のように設定された。すなわち、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）、１８０μＭのＤＭＡＰＰ、０．５ｍＭのトリプトファン誘導体、および３００μｇ／ｍＬのＦｇａＰＴ２が一緒に添加され、３７℃で２時間反応が行われた。反応を終わらせ、タンパク質を沈殿させるため、等量のＭｅＯＨが添加された。試料は、目的の生成物を含む上澄み液を移すため、１３，０００ｇで２０分間遠心分離された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．２分で溶出された以下の式（ＸＸＸ）：

【化２５６】



(XXX)

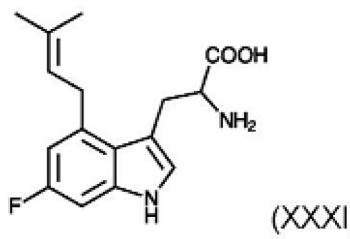
の２－アミノ－３－［５－ブロモ－４－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］プロピオン酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図５０を参照）。

実施例３７－第三十七多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６０６】

シロシビン誘導体の合成は、ＦｇａＰＴ２酵素および実施例３６記載のインビトロ手順を用いて達成されたが、２－アミノ－３－（５－ブロモ－１Ｈ－インドール－３－イル）プロピオン酸基質の代わりに、２－アミノ－３－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）プロピオン酸（ｗｗｗ．ｓｉｇｍａａｌｄｒｉｃｈ．ｃｏｍ）が使用された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．０分で溶出された以下の式（ＸＸＸＩ）：

【化２５７】



(XXXI)

の２－アミノ－３－［６－フルオロ－４－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インド

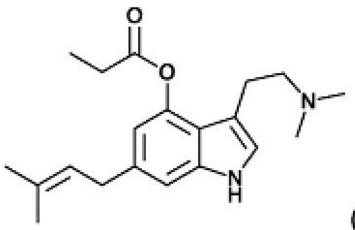
ール－３－イル］プロピオン酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図５１を参照）。

実施例３８－第三十八多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６０７】

シロシビン誘導体の合成は、ＰｒｉＢ酵素およびインビトロ手順を用いて達成された。ＰｒｉＢ（配列番号１７）をコード化するｃＤＮＡが合成され、Ｎｄｅ１およびＸｈｏ１部位を用いて、ｐＥＴ２６ｂ（＋）プラスミド（配列番号５４）へサブクローンされた。最終プラスミドｐＥＴ２６ｂ（＋）－ＰｒｉＢは、ＰｒｉＢのインフレームＣ末端ＨＩＳタグをコード化していた。精製された組換えＰｒｉＢ酵素（配列番号１８）が大腸菌で培養され、以下のようにして単離された。すなわち、プラスミドｐＥＴ２６ｂ（＋）－ＰｒｉＢが大腸菌のＲｏｓｅｔｔａ（ＤＥ３）コンピテントセルに形質転換された。形質転換されたＲｏｓｅｔｔａ（ＤＥ３）大腸菌細胞は、ＬＢ培地で３０℃で終夜培養され、ＴＢ（Ｔｅｒｒｉｆｉｃ　ｂｒｏｔｈ）培地へ移され、光学密度（OD_{600}）が０．６～１．５に達するまで３７℃で培養された。細胞培養物は、組換え蛋白質発現を開始させるため、０．５ｍＭのＩＰＴＧを加えた１６℃のインキュベーターへ移された。２０時間後、細胞は５，０００ｘｇで６分間遠心分離して収穫され、細胞ペレットは、蛋白質抽出前にマイナス８０℃で保存された。ＰｒｉＢ組換え蛋白質を抽出および精製するため、大腸菌細胞は５０ｍＭのリン酸ナトリウム（ｐＨ７．０）および３００ｍＭのＮａＣｌを含む緩衝液に再懸濁し、細胞を分解するため、５～１０分間超音波処理を行った。細胞分解物は、１２，０００ｇで３０分間遠心分離し、溶解性の粗蛋白質を含む上澄み液が集められた。上澄み液は、ＨＩＳタグの標的蛋白質を単離するため、コバルト樹脂（ＴＡＬＯＮ　Ｓｕｐｅｒｆｌｏｗ（商標）、Ｃｙｔｉｖａ）に移された。精製されたタンパク質は５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．０）、１００ｍＭのＮａＣｌ、および１０％のグリセロールを含む緩衝液にマイナス８０℃で保存された。補助基質３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イル）プロピオン酸（Ｉｎｄｏｌ　Ｓｈｏｐ；　ｗｗｗ．ｔｈｅｉｎｄｏｌｅｓｈｏｐ．ｃｏｍ）およびＤＭＡＰＰ（ｗｗｗ．ｓｉｇｍａａｌｄｒｉｃｈ．ｃｏｍ）が反応に使用された。簡単に述べると、反応は以下のように設定された。すなわち、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ８．０）、１８０μＭのＤＭＡＰＰ、０．５ｍＭの３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イル）プロピオン酸、および３９２μｇ／ｍＬのＰｒｉＢが一緒に添加され、３７℃で２時間反応が行われた。反応を終わらせ、タンパク質を沈殿させるため、等量のＭｅＯＨが添加された。試料は、目的の生成物を含む上澄み液を移すため、１３，０００ｇで２０分間遠心分離された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．７分で溶出された以下の式（ＸＬＩ）：

【化２５８】



(XLI)

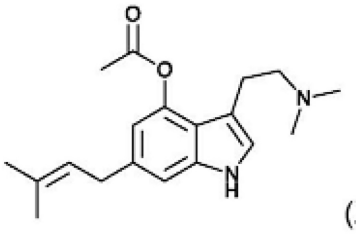
の３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－４－イルプロピオン酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図５２を参照）。

実施例３９－第三十九多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６０８】

シロシビン誘導体の合成は、ＰｒｉＢ酵素および実施例３８記載のインビトロ手順を用いて達成されたが、３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イルプロピオン酸基質の代わりに、３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イル酢酸（Ｉｎｄｏｌ　Ｓｈｏｐ；　ｗｗｗ．ｔｈｅｉｎｄｏｌｅｓｈｏｐ．ｃｏｍ）が使用された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．４分で溶出された以下の式（ＸＬＩＩ）：

【化２５９】



(XLII)

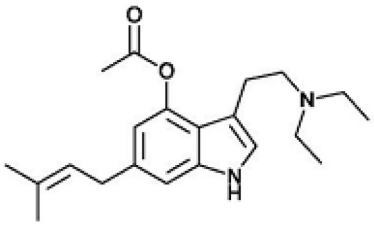
の３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－４－イル酢酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図５３を参照）。

実施例４０－第四十多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６０９】

シロシビン誘導体の合成は、ＰｒｉＢ酵素および実施例３８記載のインビトロ手順を用いて達成されたが、３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イルプロピオン酸基質の代わりに、３－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イル酢酸（Ｉｎｄｏｌ　Ｓｈｏｐ；　ｗｗｗ．ｔｈｅｉｎｄｏｌｅｓｈｏｐ．ｃｏｍ）が使用された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．６分で溶出された以下の式（ＸＬＶ）：

【化２６０】



(XLV)

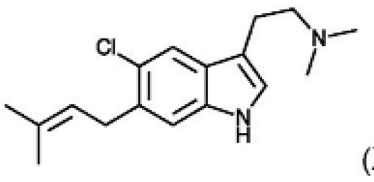
の３－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－４－イル酢酸の単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図５４を参照）。

実施例４１－第四十一多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６１０】

シロシビン誘導体の合成は、ＰｒｉＢ酵素および実施例３８記載のインビトロ手順を用いて達成されたが、３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イルプロピオン酸基質の代わりに、Ｎ，Ｎ－ジメチル［２－（５－クロロ－１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］アミン（Ｉｎｄｏｌ　Ｓｈｏｐ；　ｗｗｗ．ｔｈｅｉｎｄｏｌｅｓｈｏｐ．ｃｏｍ）が使用された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ　ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．７分で溶出された以下の式（ＸＬＩＶ）：

【化２６１】



(XLIV)

のＮ，Ｎ－ジメチル（２－［５－クロロ－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エチル）アミンの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図５５Ａを参照）。標準手順（Ｍｅｎｅｎｄｅｚ－Ｐｅｒｄｏｍｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０２１，Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍ　５６：　３４６８３）に従い、更なる分析が、高エネルギー衝突（ＨＣＤ）を用いて、専用のポストＬＴＱ窒素衝突セルで達成された。オービトラップベースのＨＲフラグメント検出（標準化された衝突エネルギーＮＣＥ３５）を用いることにより、以下に示されるように（図５５Ｂ、表１２）、組成式を、式（ＸＬＩＶ）の標的シロシビン誘導体を特徴付ける以後診断イオン種に割り当てる機会が可能となった（Ｓｅｒｖｉｌｌｏ　Ｌ．ｅｔ　ａｌ．，　２０１３，　Ｊ．　Ａｇｒｉｃ．　Ｃｈｅｍ．　６１：　５１５６－５１６２）。

【０６１１】

【表６６】

表１２

m/z	% 相対存在量	イオン種	Δ ppm
246.10398	100	$[M + H - C_6H_9N]^+$	1.71
61.09263	2.0		
199.41002	1.5		
181.73308	1.4		
65.66295	1.2		
116.30919	1.2		
56.98338	1.1		
80.77037	1.1		
164.10424	0.9		
151.38086	0.9		

実施例４２－第四十二多置換シロシビン誘導体の生合成

【０６１２】

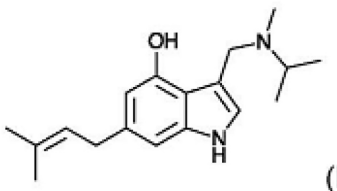
シロシビン誘導体の合成が、（１）化学合成、次に（２）ＰｒｉＢ酵素によるインビトロ酵素変換によって達成された。化学合成は、図１３Ｄに示される合成手順を用いて行われた。

【０６１３】

アルゴン散布下において、ゼロ℃で、無水ジエチルエーテル（１０ｍＬ）中の４－ベンジルオキシインドール１３Ｄ－１（１．００ミリモル、１．００当量）の溶液に、塩化オキサリル（２．０５ミリモル、２．０５当量）が３０分かけて滴下され、反応は０～５℃で３時間継続された。無水ジエチルエーテル（５ｍＬ）中のＮ－メチルイソプロピルアミン（５．００ミリモル、５．００当量）溶液が１時間かけて滴下された。当該溶液は真空

濃縮され、残渣はジクロロメタン（３０ｍＬ）に再溶解された。有機溶液は水（４ｘ１０ｍＬ）および塩水（１ｘ１０ｍＬ）で洗浄され、無水Na_2SO_4上で乾燥し、減圧下で濃縮すると、化合物１３Ｄ－２が得られたが、この化合物はそれ以上精製することなく次の工程で使用された。無水ＴＨＦ（１Ｍ、５．２０当量）および１，４－ジオキサンの混合液中の水素化アルミニウムリチウム溶液が、アルゴン下で６０℃に温められた。無水ＴＨＦ（２．０ｍＬ）および１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）の混合液中の化合物１３Ｄ－２の溶液が３０分かけて滴下され、反応は７０℃で２時間行われた。反応は更に２０時間９５℃で還流された。ゼロ℃に冷却後、過剰な水素化アルミニウムリチウムは、水（０．４ｍＬ）およびＴＨＦ（２．０ｍＬ）の混合液を滴下することにより消失させた。ジエチルエーテル（１０ｍＬ）が添加され、反応混合物は室温で３０分間撹拌された。沈殿物は真空濾過により除去し、濾液を無水Na_2SO_4上で乾燥させ真空下で濃縮すると、化合物３が得られたが、この化合物はそれ以上精製することなく使用された。粗化合物１３Ｄ－３は９５％ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）に溶解され、それに活性炭上の１０％パラジウム（０．１１０当量）が添加された。反応フラスコは真空にされ、その代わりに水素が充填された。室温で２時間撹拌した後、触媒を濾過で除去し、溶媒を減圧下で除去すると、化合物１３Ｄ－４が得られたが、この化合物は、溶離剤として水／アセトニトリル＋０．１％のギ酸を用いて、Ｃ１８シリカゲル上の逆相カラムクロマトグラフィによって精製された。次に、化合物１３Ｄ－４は、実施例３８記載の手順を用いて作製および精製されたＰｒｉＢ酵素による生物変換用の基質として用いられた。ＰｒｉＢによるインビトロ変換は、実施例３８記載の手順と同じ手順を用いて行われたが、３－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－インドール－４－イルプロピオン酸基質の代わりに化合物１３Ｄ－４が使用された。分析は、実施例３に記載されているように、高性能ＬＣ－ＨＥＳＩ－ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ－ＸＬ ＭＳ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて実行された。正確なｍ／ｚおよび予想される組成式を有する単一プロトン化生成物が、４．２分で溶出された以下の式（ＬＸＸＶＩ）：

【化２６２】



(LXXVI)

の３－［２－［（イソプロピル）－Ｎ－メチルアミノ］エチル］－６－（３－メチル－２－ブテニル）－１Ｈ－インドール－４－オールの単一プロトン化形体に一致した（ＥＩＣ、図５６を参照）。

【図面】

【図１】

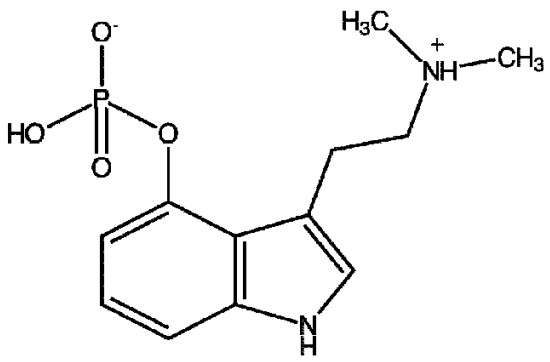


FIG. 1

【図２】

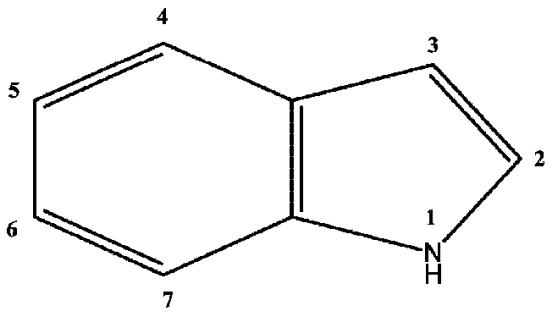


FIG. 2

【図３Ａ】

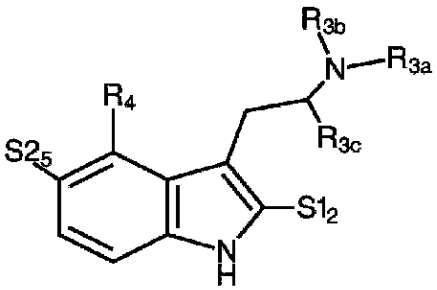


FIG. 3A

【図３Ｂ】

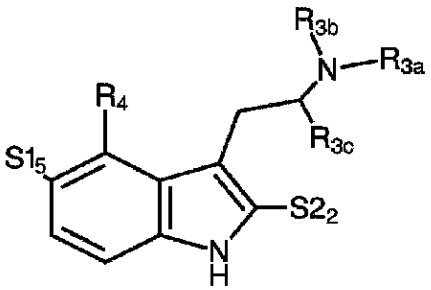


FIG. 3B

【図３Ｃ】

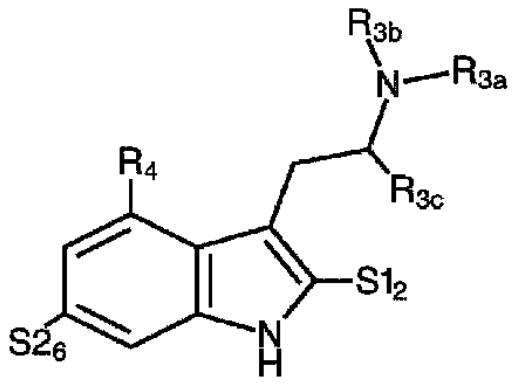


FIG. 3C

【図３Ｄ】

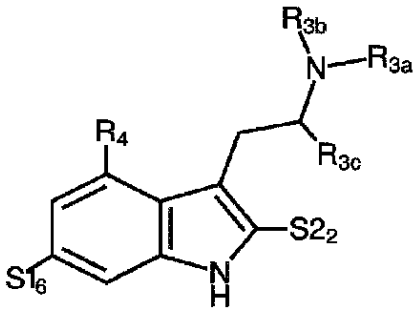


FIG. 3D

【図３Ｅ】

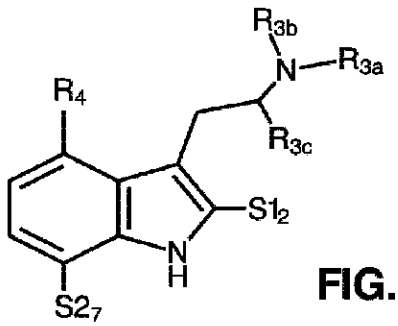


FIG. 3E

【図３Ｆ】

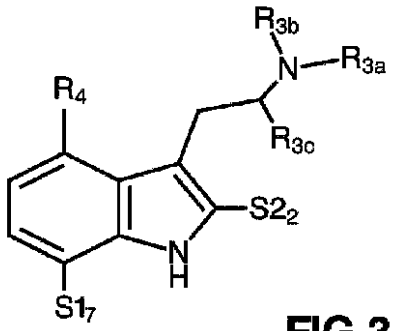


FIG.3F

【図３Ｇ】

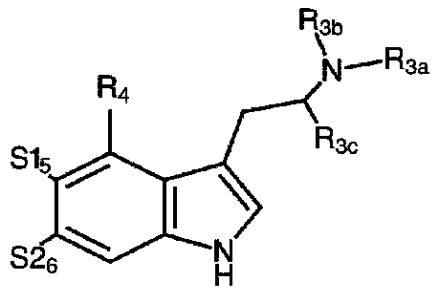


FIG. 3G

【図３Ｈ】

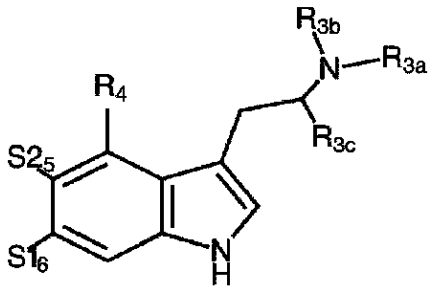


FIG. 3H

【図３Ｉ】

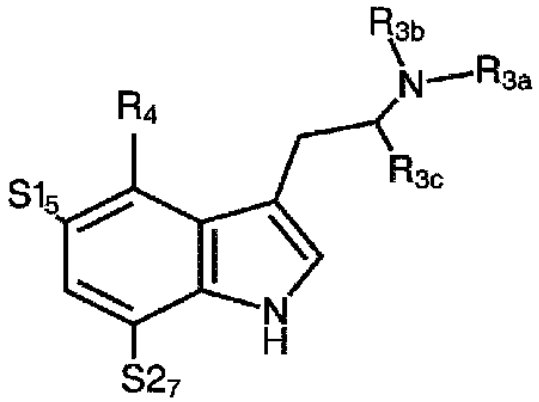


FIG. 3I

【図３Ｊ】

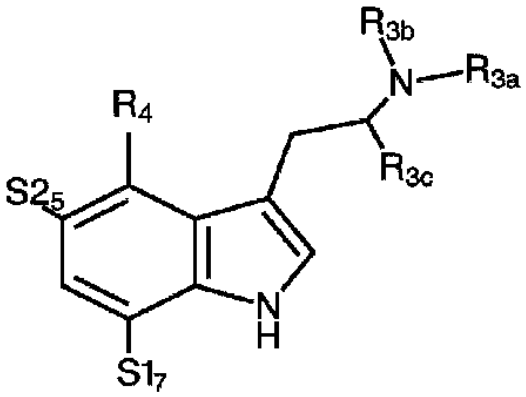


FIG. 3J

【図３Ｋ】

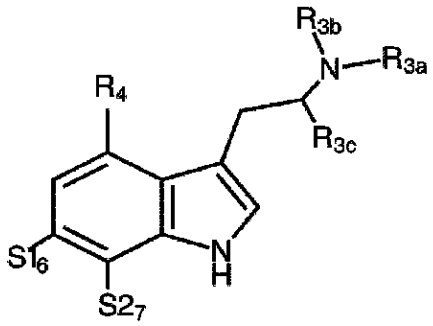


FIG. 3K

【図３Ｌ】

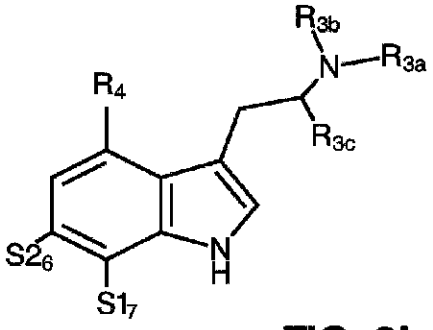


FIG. 3L

【図４Ａ】

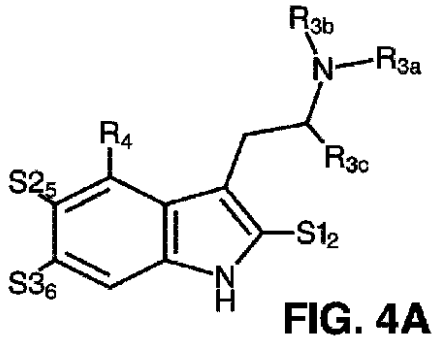


FIG. 4A

【図４Ｂ】

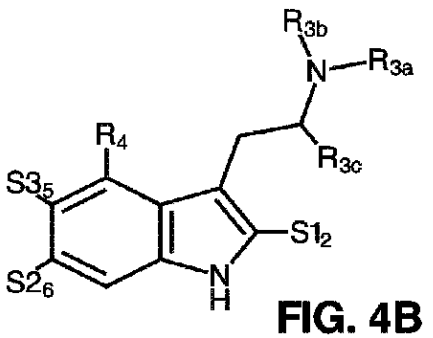


FIG. 4B

【図４Ｃ】

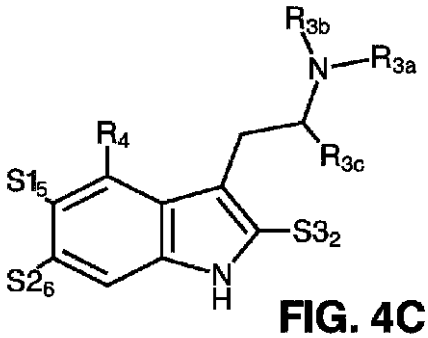


FIG. 4C

【図４Ｄ】

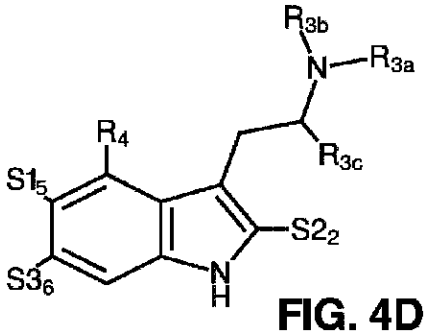


FIG. 4D

【図４Ｅ】

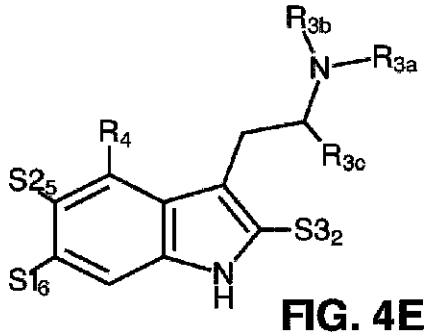


FIG. 4E

【図４Ｆ】

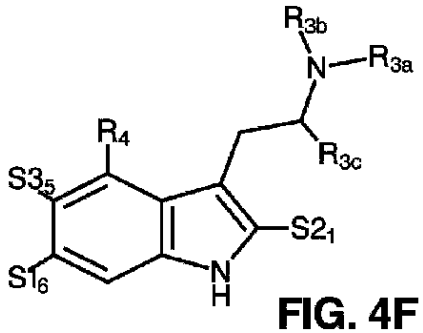


FIG. 4F

【図４Ｇ】

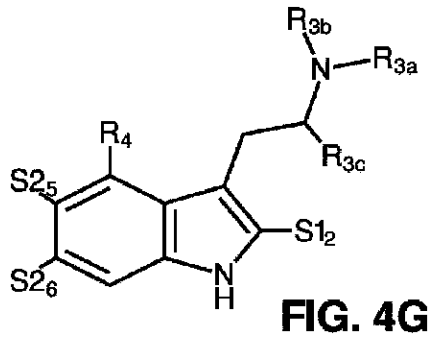


FIG. 4G

【図４Ｈ】

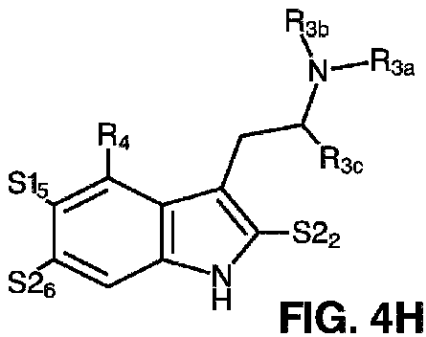


FIG. 4H

【図４Ｉ】

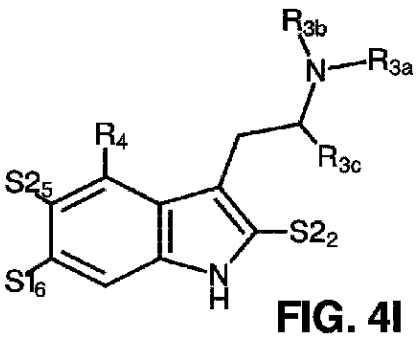


FIG. 4I

【図５Ａ】

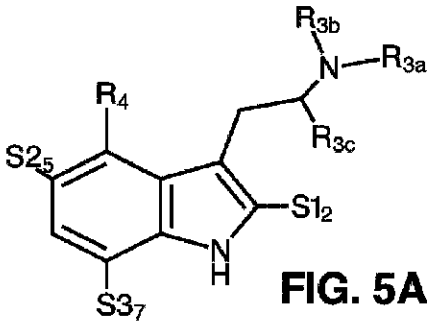


FIG. 5A

【図５Ｂ】

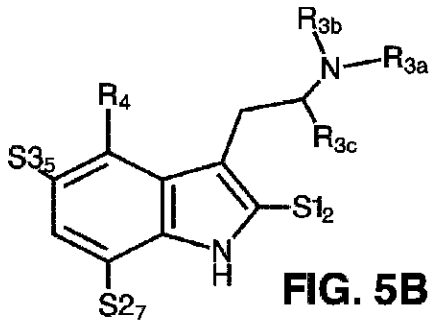


FIG. 5B

【図５Ｃ】

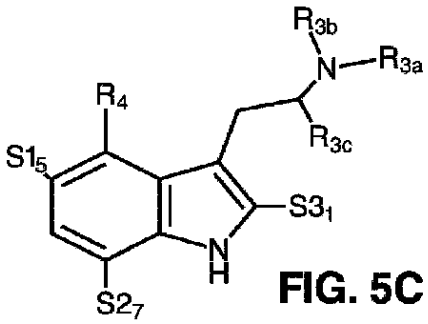


FIG. 5C

【図５Ｄ】

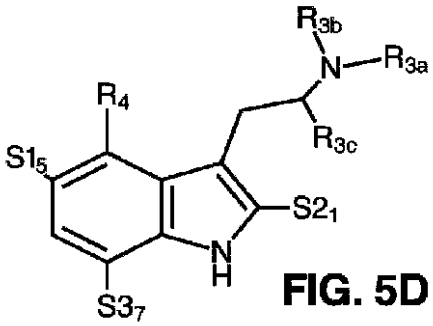


FIG. 5D

【図５Ｅ】

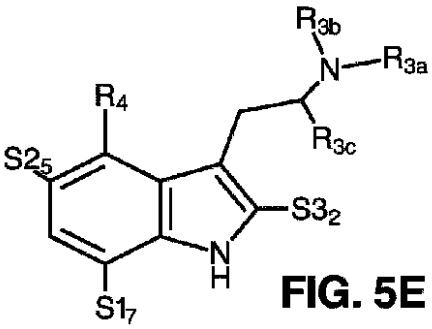


FIG. 5E

【図５Ｆ】

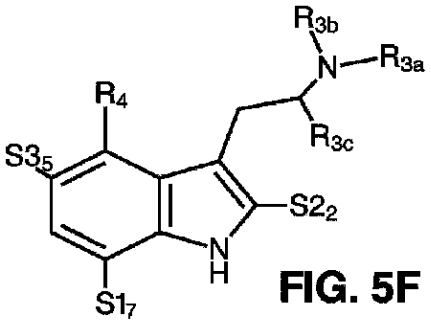


FIG. 5F

【図５Ｇ】

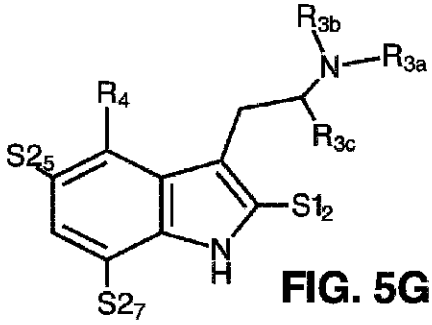


FIG. 5G

【図５Ｈ】

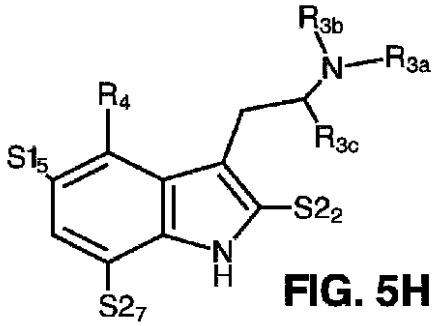


FIG. 5H

【図５Ｉ】

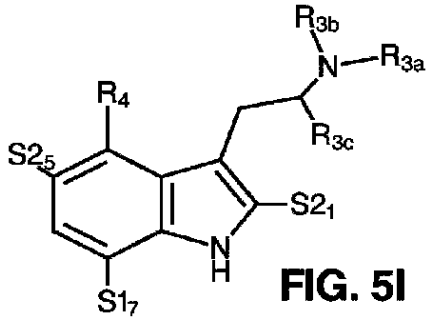


FIG. 5I

【図６Ａ】

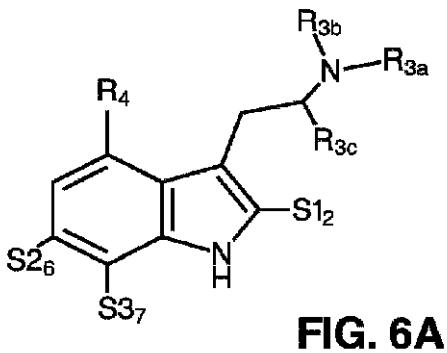


FIG. 6A

【図６Ｂ】

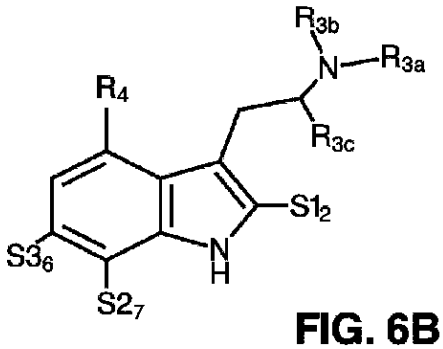


FIG. 6B

【図６Ｃ】

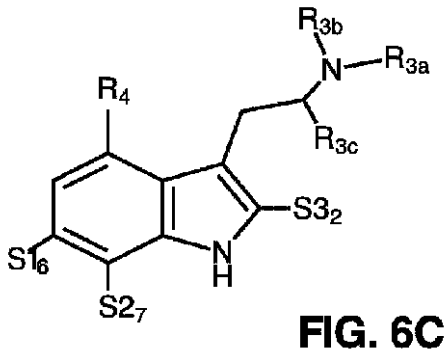


FIG. 6C

【図６Ｄ】

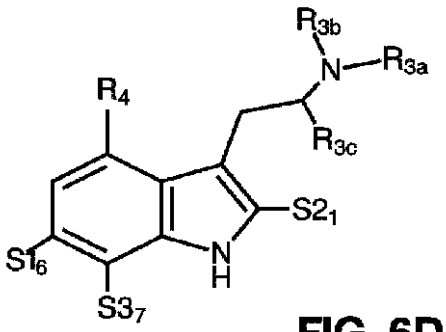


FIG. 6D

【図６Ｅ】

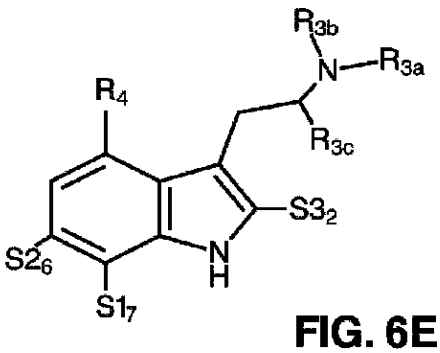


FIG. 6E

【図６Ｆ】

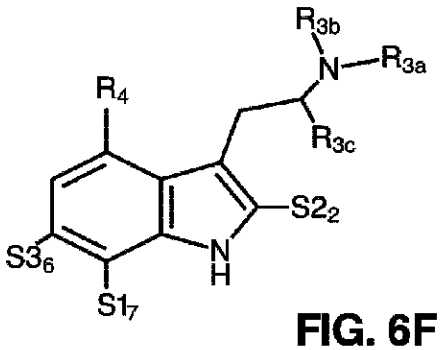


FIG. 6F

【図６Ｇ】

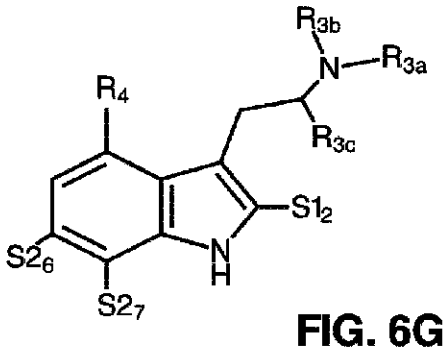


FIG. 6G

【図６Ｈ】

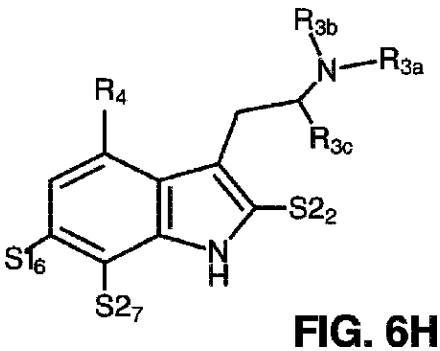


FIG. 6H

【図６Ｉ】

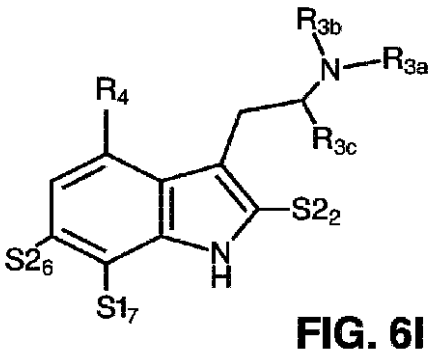


FIG. 6I

【図７Ａ】

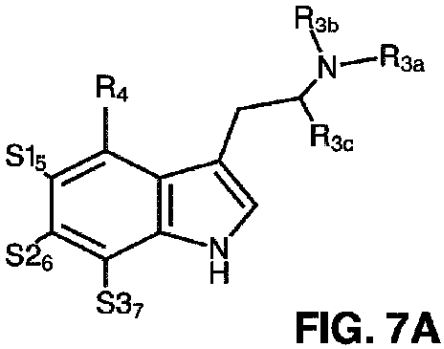


FIG. 7A

【図７Ｂ】

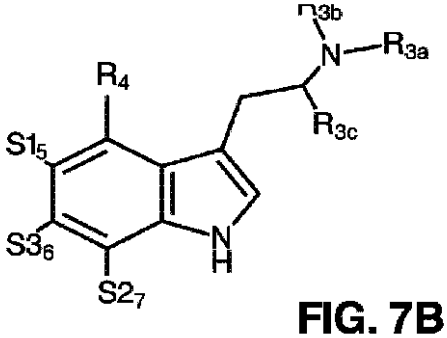


FIG. 7B

【図７Ｃ】

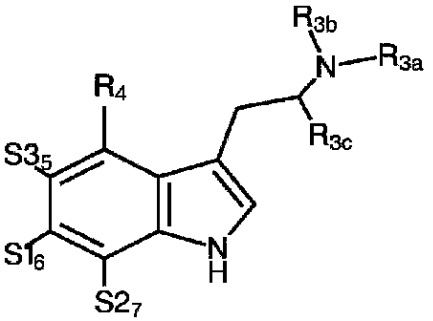


FIG. 7C

【図７Ｄ】

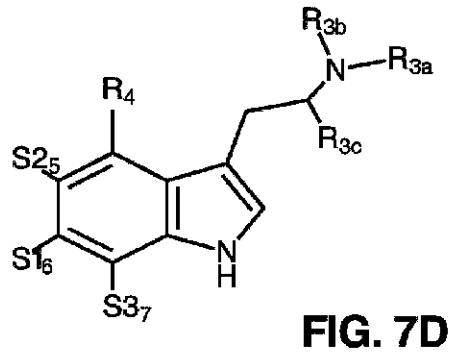


FIG. 7D

【図７Ｅ】

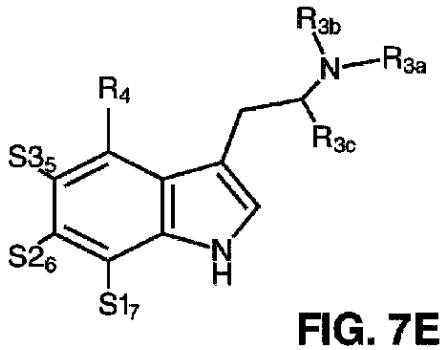


FIG. 7E

【図７Ｆ】

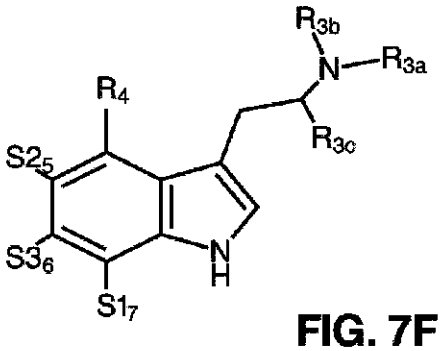


FIG. 7F

【図７Ｇ】

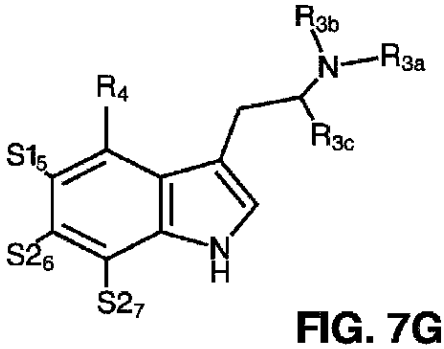


FIG. 7G

【図７Ｈ】

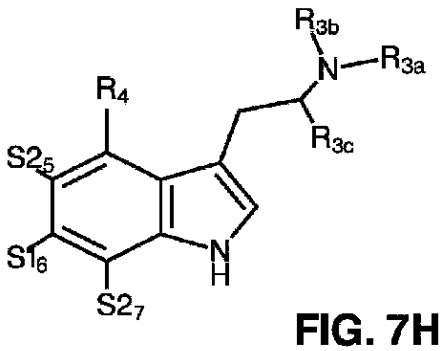


FIG. 7H

【図７Ｉ】

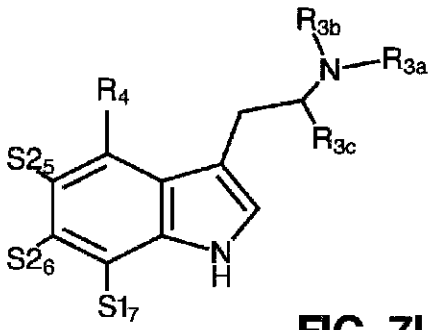


FIG. 7I

【図８Ａ】

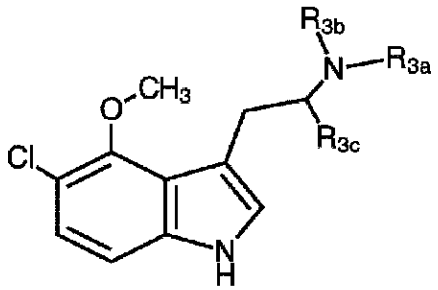


FIG. 8A

【図８Ｂ】

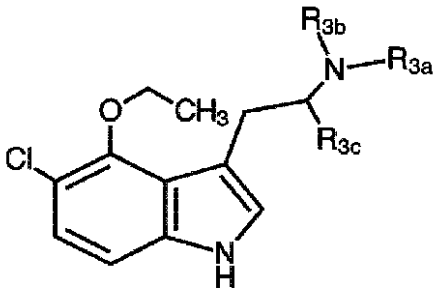


FIG. 8B

【図８Ｃ】

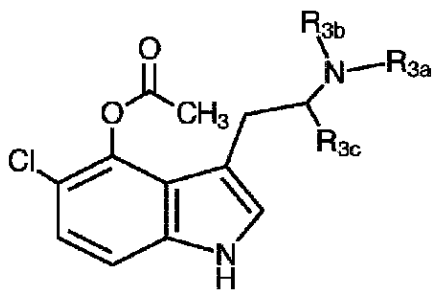


FIG. 8C

【図８Ｄ】

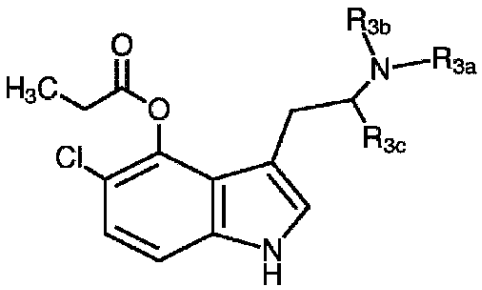


FIG. 8D

【図８Ｅ】

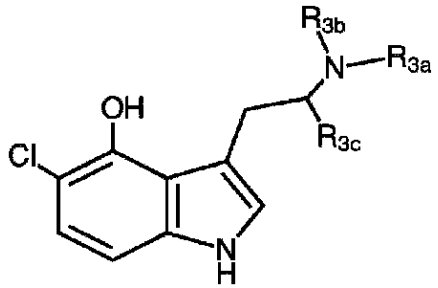


FIG. 8E

【図８Ｆ】

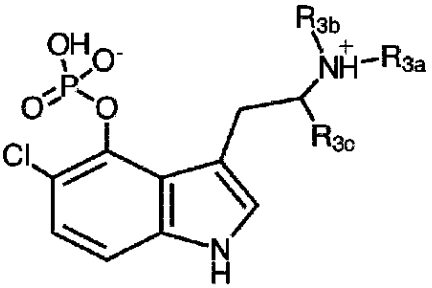


FIG. 8F

【図８Ｇ】

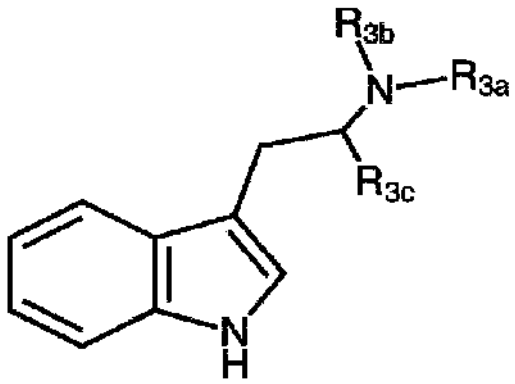


FIG. 8G

【図９】

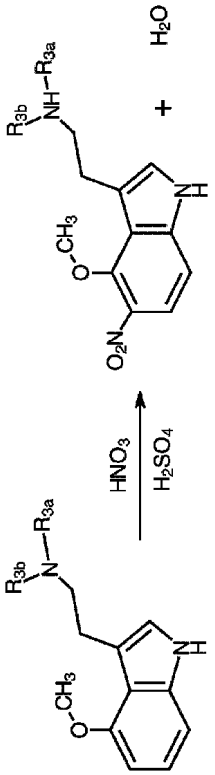
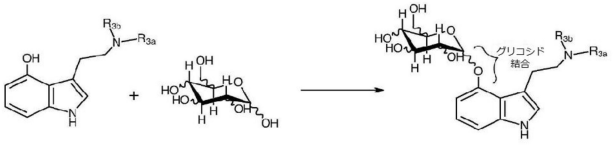


FIG. 9

【図１０】



【図１１Ａ】

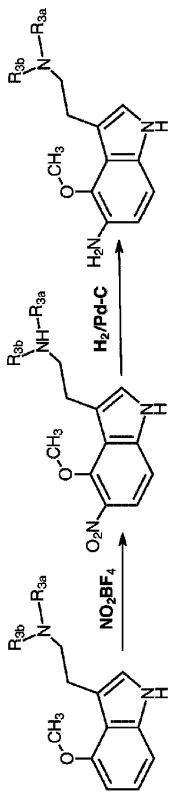
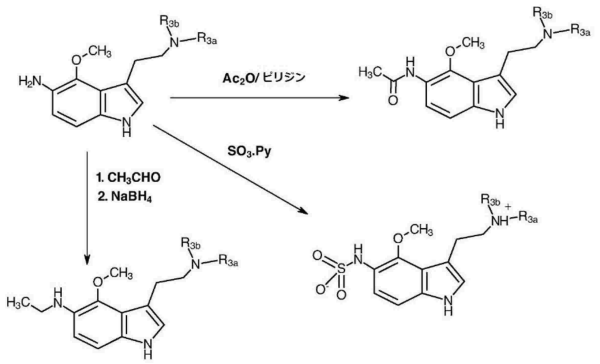


FIG. 11A

【図１１Ｂ】



【図１１Ｃ】

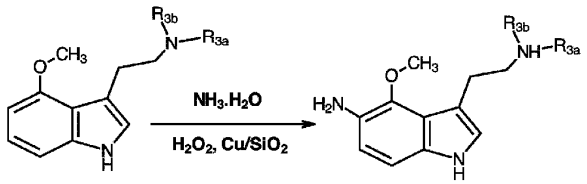
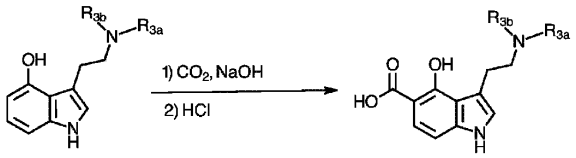


FIG. 11C

【図１２Ａ】



【図１２Ｂ】

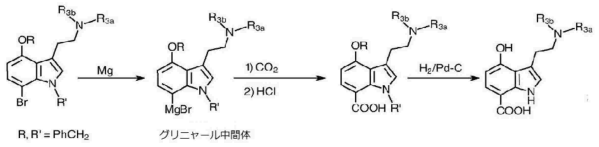
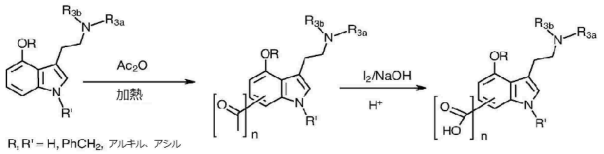


FIG. 12A

【図１２Ｃ】



【図１２Ｄ】

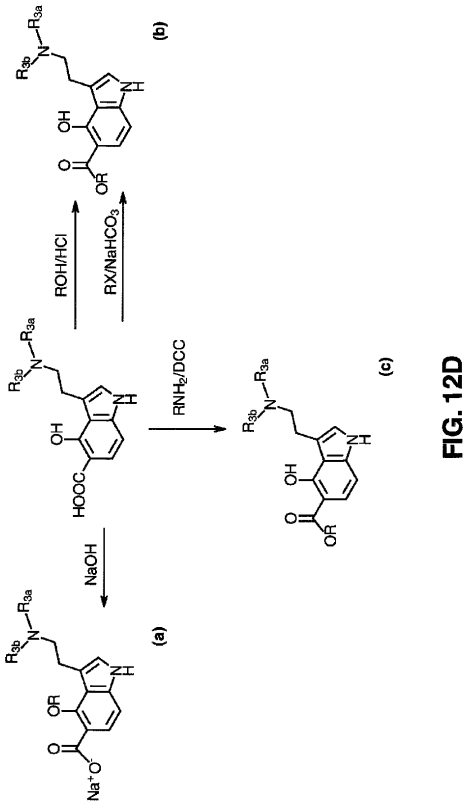
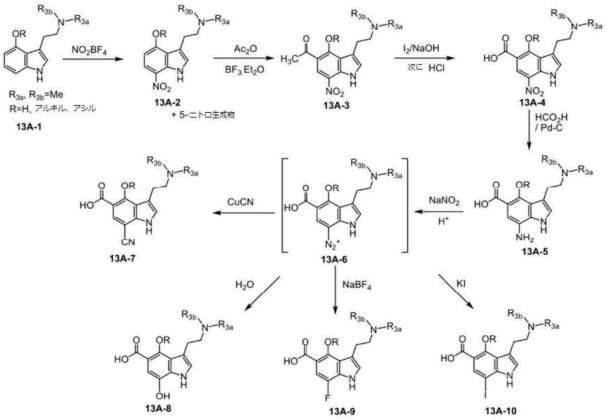


FIG. 12D

【図１３Ａ】



【図１３Ｂ】

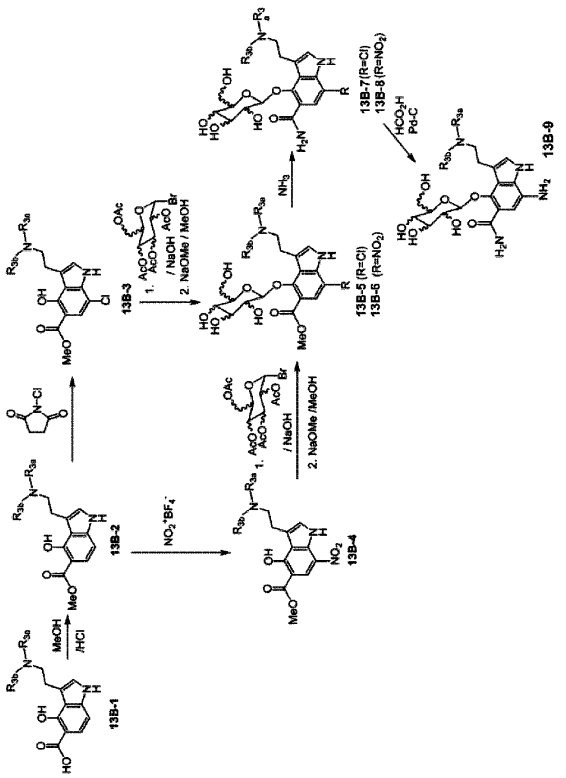
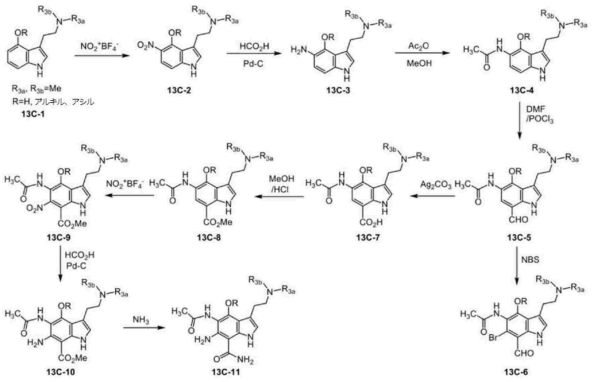
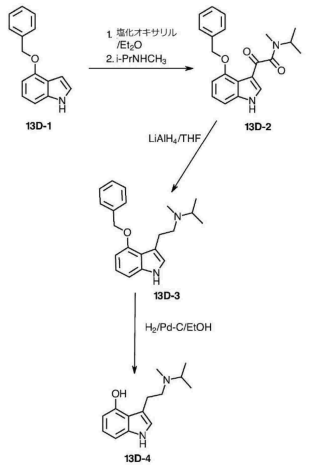


FIG. 13B

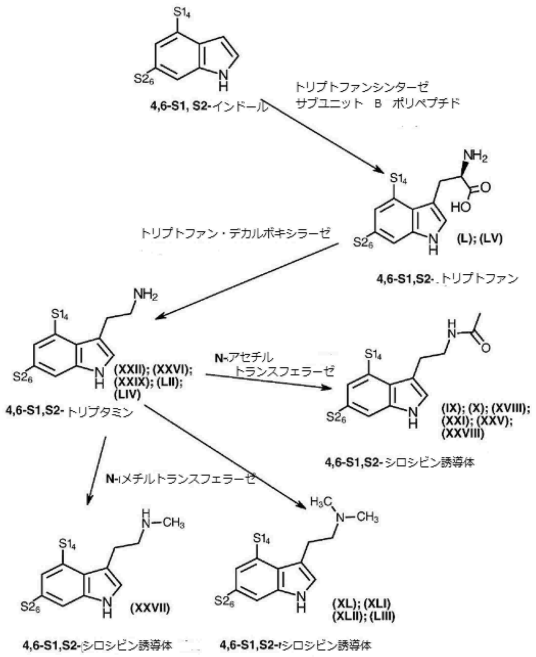
【図１３Ｃ】



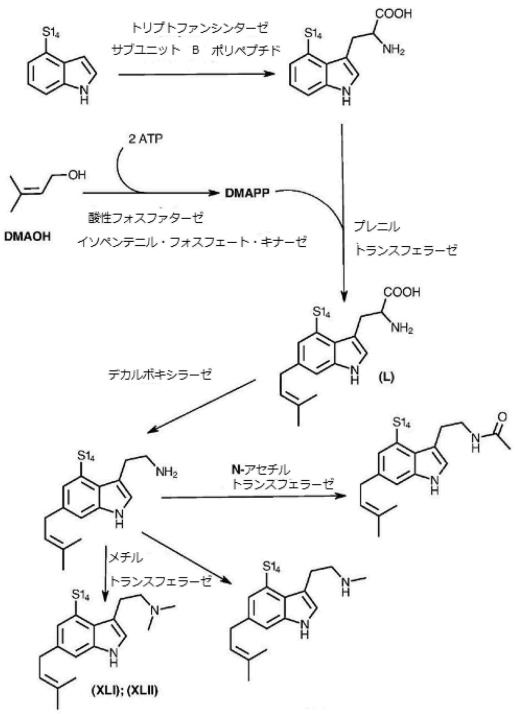
【図１３Ｄ】



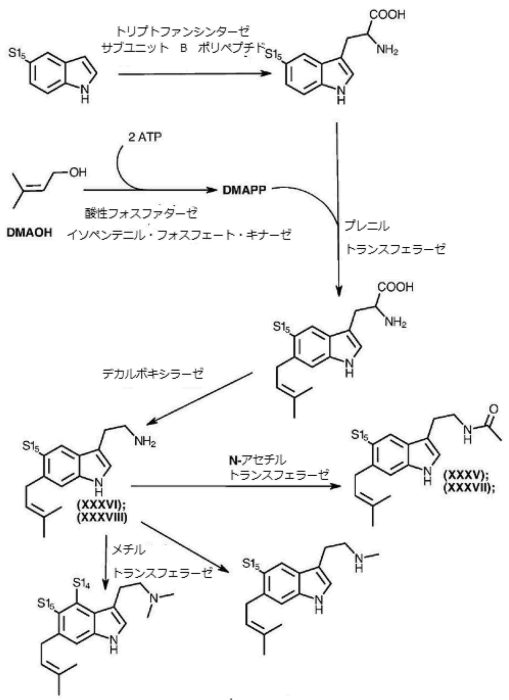
【図１４Ａ】



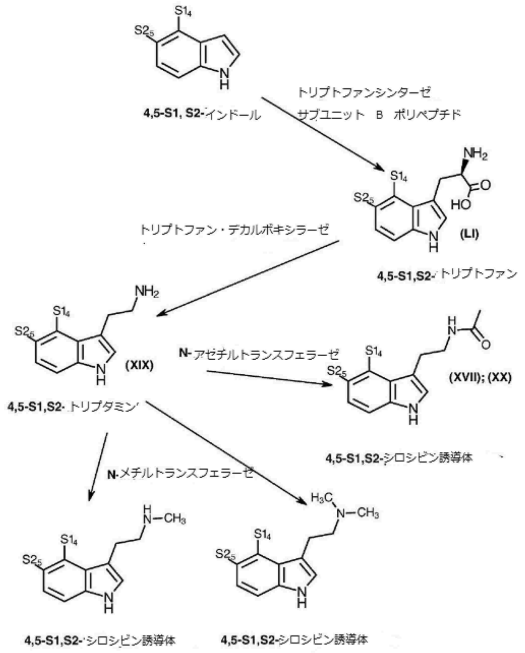
【図１４Ｂ】



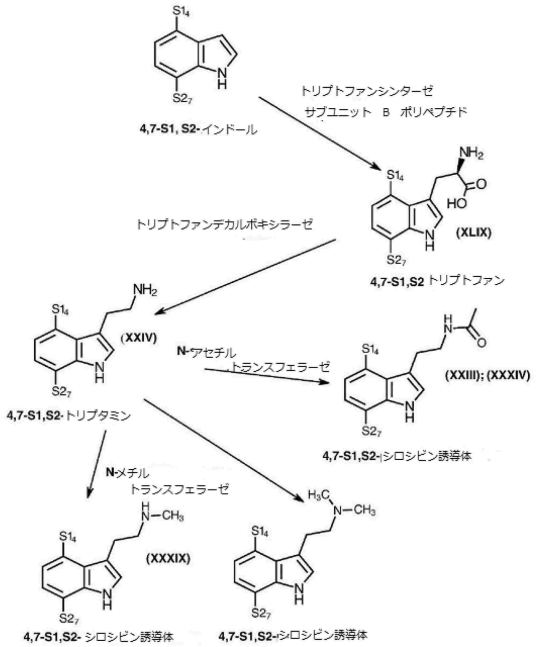
【図１４Ｃ】



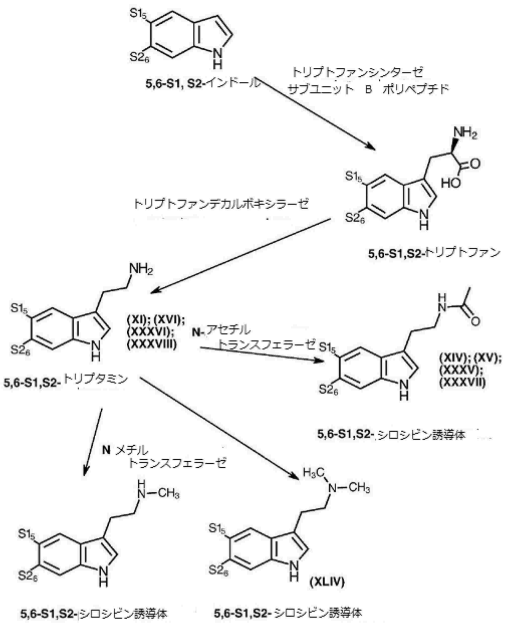
【図１４Ｄ】



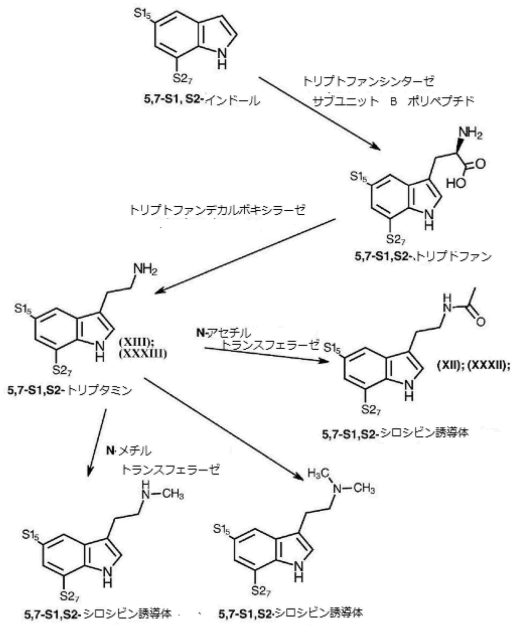
【図１４Ｅ】



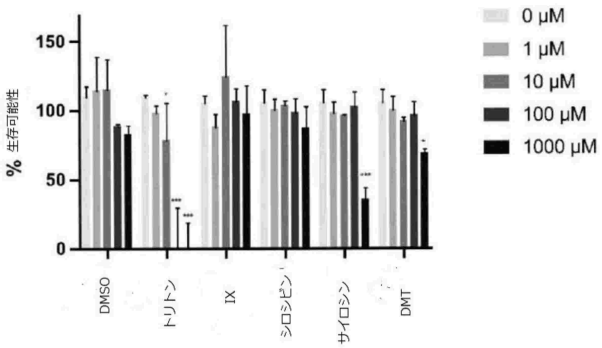
【図１４Ｆ】



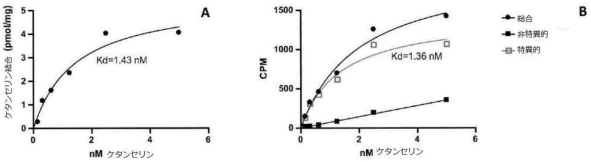
【図１４Ｇ】



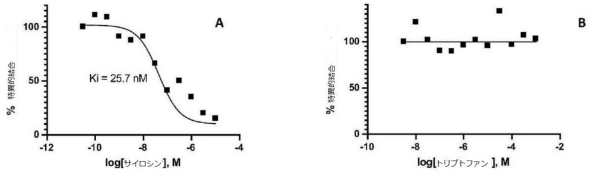
【図１５Ａ】



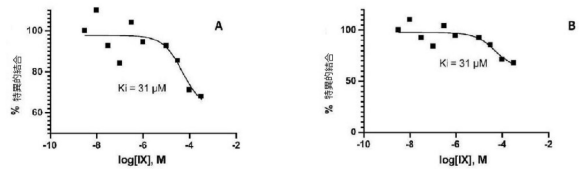
【図１５Ｂ】



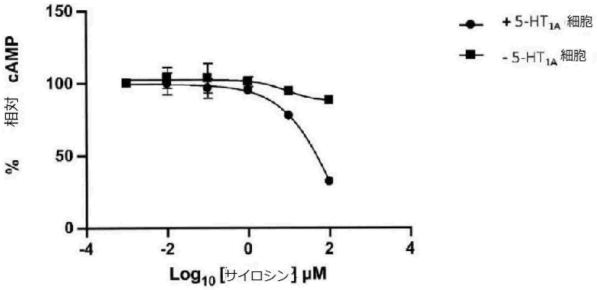
【図１５Ｃ】



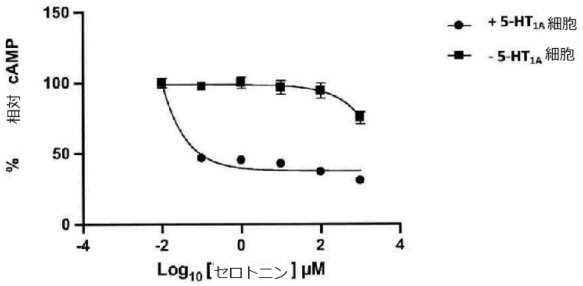
【図１５Ｄ】



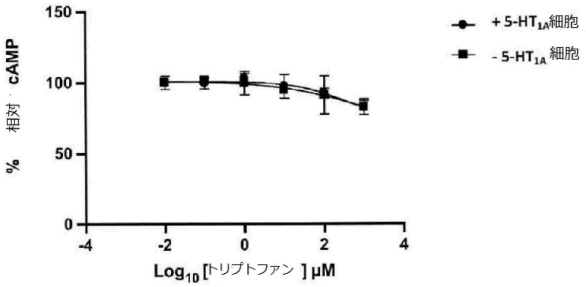
【図１５Ｅ】



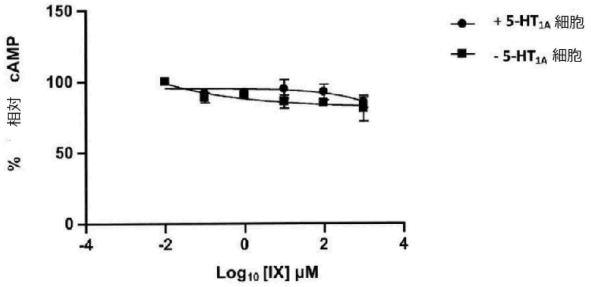
【図１５Ｆ】



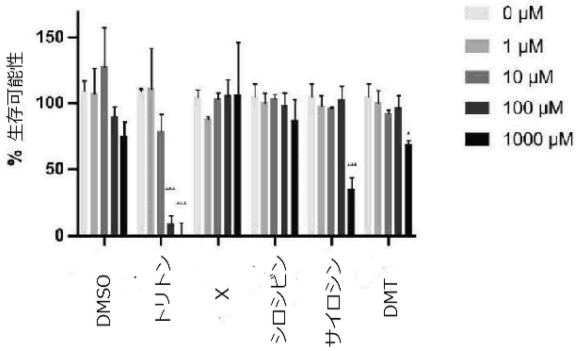
【図１５Ｇ】



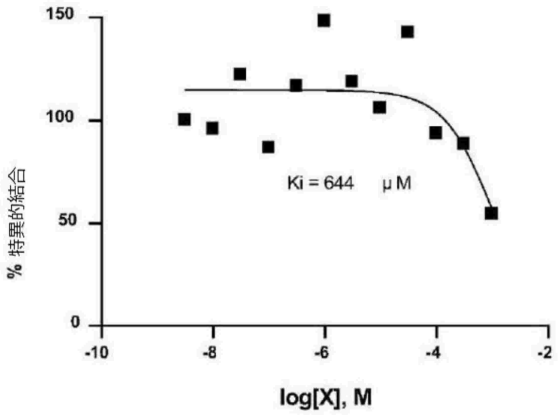
【図１５Ｈ】



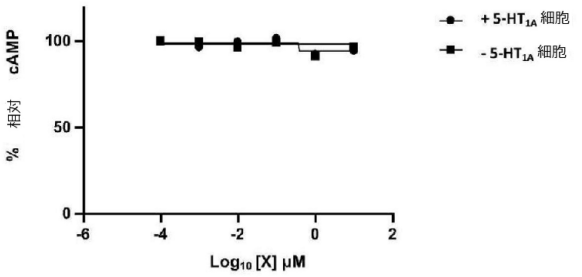
【図１６Ａ】



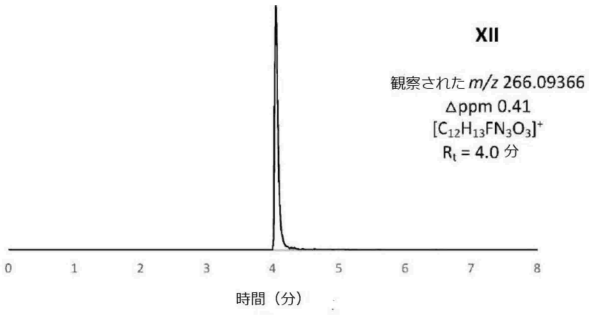
【図１６Ｂ】



【図１６Ｃ】



【図１７Ａ】



【図１７Ｂ】

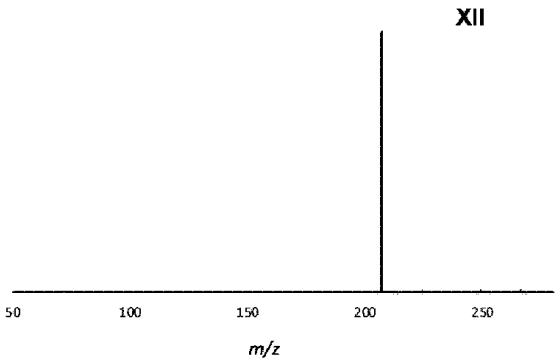
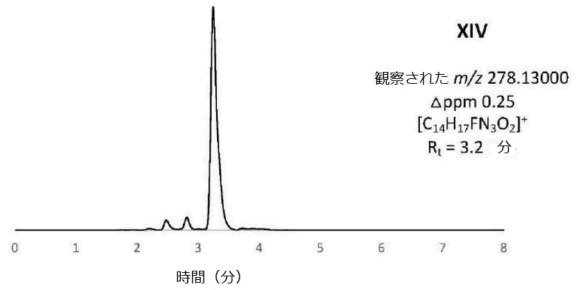


FIG. 17B

【図１８Ａ】



【図１８Ｂ】

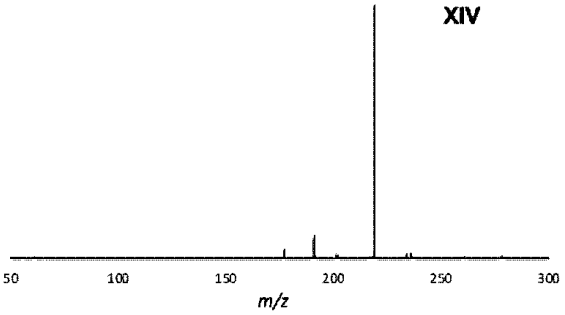
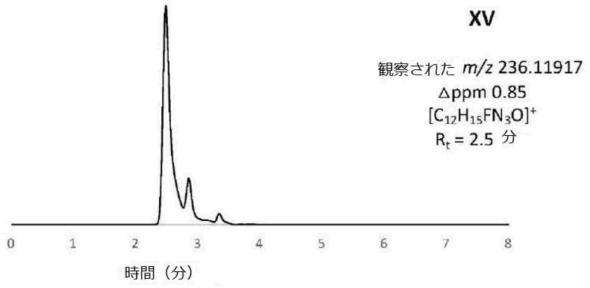


FIG. 18B

【図１９Ａ】



【図１９Ｂ】

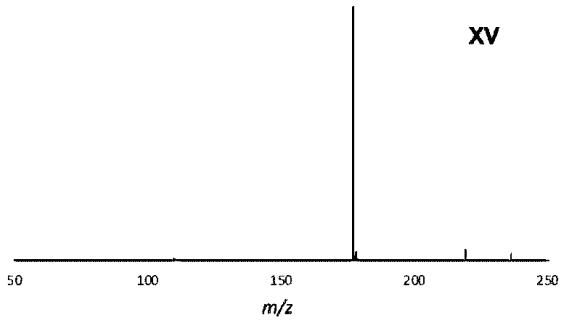
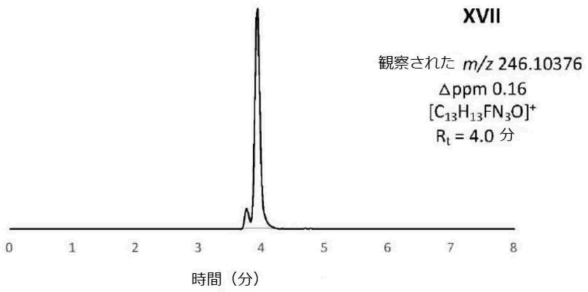
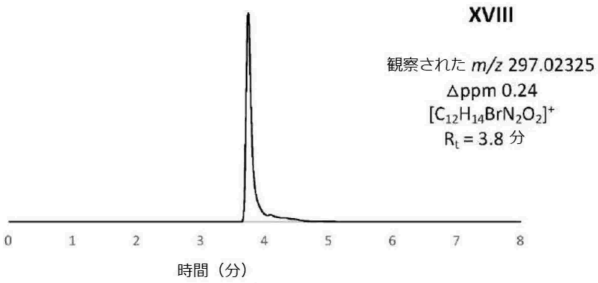


FIG. 19B

【図２０】



【図２１Ａ】



【図２１Ｂ】

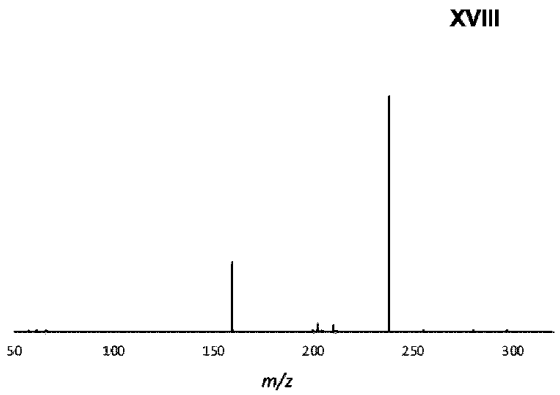
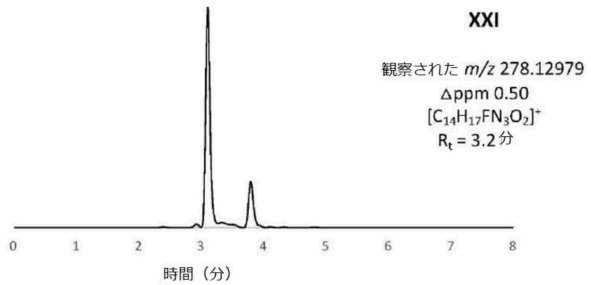


FIG. 21B

【図２２Ａ】



【図２２Ｂ】

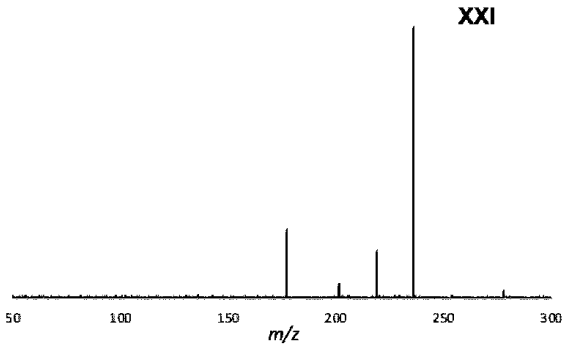
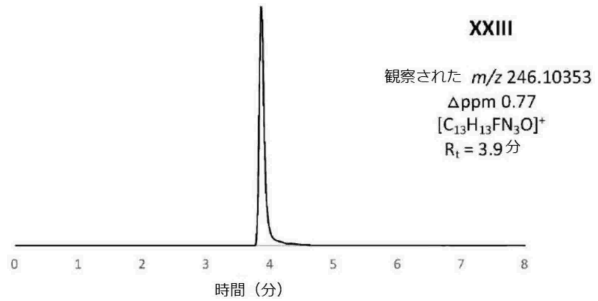


FIG. 22B

【図２３Ａ】



【図２３Ｂ】

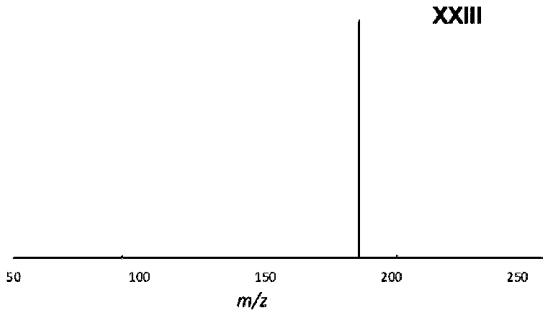
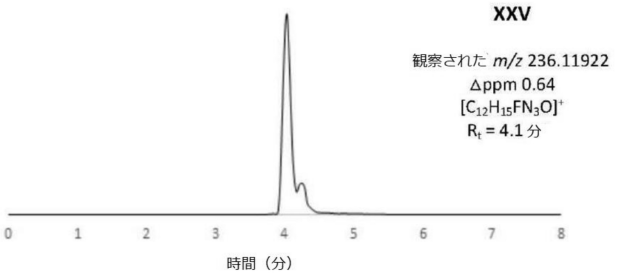
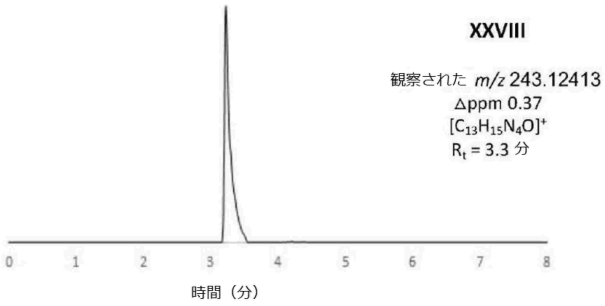


FIG. 23B

【図２４】



【図２５Ａ】



【図２５Ｂ】

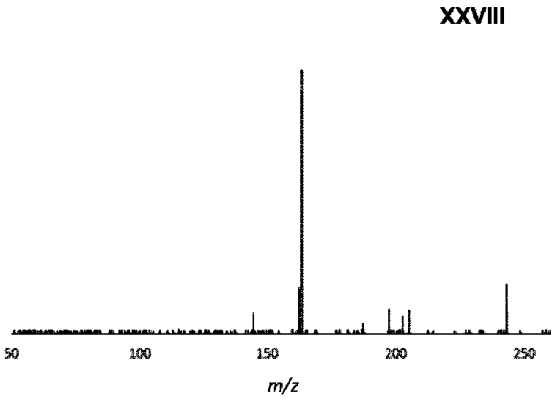
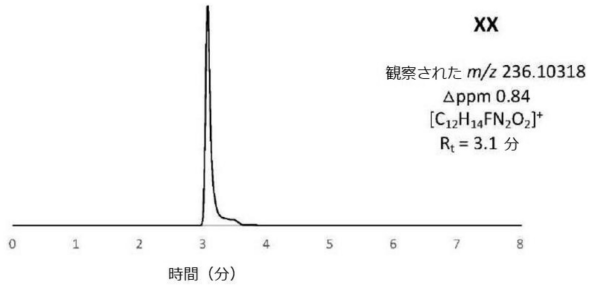
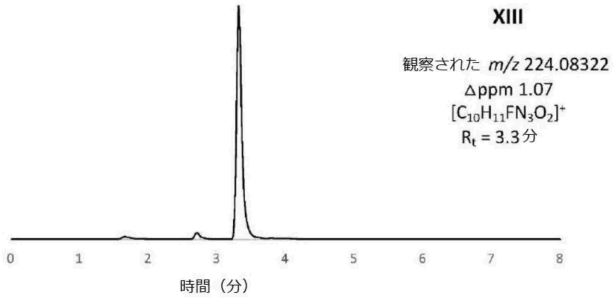


FIG. 25B

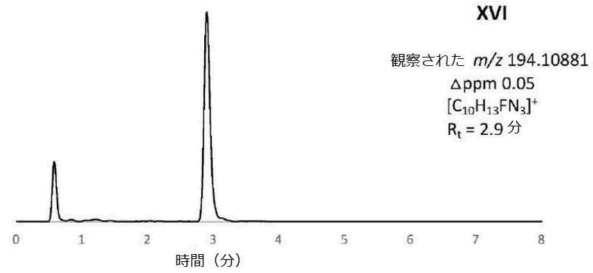
【図２６】



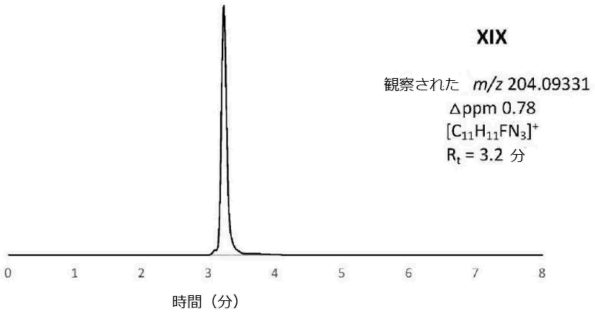
【図２７】



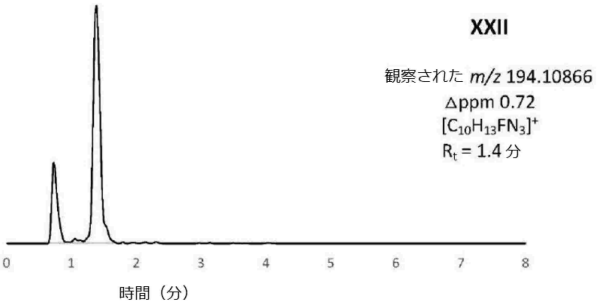
【図２８】



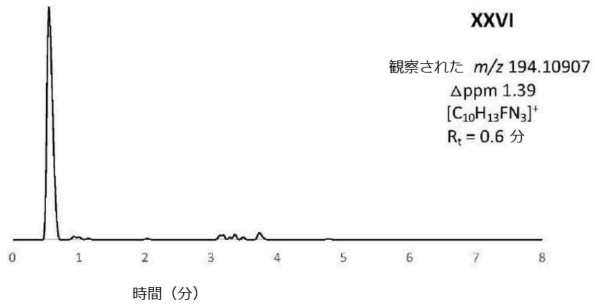
【図２９】



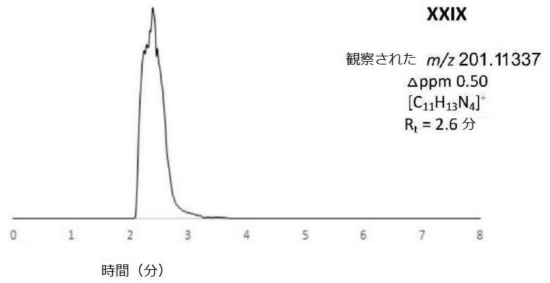
【図３０】



【図３１】



【図３２Ａ】



【図３２Ｂ】

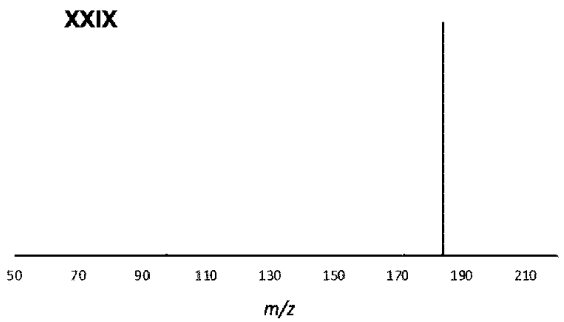
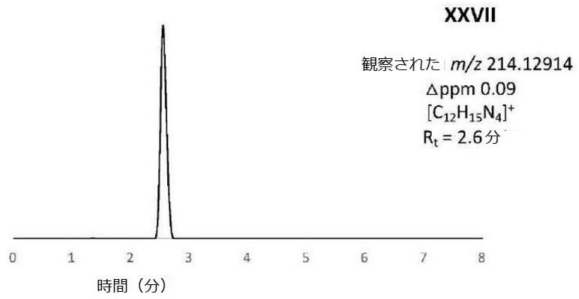
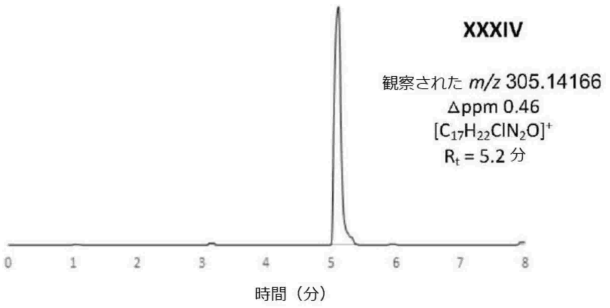


FIG. 32B

【図３３】



【図３４Ａ】



【図３４Ｂ】

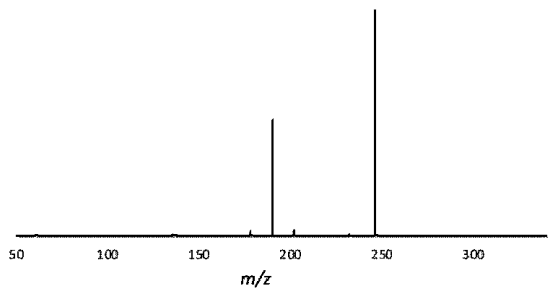
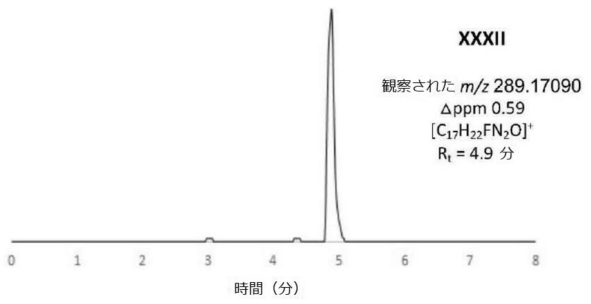


FIG. 34B

【図３５Ａ】



【図３５Ｂ】

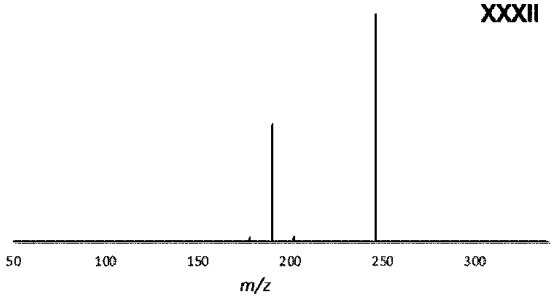
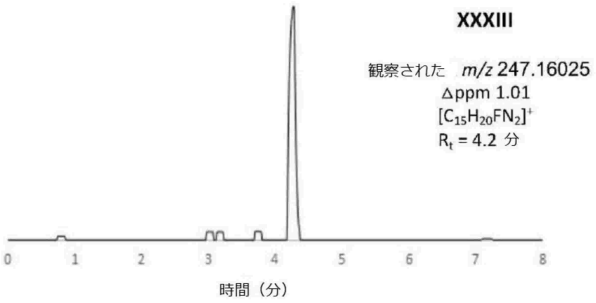
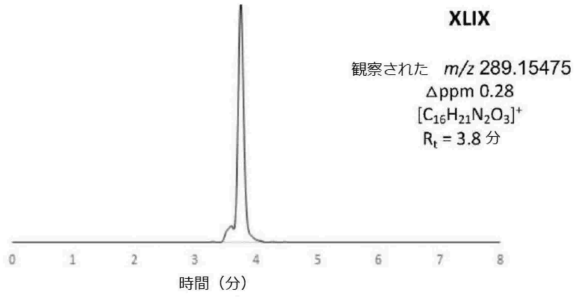


FIG. 35B

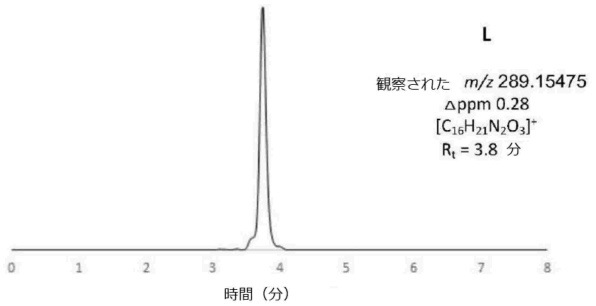
【図３６】



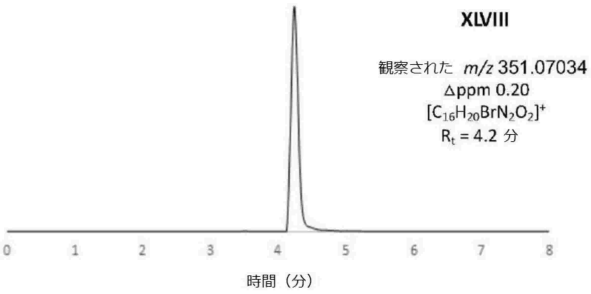
【図３７】



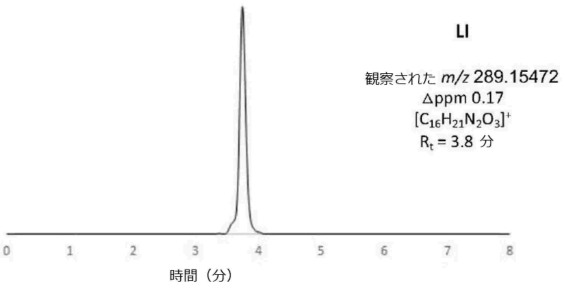
【図３８】



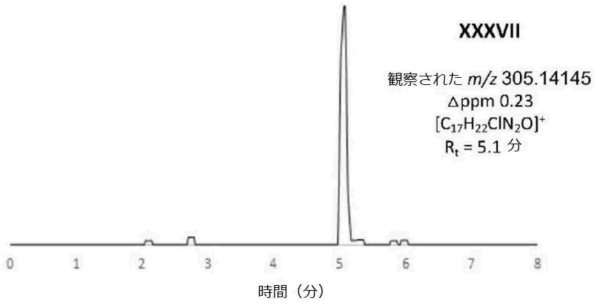
【図３９】



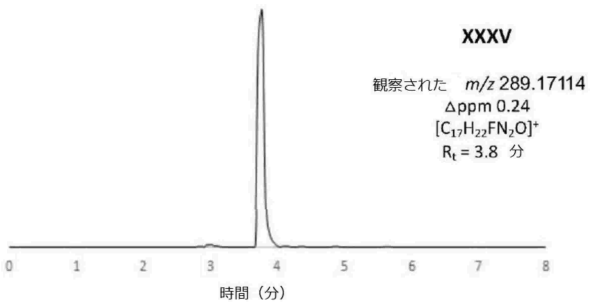
【図４０】



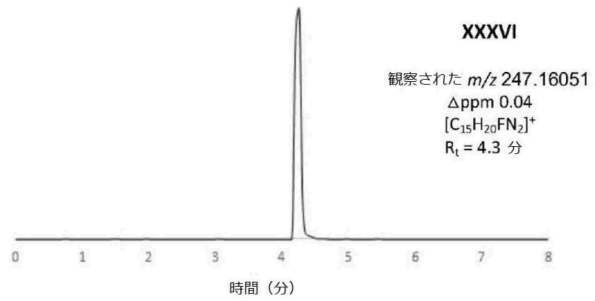
【図４１】



【図４２】



【図４３Ａ】



【図４３Ｂ】

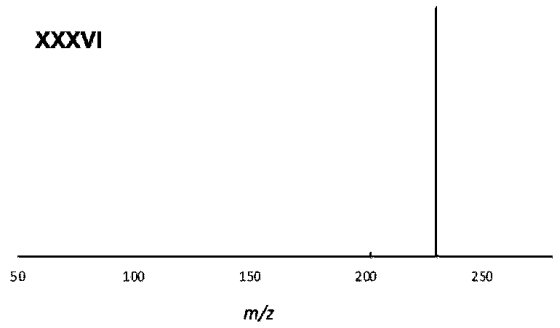
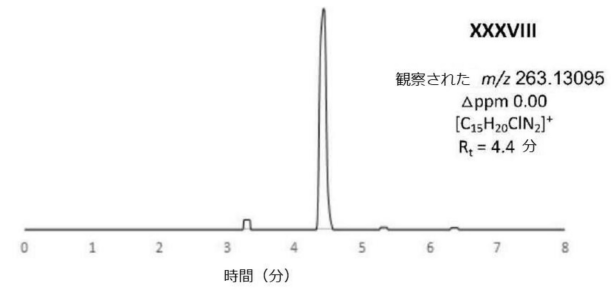
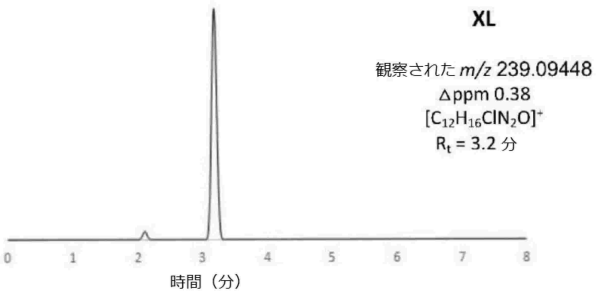


FIG. 43B

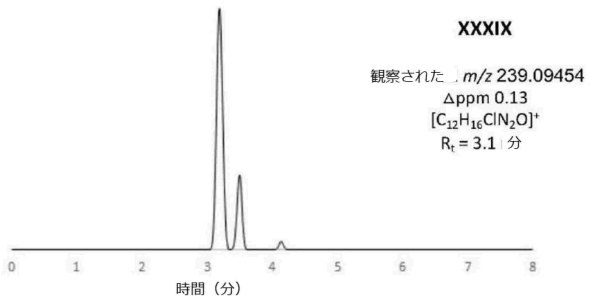
【図４４】



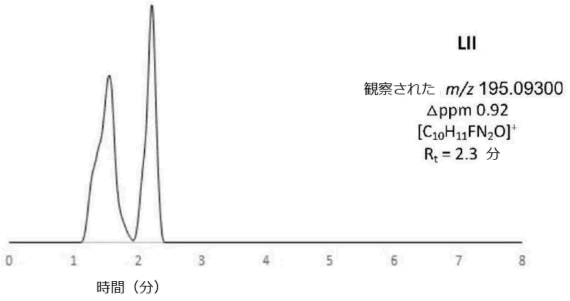
【図４５】



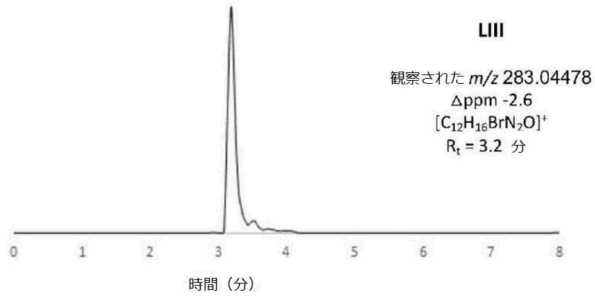
【図４６】



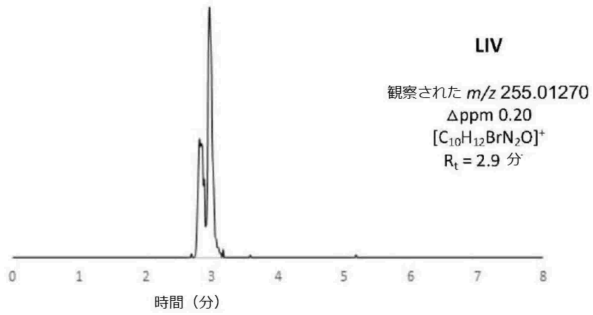
【図４７】



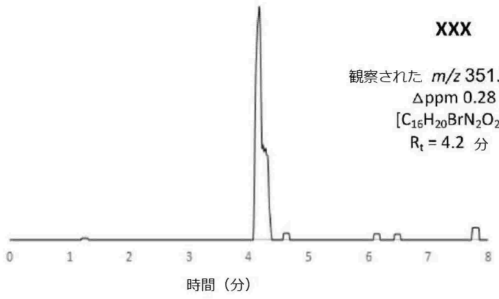
【図４８】



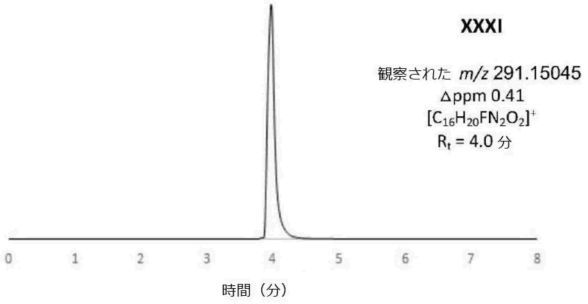
【図４９】



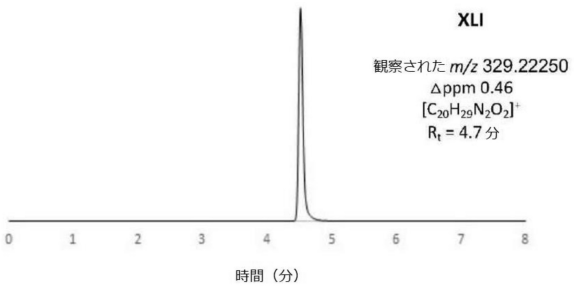
【図５０】



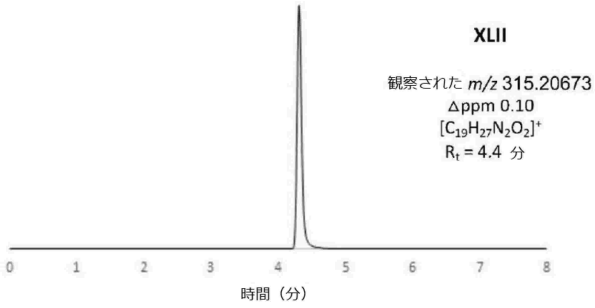
【図５１】



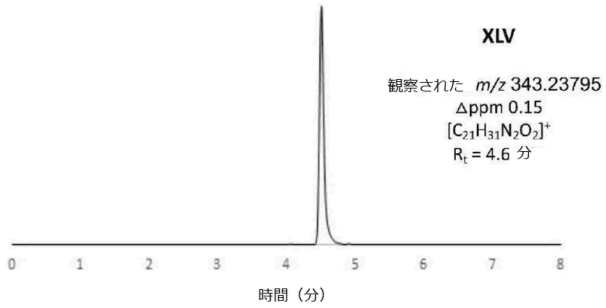
【図５２】



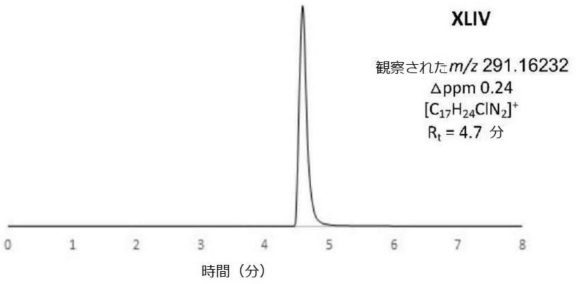
【図５３】



【図５４】



【図５５Ａ】



【図５５Ｂ】

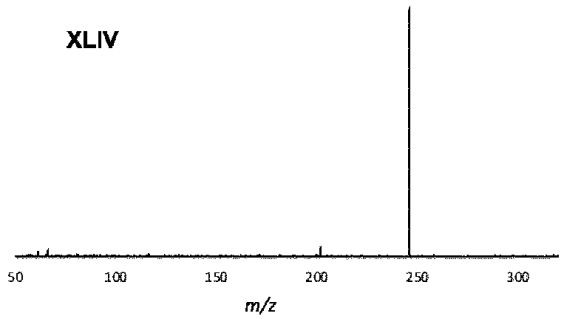
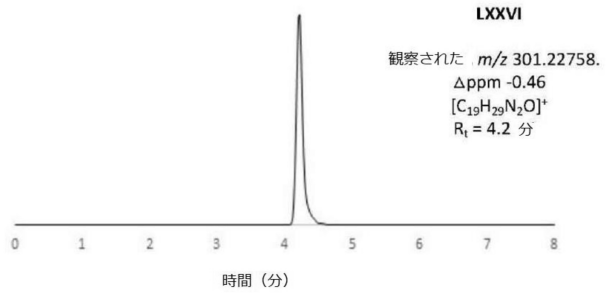


FIG. 55B

【図５６】



【手続補正書】
【提出日】令和５年１０月２３日(２０２３.１０.２３)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
20245066670000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: ***C07D 209/16*** (2006.01), ***A61K 31/4045*** (2006.01), ***A61P 25/00*** (2006.01), ***C12P 17/10*** (2006.01), *C12N 9/00* (2006.01), *C12N 9/10* (2006.01), *C12N 9/88* (2006.01), *C12N 15/52* (2006.01)

CPC: **C07D 209/16** (2020.01), A61K 31/4045 (2020.01), A61P 25/00 (2020.01), C12P 17/10 (2020.01), C12N 9/00 (2020.01), C12N 9/88 (2020.01), C12N 9/1029 (2020.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC: ***C07D 209/16*** (2006.01), ***A61K 31/4045*** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Databases: STN (REGISTRY, CAPLUS), Questel Orbit (FAM PAT), STM Source, Scopus, Canadian Patent Database

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/181194 A1 (Manfredi et al.) 10 September 2010 (10-09-2020) *** entire document, compounds of formula (I) ***	1, 2, 5-10, 12-14, 17, 18, 21, 22, 33-39 and 132-134
X	WO 2019/183358 A2 (ZUO et al.) 26 September 2019 (26-09-2019) *** entire document ***	1, 5-10, 17, 18, 21 and 22
X	WO 2016/134145 A2 (Ding) 25 August 2016 (25-08-2016) *** examples 12-21, 26-33, 66-76, 81-88 ***	1, 5-10, 17, 21 and 22
X	YAMADA et al., *"Synthetic Studies of Psilocin Analogs Having Either a Formyl Group or Bromine Atom at the 5- or 7-Position"*. Chem. Pharm. Bull., 2002, Vol. 50(1), pp. 92-99, *** entire document ***	1, 2, 5, 6, 9, 10, 17, 18, 21 and 22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"D"	document cited by the applicant in the international application	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&"	document member of the same patent family
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 26 April 2022 (26-04-2022)	Date of mailing of the international search report 18 May 2022 (18-05-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Amy Hafez (819) 934-0072

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050206

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ABRAMOVITCH et al., "*Tryptamines, carbolines, and related compounds. II. A convenient synthesis of tryptamines and β-carbolines*". J. Chem. Soc., 1956, pp. 4593-4602, *** compound (II); pg 4598, line 25; pg 4599, line 58 ***	1-4
X	KREMER et al., "*Potential of a 7-dimethylallyltryptophan synthase as a tool for production of prenylated indole derivatives*". Appl Microbiol Biotechnol, 15 May 2008 (15-05-2008), Vol. 79, pp. 951-961, *** table 2 ***	1, 4, 12-19 and 22-24
X	RUDOLF et al., "*Multisite prenylation of a 4-substituted tryptophans by dimethylallyltryptophan synthase*". J. Am. Chem. Soc., 2013, Vol. 135, pp. 1895-1902, *** compounds 9 and 10 ***	1, 5, 6, 9, 10, 17, 19 and 21
X	FRESE et al., *"Regioselective Enzymatic Halogenation of Substituted Tryptophan Derivatives using the FAD-Dependent Halogenase RebH"*. ChemCatChem, 2014, Vol. 6, pp. 1270-1276, *** figure 4 ***	1, 2, 4, 11-14, 17, 18, 21 and 22
X	MENON et al., *"Structure and biocatalytic scope of thermophilic flavin-dependent halogenase and flavin reductase enzymes"*. Org. Biomol. Chem., 2016, Vol. 14, pp. 9354-9361, *** compounds 3a, 3b ***	1, 5, 6, 17, 18, 21 and 22
X	WINKELBLECH et al., *"Characterisation of 6-DMATSMo from Micromonospora olivasterospora leading to identification of the divergence in enantioselectivity, regioselectivity and multiple prenylation of tryptophan prenyltransferases"*. Org. Biomol. Chem., 2016, Vol. 14, pp. 9883-9895, *** 9a-C6 ***	1, 4, 11, 12, 17-19 and 22-24
X	US 3182071 (SHAVEL et al.) 4 May 1965 (04-05-1965) *** entire document ***	1, 4, 33-39 and 132-134
P,X	WO 2021/226416 A1 (WITOWSKI et al.) 11 November 2021 (11-11-2021) *** entire document ***	1, 33-39 and 132-134

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050206

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050206

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

*** See extra sheet ***

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:
1-39 and 132-134 (Group A)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050206

Continuation of Box. No. 3

Claims 1-39 and 132-134 relate to compounds of formula (I), compositions, uses and methods of using said compounds.

Claims 41-80 are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1, via chemical reaction.

Claims 85-131 are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 via contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement.

While the methods of claims 85-131 are directed to making compounds of formula (I), compounds of formula (I) are known [see WO 2019/183358 A2 (ZUO *et al.)* 26 September 2019 (26-09-2019)]. As such, the compounds of formula (I) and the method of making them do not share a single general inventive concept and lack unity. Moreover, methods of making compounds of formula (I) via each of chemical [see YAMADA et al., *"Synthetic Studies of Psilocin Analogs Having Either a Formyl Group or Bromine Atom at the 5- or 7-Position"*. Chem. Pharm. Bull., 2002, Vol. 50(1), pp. 92-991 and enzymatic [see WO 2019/183358 A2 (ZUO *et al.)* 26 September 2019 (26-09-2019)] reactions are also known. Therefore, each method of making a compound of formula (I) lacks unity as they have no technical feature in common that defines a contribution over the art.

Therefore, the claims lack unity according to PCT Rule 13, and are directed to a plurality of inventions as follows:

Group A - Claims 1-39 and 132-134 are directed to compounds of formula (I), compositions, their uses, and methods of using said compounds;

Group B - Claims 41-54 are directed to a method of making a compound of formula (I) wherein a first substituent is nitro and a second substituent is an acetyl group, comprising reacting a compound of formula (II) featuring a nitro group with acetic anhydride, and optional further reactions to form additional compounds of formula (I);

Group C - Claims 55-56, 59, 60 and 63, 64 are directed to a method of making a compound of formula (I) wherein a first substituent is methoxycarbonyl and a second substituent is a halogen comprising reacting a compound of formula (II) featuring a methoxycarbonyl group with a N-halosuccinimide, and optional further reactions to form additional compounds of formula (I);

Group D - Claims 57-58, 61,62 and 65-68 are directed to a method of making a compound of formula (I) wherein a first substituent is methoxycarbonyl and a second substituent is a nitro group comprising reacting a compound of formula (II) featuring a methoxycarbonyl group with nitronium tetrafluoroborate, and optional further reactions to form additional compounds of formula (I);

Group E - Claims 69-79 are directed to a method of making a compound of formula (I) wherein a first substituent is acetamidyl and a second substituent is a halogen comprising reacting a compound of formula (II) featuring an acetamidyl group with a N-halosuccinimide, and optional further reactions to form additional compounds of formula (I);

Group F - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 1, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:2;

Group G - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 3, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:4, and optional further reaction to form additional compounds of formula (I);

Group H - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 5, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:6;

Group I - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 7, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:8;

Group J - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 9, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO: 10;

Group K - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 11, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO: 12;

Group L - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 13, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO: 14;

Group M - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 15, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO: 16;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050206

Continuation of Box. No. 3

Group N - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 17, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO: 18;

Group O - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 19, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:20;

Group P - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 21, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:22;

Group Q - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 23, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:24;

Group R - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 25, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:26; and

Group S - Claims 85-131 (in part) are directed to methods of making a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising contacting a precursor with a psilocybin biosynthetic enzyme complement, wherein the psilocybin biosynthetic enzyme complement comprises at least one enzyme encoded by a nucleic acid selected from SEQ.ID NO: 48, or a nucleic acid sequence encoding a polypeptide having the amino acid sequence set forth in SEQ.ID NO:49.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050206

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2020181194A1	10 September 2020 (10-09-2020)	AU2020231231A1	07 October 2021 (07-10-2021)
		CA3132731A1	10 September 2020 (10-09-2020)
		CN114025750A	08 February 2022 (08-02-2022)
		EP3934633A1	12 January 2022 (12-01-2022)
		KR20210141968A	23 November 2021 (23-11-2021)
WO2019183358A2	26 September 2019 (26-09-2019)	WO2019183358A8	31 October 2019 (31-10-2019)
		WO2019183358A3	05 December 2019 (05-12-2019)
		US2021108237A1	15 April 2021 (15-04-2021)
WO2016134145A2	25 August 2016 (25-08-2016)	WO2016134145A3	29 December 2016 (29-12-2016)
		WO2016134145A9	16 February 2017 (16-02-2017)
		US2018044291A1	15 February 2018 (15-02-2018)
		US10138205B2	27 November 2018 (27-11-2018)
		US2019119208A1	25 April 2019 (25-04-2019)
		US10550079B2	04 February 2020 (04-02-2020)
US3182071A	04 May 1965 (04-05-1965)	US3215699A	02 November 1965 (02-11-1965)
		US3364224A	16 January 1968 (16-01-1968)
WO2021226416A1	11 November 2021 (11-11-2021)	US2021346347A1	11 November 2021 (11-11-2021)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
C12N	*9/88*	*(2006.01)*	C12N	9/88	
C12N	*15/31*	*(2006.01)*	C12N	15/31	
C12N	*15/60*	*(2006.01)*	C12N	15/60	
C12N	*1/19*	*(2006.01)*	C12N	1/19	
C12N	*1/21*	*(2006.01)*	C12N	1/21	
C12N	*9/10*	*(2006.01)*	C12N	9/10	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

弁理士　高橋 香元

(72)発明者　ハーゲル，ジリアン エム．

カナダ国，アルバータ ティー３ジー １ピー３，カルガリー，２２１０－６６５１ ランチビュー ドライブ ノースウェスト

(72)発明者　ファッチーニ，ピーター ジェイ．

カナダ国，アルバータ ティー３ジー １ダブリュー１，カルガリー，１５５ ランチリッジ ドライブ ノースウェスト

(72)発明者　リン，チャン－チュン

カナダ国，アルバータ ティー３ジー ３エム９，カルガリー，２３５ ホークウッド ドライブ ノースウェスト

Ｆターム（参考）　4B064　AE56 CA02 CA06 CA19 CA21 CC24 DA01

4B065　AA01Y AA15Y AA23Y AA26X AA80X AB01 AC14 BA02 BB12 BB37 BD09 BD12 BD15 CA18 CA27 CA29 CA44

4C086　AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA01 ZA12