

前に比較してペーシング21日目にて両群共に減少が認められた。

### 5. 心不全モデル犬作製までの胸部X線検査の変動

胸部X線検査によるVHS、CTR(図34)において両群共にペーシング前に比較してペーシング21日目に増加傾向が認められた。

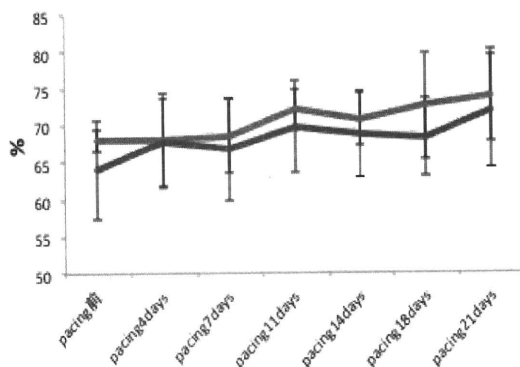


図34 ペーシング21日目までの心胸郭比(CTR)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

### 6. 心不全モデル犬作製までの心臓超音波検査の変動

ペーシング前に比較してペーシング3週

間目において、両群共にLVIDd、LVIDs、LA/Aoの増加およびFS、IVSTs(図35)、肺動脈流速(図36)、大動脈流速(図37)、SV(図38)、CO(図39)の減少が認められた。一方、IVSTd(図40)、LVPWTd(図41)、LVPWTs(図42)においては変化を認めなかった。

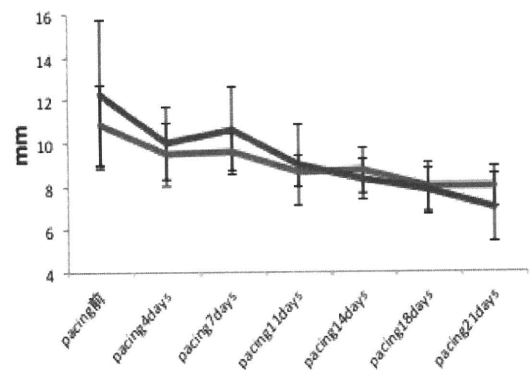


図35 ペーシング21日目までの収縮期心室中隔壁厚(IVSTs)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

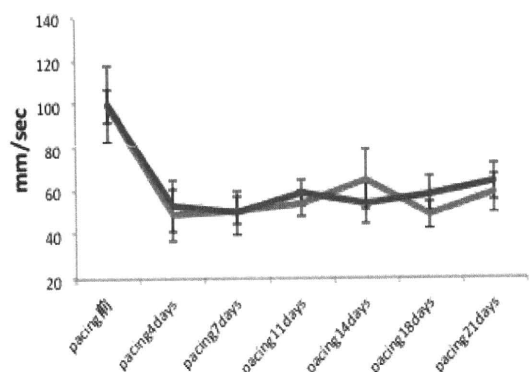


図36 ペーシング21日目までの肺動脈流速

の変動。青：コントロール群、赤線：ビダ  
ラビン群

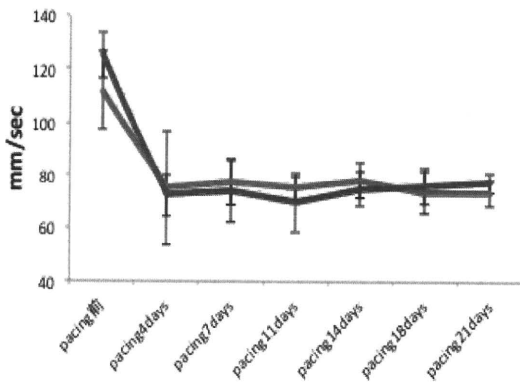


図37 ペーシング21日目までの大動脈流速

の変動。青：コントロール群、赤線：ビダ  
ラビン群

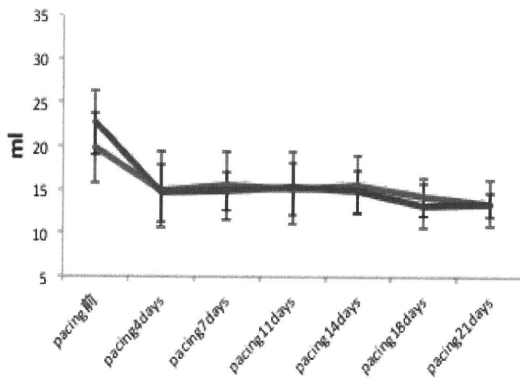


図38 ペーシング21日目までの1回拍出量

(SV)の変動。青：コントロール群、赤線：  
ビダラビン群

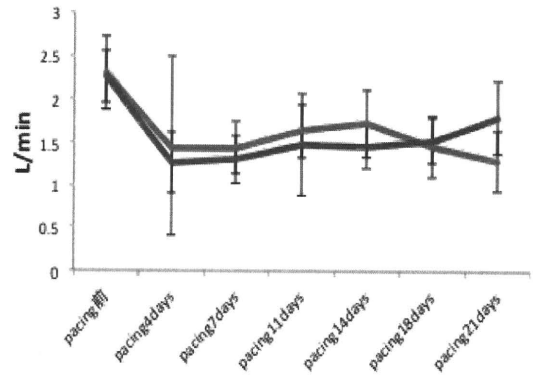


図39 ペーシング21日目までの心拍出量(C

0)の変動。青：コントロール群、赤線：ビ  
ダラビン群

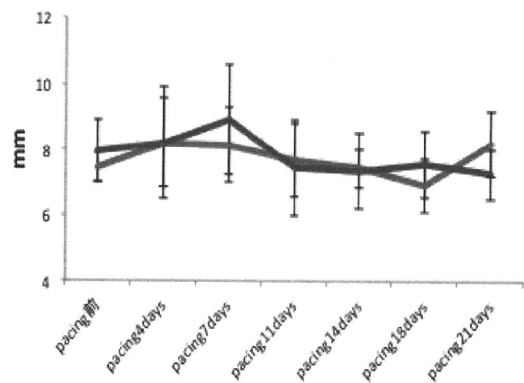


図40 ペーシング21日目までの拡張期心室

中隔壁厚 (IVSTd)の変動。青：コントロール  
群、赤線：ビダラビン群

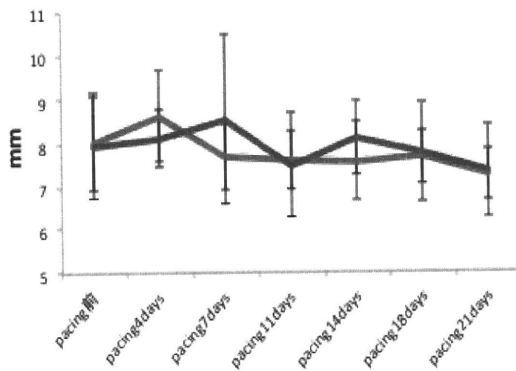


図41 ペーシング21日目までの拡張期左室自由壁厚(LVPWTd)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

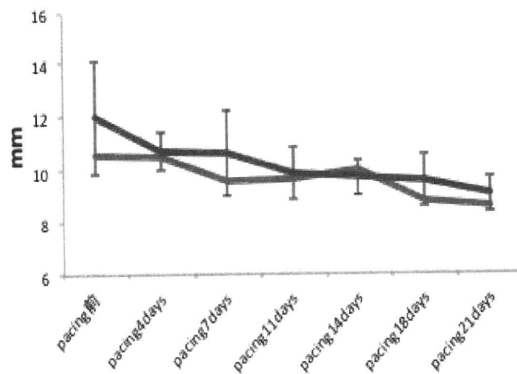


図42 ペーシング21日目までの収縮期左室自由壁厚(LVPWTs)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

### 7. 心不全モデル犬作製までのイソプロテレノールに対する反応性

ペーシング前およびペーシング3週間に

において、両群共にイソプロテレノールの用量に依存的に心拍数およびFSの上昇が認められた。また、ペーシング前においてはイソプロテレノールの用量依存的な収縮期血圧の低下が認められたが、ペーシング3週間においては収縮期血圧の一定した傾向は認められなかった。

### 8. 投薬後におけるCBCの変動

ビダラビン群は投薬10日目においてコントロール群に比較して白血球数が高値を示す傾向が認められた(図43)。一方、赤血球数(図44)、ヘモグロビン濃度(図45)、ヘマトクリット値(図46)、平均赤血球容積(図47)、平均赤血球色素量(図48)、平均赤血球色素濃度(図49)、血小板数(図50)においては差を認めなかった。

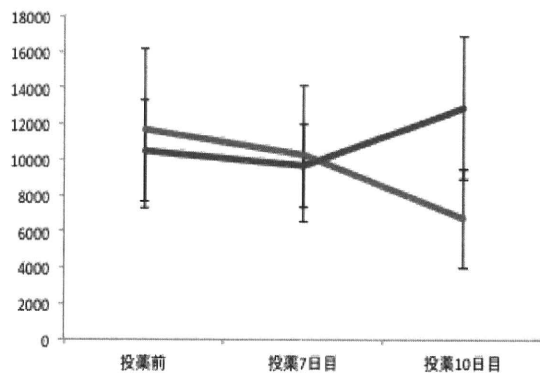


図43 投薬後の白血球数の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

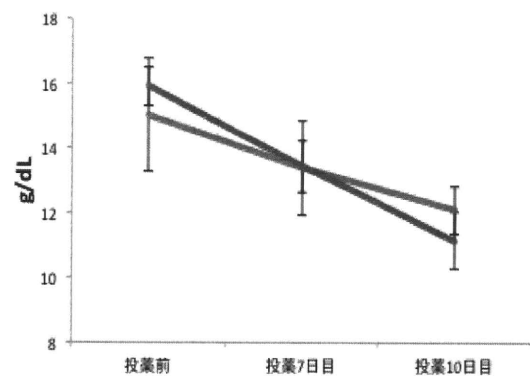


図45 投薬後のヘモグロビン濃度の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

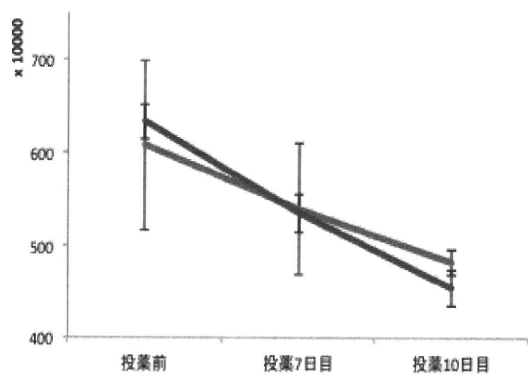


図44 投薬後の赤血球数の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

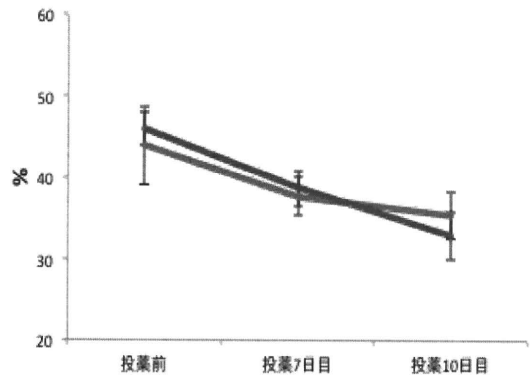


図46 投薬後のヘマトクリット値の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

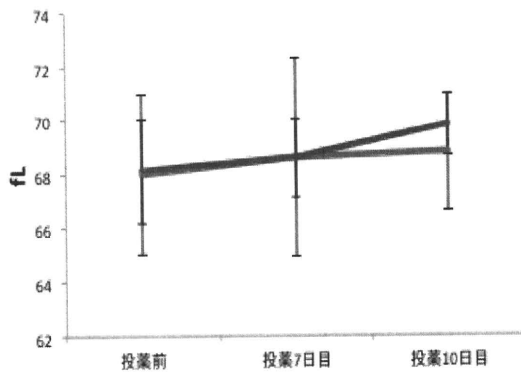


図47 投薬後の平均赤血球容積の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

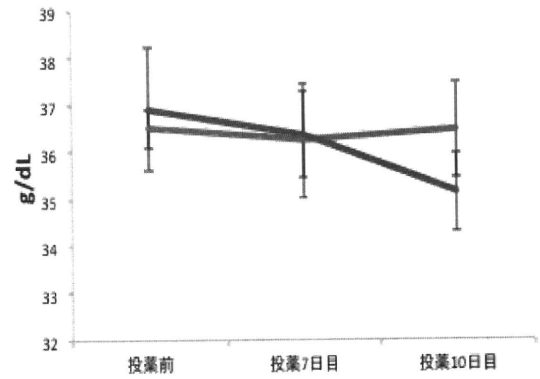


図49 投薬後の平均赤血球血色素濃度の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

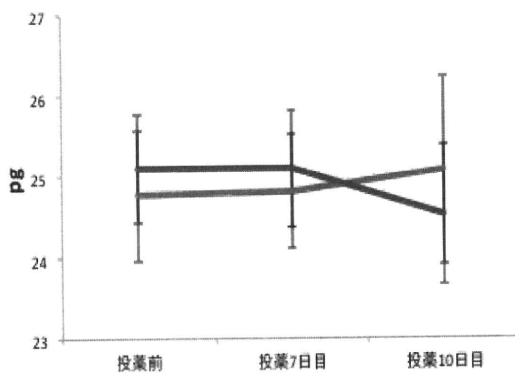


図48 投薬後の平均赤血球色素量の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

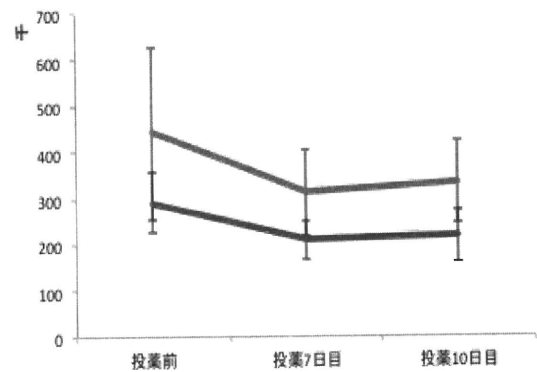


図50 投薬後の血小板数の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

#### 9. 投薬後における血液生化学検査の変動

ALTおよびASTは投薬7日目にてコントロール群に比較してビダラビン群にて低値を示す傾向が認められたものの、ALKPおよびN

a(図51)は高値を示す傾向が認められた。また、GLOBは投薬10日目にてコントロール群に比較してビダラビン群に高値を示す傾向が認められた(図52)。また、CRPは投薬7日目よりコントロール群に比較してビダラビン群にて高値を示す傾向が認められ、この傾向は投薬10日目まで継続した(図53)。ALB(図54)、TP(図55)、GLU(図56)、CHOL(図57)、BUN(図58)、CRE(図59)、Ca(図60)、P(図61)、K(図62)、Cl(図63)においては両群に差を認めなかった。

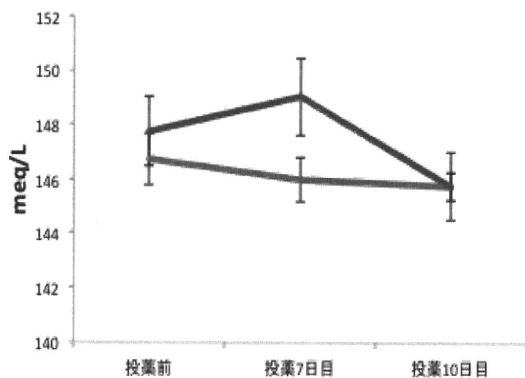


図51 投薬後のナトリウム(Na)の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

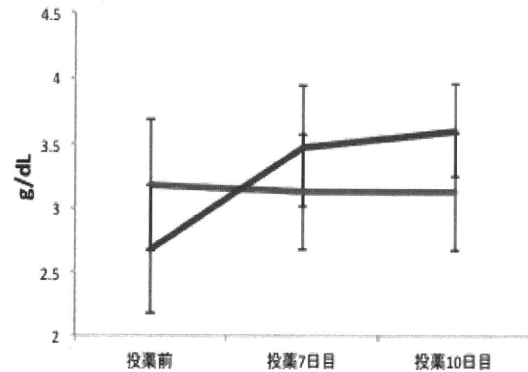


図52 投薬後のグロブリン(GLOB)の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

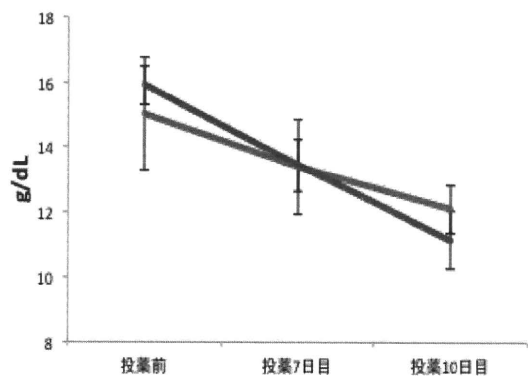


図53 投薬後のC反応性蛋白質(CRP)の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

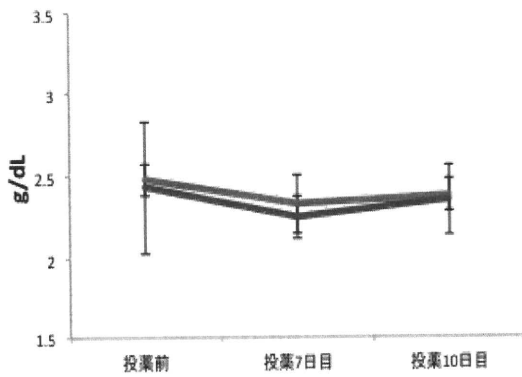


図54 投薬後のアルブミン(ALB)の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

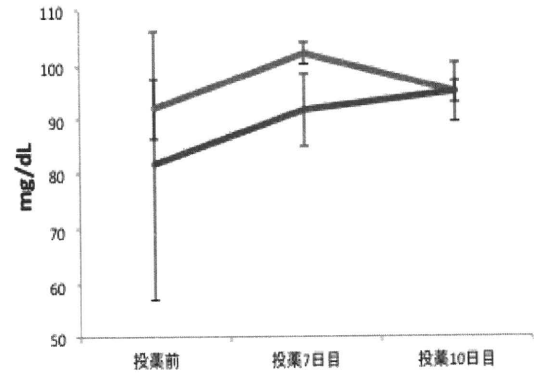


図56 投薬後のグルコース (GLU) の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

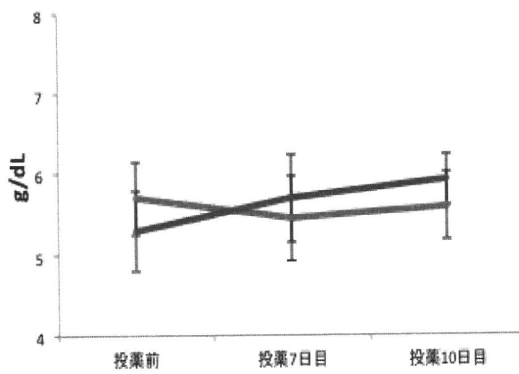


図55 投薬後の総蛋白質 (TP) の変動。青：

コントロール群、赤線：ビダラビン群

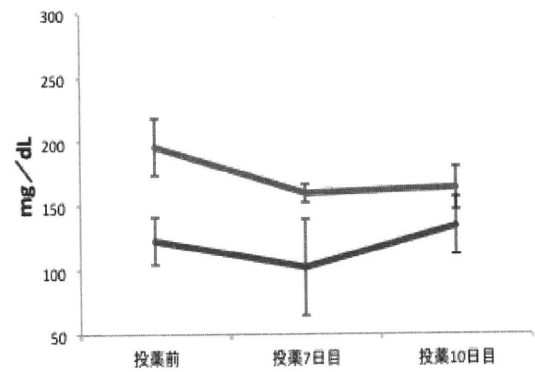


図57 投薬後の総コレステロール(CHOL)の

変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

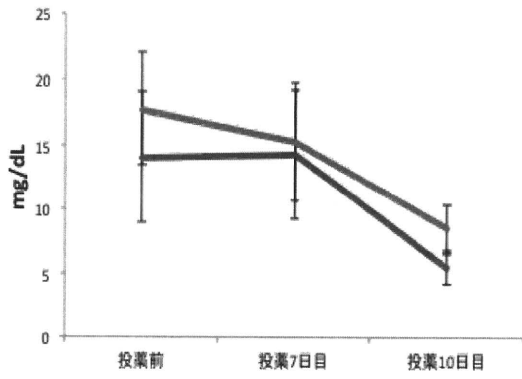


図58 投薬後の血中尿素窒素(BUN)の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

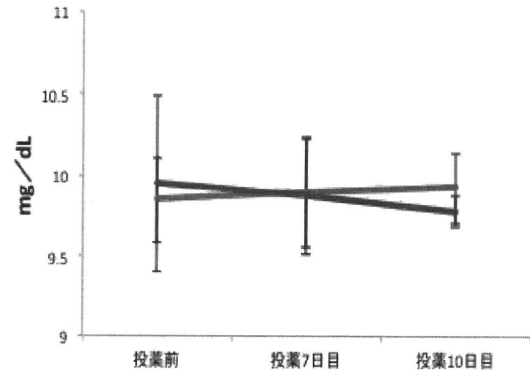


図60 投薬後のカルシウム(Ca)の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

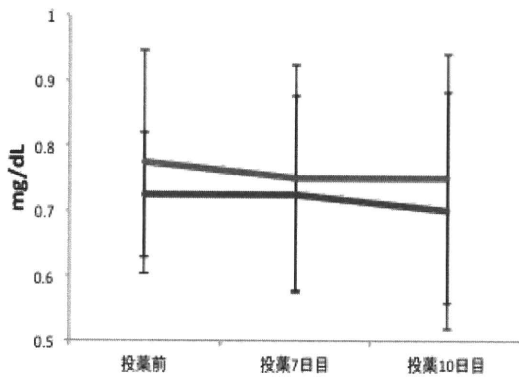


図59 投薬後のクレアチニン(CRE)の変動。

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

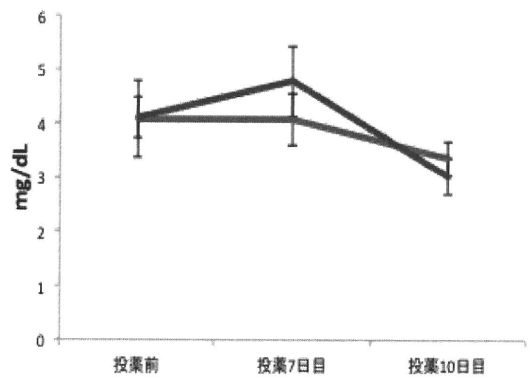


図61 投薬後のリン(P)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

青：コントロール群、赤線：ビダラビン群



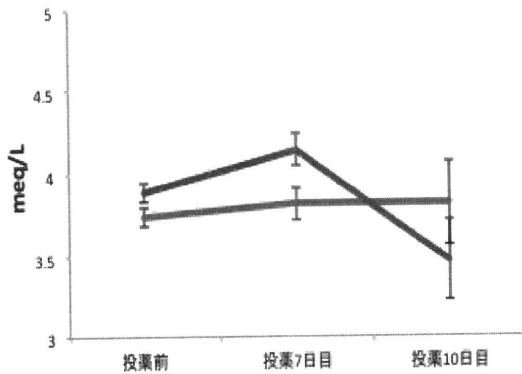


図62 投薬後のカリウム(K)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

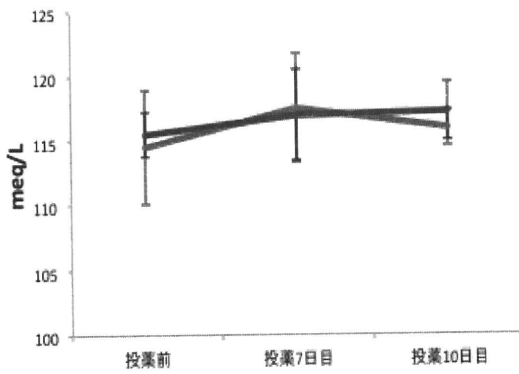


図63 投薬後のクロール(Cl)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

### 11. 投薬後における心電図検査の変動

投薬期間中、両群共に不整脈は認められなかった。また、コントロール群およびビダラビン群においてP波(図64)、Q波(図65)、R波(図66)、S波(図67)、T波(図68)の電位高およびPR間隔(図69)、QRS間隔(図70)、QT間隔(図71)、QTc(図72)に差を認めなかった。

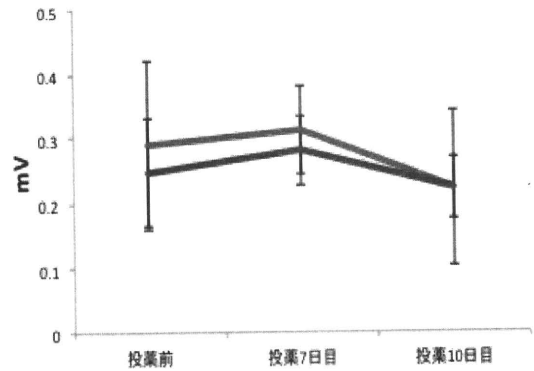


図64 投薬後のP波の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

### 10. 投薬後におけるANPおよび血中ノルアドレナリンの変動

コントロール群およびビダラビン群においてANPおよび血中ノルアドレナリン濃度に差を認めなかった。

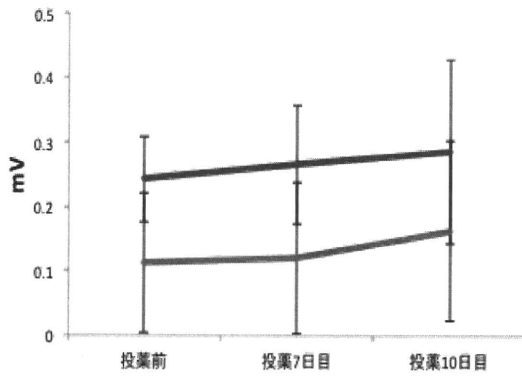


図65 投薬後のQ波の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

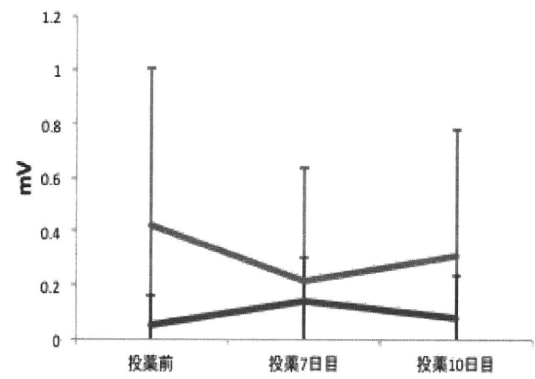


図67 投薬後のS波の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

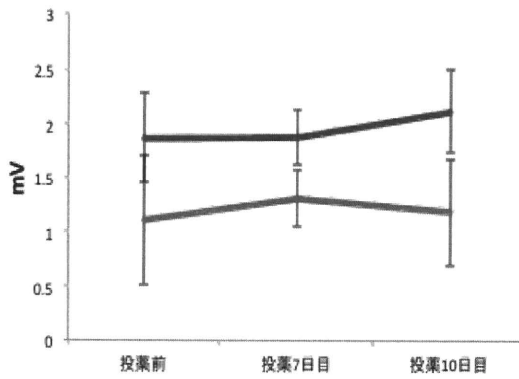


図66 投薬後のR波の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

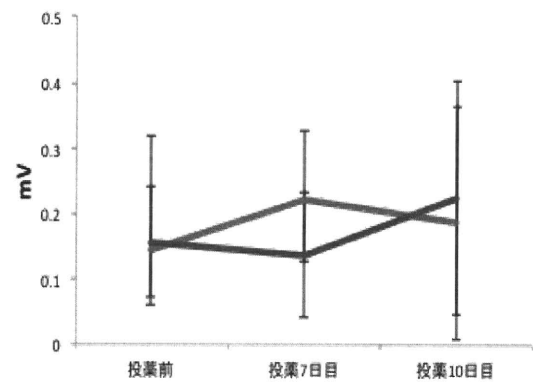


図68 投薬後のT波の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

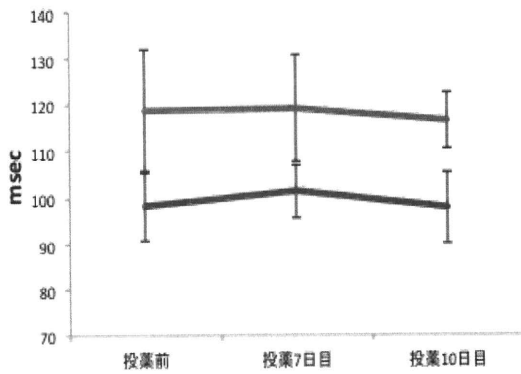


図69 投薬後のPR間隔の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

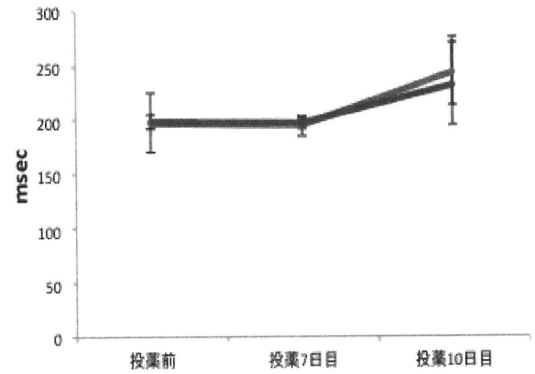


図71 投薬後のQT間隔の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

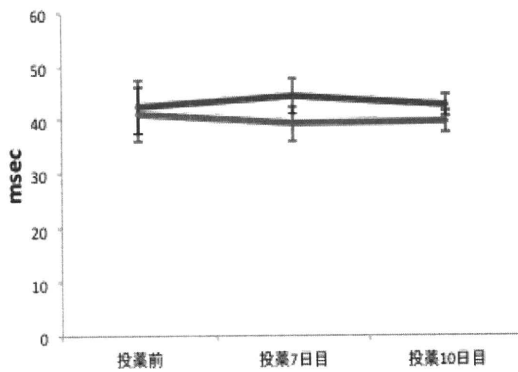


図70 投薬後のQRS間隔の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

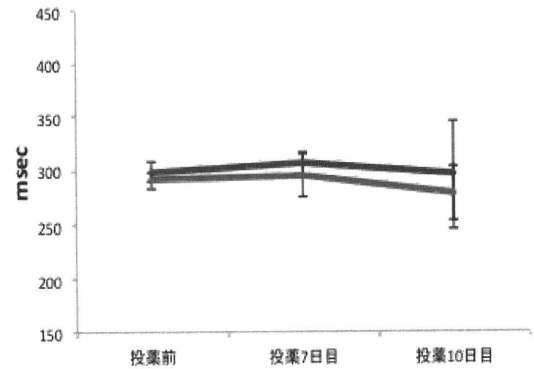


図72 投薬後のQTcの変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

## 12. 投薬後における収縮期、平均、拡張期血圧の変動

オシロメトリック法による血圧測定においては収縮期、平均、拡張期共にコントロール群およびビダラビン群にて差を認めな

かった。

### 13. 投薬後における胸部X線検査の変動

コントロール群およびビダラビン群においてVHSおよびCTR(図73)共に、差を認めなかった。

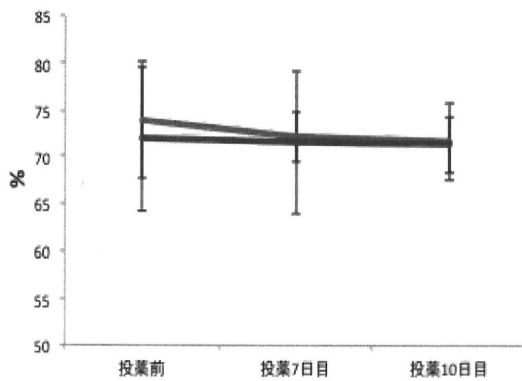


図73 投薬後の心胸郭比(CTR)の変動。青：コントロール群、赤線：ビダラビン群

### 14. 投薬後における心臓超音波検査の変動

LVIDd、LVIDsはコントロール群とビダラビン群においては差を認めなかった。LA/Aoは投薬7日目において、ビダラビン群にてコントロール群に比較して低値を示す傾向が認められたが、投薬10日目では両群にて

差を認めなかった。一方、FSは投薬7日目および10日目においてビダラビン群にて、コントロール群に比較して高値を示す傾向が認められた。その他、IVSTd、IVSTs、LVPWTd、LVPWTs、肺動脈流速、大動脈流速、SV、COにおいては両群にて差を認めなかった。

### 15. イソプロテレノールに対する反応性

投薬前(ペーシング3週間)におけるイソプロテレノールへの反応性は、コントロール群、ビダラビン群共にイソプロテレノールの用量依存的に心拍数およびFSを上昇させた。しかしながら、投薬7日および10日目において、コントロール群はイソプロテレノールへの用量依存的な反応性が認められたが、コントロール群に比較してビダラビン群では各投与量における心拍数およびFSは低値を示し、また、この傾向は低用量のイソプロテレノール濃度において顕著であった。

また、イソプロテレノールによる血圧の変動は、コントロール群およびビダラビン

群において差を認めなかった。

#### 16. 心臓カテーテル検査

ビダラビン群はコントロール群に比較して左室収縮気圧が高値を示す傾向が認められた。

#### 17. 剖検時肉眼所見

コントロール群とビダラビン群において心臓総重量(コントロール群:  $92.7 \pm 14.7$ g、ビダラビン群:  $93.5 \pm 0.4$ g)および左室自由壁(コントロール群:  $34.7 \pm 2.9$ g、ビダラビン群:  $38.6 \pm 3.8$ g)、心室中隔壁(コントロール群:  $11.6 \pm 4.3$ g、ビダラビン群:  $11.1 \pm 2.0$ g)、右室壁(コントロール群:  $19.2 \pm 3.0$ g、ビダラビン群  $19.5 \pm 6.0$ g)、右房壁(コントロール群:  $5.6 \pm 1.8$ g、ビダラビン群:  $5.3 \pm 1.7$ g)、心房中隔壁(コントロール群:  $3.8 \pm 1.1$ g、ビダラビン群:  $4.7 \pm 2.2$ g)の重量に差を認めなかったものの、左房壁の重量はビダラビン群に比較してコントロール群にて重い(コントロール群:  $8.3 \pm 2.3$ g、

ビダラビン群:  $4.9 \pm 1.5$ g)傾向が認められた。また、ビダラビン群の全頭においてビダラビンを投薬した血管に静脈壁の肥厚を認めたが、コントロール群では認められなかった。

#### 7. 病理組織学的検査所見

左心房、左心室、心室中隔、右心房、右心室、心房中隔においてHE染色、マッソントリクローム染色共に、両群において差を認めなかった。また、肝臓、腎臓、肺においてはHE染色において両群にて差を認めなかった。

#### 考察

現在の心不全治療において $\beta$ 遮断薬は主要な薬剤であり、多くの大規模臨床試験において有用性が報告されている [8]。しかしながら、患者の心機能によっては $\beta$ 遮断薬の陰性変事・変力作用により状態の悪化を認める事が知られており、全ての患者において忍容性を示さない [9]。しかしながら、 $\beta$ 受容体シグナリング経路の下流に存在するAC5の抑制剤においては心機能の低下を認める事なく、交感神経活性に伴う心筋のアポトーシス等を抑制する事が報告されており [5]、心不全患者においても忍容性の高い薬剤であると考えられる。ビダラビンはAC5に高い特異性を示すAC5阻害剤であり、ビダラビンもまた心不全患者への高い忍容性があることが推察された。また、ビダラビンは元来抗ウイルス薬として長年使用されており、心血管系への副作用はほとんど報告されておらず、心不全治療において安全に使用できることが予想される [10]。本実験においても投薬期間中、全ての個体においてビダラビンへの忍容性を示した。また、心電図検査においても投薬期間中において電気生理学的な異常な変化は認められなかった。さらに、投薬期間中の血液検査においては肝機能および腎機能への影響を認めなかった。以上の事からビダラビンは副作用をほとんど認めない安全な薬剤であると考えられた。しかしながら、全頭においてビダラビンを投薬した血管より静脈炎を疑う静脈壁の肥厚を認めた。そのため、今後ビダラビンの投薬経路や投与量等の検討が必要であると考えられた。

今回の実験より、コントロール群に比較してビダラビン投与群にて左室の収縮力の改善が認められた。AC5KOマウスはワイルドタイプのマウスに比較して加齢に伴う心筋症による左室の収縮力の低下が抑制される事が報告されている [4]。これらはMEK/ERKシグナリング経路を介した心筋アポトーシスおよび線維化の抑制であると考えられている。今回の実験

においても上記の経路が関与している可能性が考えられ、今後ビダラビンによる収縮力を改善するメカニズムの追求が必要であると考えられた。結論

ビダラビンは副作用をほとんど認めず心不全犬の左室の収縮力を改善した。以上の事から、ビダラビンは今後の心不全治療戦略を担う新規薬剤となる事が期待された。

## Reference

- 1: J Biol Chem. 1995 Jan 6;270(1):1-4. Mammalian membrane-bound adenylyl cyclases. Taussig R, Gilman AG.
- 2: Nat Rev Drug Discov. 2009 Apr;8(4):321-35. Capturing adenylyl cyclases as potential drug targets. Pierre S, Eschenhagen T, Geisslinger G, Scholich K.
- 3: Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Aug 19;100(17):9986-90. Disruption of type 5 adenylyl cyclase gene preserves cardiac function against pressure overload. Okumura S, Takagi G, Kawabe J, Yang G, Lee MC, Hong C, Liu J, Vatner DE, Sadoshima J, Vatner SF, Ishikawa Y.
- 4: Cell. 2007 Jul 27;130(2):247-58. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress. Yan L, Vatner DE, O'Connor JP, Ivessa A, Ge H, Chen W, Hirotsu S, Ishikawa Y, Sadoshima J, Vatner SF.
- 5: J Biol Chem. 2004 Sep 24;279(39):40938-45. Direct inhibition of type 5 adenylyl cyclase prevents myocardial apoptosis without functional deterioration. Iwatsubo K, Minamisawa S, Tsunematsu T, Nakagome M, Toya Y, Tomlinson JE, Umemura S, Scarborough RM, Levy DE, Ishikawa Y.
- 6: Ann N Y Acad Sci. 1977 Mar 4;284:34-48. Inhibition of herpesvirus DNA synthesis by 9-beta-D-arabino-furanosyladenine in cellular and cell-free systems. Müller WE, Zahn RK, Bittlingmaier K, Falke D.
- 7: J Am Vet Med Assoc. 1995 Jan 15;206(2):194-9. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. Buchanan JW, Bücheler J.
- 8: Cardiol Rev. 2009 Nov-Dec;17(6):287-92. Beta-adrenergic blockers for chronic heart failure. Javed U, Deedwania PC.
- 9: Circulation. 2000 Feb 8;101(5):558-69. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Bristow MR.

## 井上誠一(分担研究者)

### A. 研究目的

石川らのこれまでの研究成果から、ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型と呼ばれるサブタイプ(5型)は心臓に特異的に発現することが分かっている。さらに様々な化合物を用いた薬理学的実験から、石川らは心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ阻害剤を同定している。我々は、既存の化合物ではなく、新規化合物のなかで、心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ化合物の設計および合成を目的とした。

そのような新規心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤は、呼吸器抑制を起こさずにベータ遮断剤と同等の心不全治療ができるはずである。

### B. 研究方法

石川らの同定した様々な心臓型アデニル

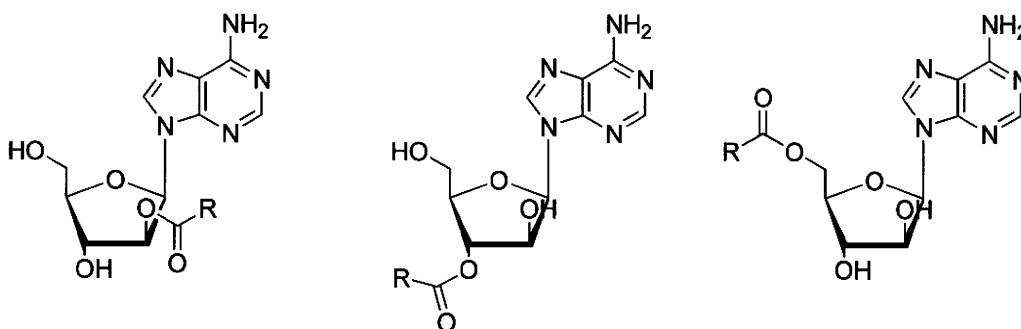
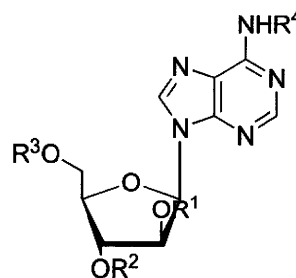


Figure 1

合成された化合物は、石川らによって生体組織(脳、心臓、肺など)のアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討した。

(倫理面への配慮)

酸シクラーゼ阻害剤の化学構造をもとに、心臓型酵素の活性ドメインとの結合部位を変化させることなく、非活性化部位に結合するような化合物の設計および合成を行った。



アラビノシルアデニン誘導体

抗ウイルス薬としてよく知られるアラビノシルアデニン誘導体の設計および合成を行った。例えば、ヒドロキシ基部位の修飾を検討した。アシル基をモデル化合物に、それぞれのヒドロキシ基をアシル化した化合物の設計をした (Figure 1)。

特に該当する項目はありません。

### C. 研究結果

4種類の新規化合物が設計され、合成された



あとに、既存の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤との阻害活性の比較検討を行った。少なくとも2種類の化合物において、心臓アデニル酸シクラーゼの選択的な抑制が認められた。

#### D. 結論

心臓型サブタイプの新規合成阻害剤が設計および合成され、その抑制効果が示された。このことは、心臓を標的にした新規化合物が我々の手で開発できる可能性を示唆する。

アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。心臓型サブタイプ抑制剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

#### D. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

#### E. 研究発表

##### 学会発表

1. 本田 清、上野 恵子、青野 庸平、小西 麻理、星野雄二郎、井上 誠一、分子内[2+2]光環化付加反応を用いたビシクロ環を有する光学活性化合物の合成、日本化学会第91春季年会、神奈川県（神奈川）、2011.3.26-29.

2. 星野雄二郎、鈴木健三、本田清、井上誠一、官能基化されたジエンとのアシルニトロソ Diels-Alder 反応、日本化学会第91春季年会、神奈川県（神奈川）、2011.3.26-29.

3. 本田 清、真杉恵梨、藤本俊也、星野雄二郎、井上誠一、イソインドールと種々のジエノフィルとの環化付加反応性および含窒素多環式化合物への誘導、日本化学会第91春季年会、神奈川県（神奈川）、2011.3.26-29.

4. 本田 清、置塩真奈美、星野雄二郎、井上誠一、オルトキノンメチドを経由した Diels-Alder 反応によるフラボン誘導体の選択的合成、日本化学会第91春季年会、神奈川県（神奈川）、2011.3.26-29.

5. 本田清、小西麻理、星野雄二郎、井上誠一、分子内[2+2]光環化付加反応によるビシクロ[3.1.1]ヘプタン環の立体選択的合成、第54回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、山梨大学（山梨）、2010.11.23-25.

6. 井上誠一、藤本峻也、松本真典、星野雄二郎、本田清、二環式クロマンを経由した三環式化合物Stachybotrinの合成研究、第54回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、山梨大学（山梨）、2010.11.23-25.

7. 本田清、佐藤剛、和田究人、星野雄二郎、井上誠一、タンデム型[3,3]シグマトロピー転位反応を用いたイソプレン骨格伸長反応、第54回香料・テルペンおよび精油化学に関する討

論会、山梨大学（山梨）、2010. 11. 23-25.

8. 本田清、真杉恵梨、藤本峻也、星野雄二郎、井上誠一、イソインドールのDiels-Alder付加体の反応性と含窒素多環式化合物の合成、第40回複素環化学討論会、仙台市民会館（宮城）、2010. 10. 14-16.

9. 井上誠一、吉原万吉、高橋亮太、星野雄二郎、本田清、ジフルオロ-1-ブテン骨格を有する化合物の合成と物性、第14回 日本化学会液晶化学研究会シンポジウム、東京大学（東京）、2010. 6. 28.

10. 本田清、和田裕貴、星野雄二郎、井上誠一、オルトキノンメチドを経由したフラボン及びイソフラボン誘導体の合成、第59回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大（東京）、2010. 5. 21.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

##### 1. 特許取得（出願中）

石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一、「アデニル酸シクラーゼの活性調節剤」、特願2010-240301、平成22年10月27日。

#### G. その他

特になし。

#### H. 関連研究成果

本研究課題に関連した事項として、生理活性化合物stachybotrin類合成に向けた新規合成手法の研究と、天然物合成への応用を目指したニトロソDiels-Alder反応の開発研究の研究成果をまとめる。

## 生理活性三環式イソプレノイドクロマンstachybotrin類合成に向けた新規合成手法の開発

### 1. 緒言

#### 1-1 Stachybotrin類

1992年、X. Xuらによって、フロリダの海水から発見された微生物である*Stachybotrys sp.* (CS-710-1) から、2つの新規な生理活性をもつ二次代謝物が単離された<sup>5)</sup>。これら

の化合物は、抗枯草菌 (ATCC6051) 活性や糞生菌 (*Sordaria fimicola*) の発育阻害活性を示し、Stachybotrin A (1) およびStachybotrin B (2) と名付けられ、以下のような構造と決定された (Fig. 1)。

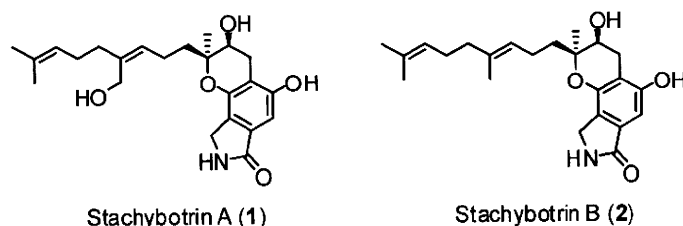


Figure 1.

また、1993年に大正製薬株式会社の折居らによって、NGF (神経成長因子) 様活性やNGFの活性増強作用を有する新規生理活性物質としてNG-122 (Stachybotrin C, 3)、NG-121 (4)、NG-123 (Parvisporin, 5) という3種類の化合物が報告された (Fig. 2)。これらの化合物は埼玉県大宮市吉野町にて採取した落葉から新たに分離した菌株*Stachybotrys parvispora* F-4708から単離された。タンパク質であるNGFは繊維切断によるアセチ

ルコリン作動性神経の変性、脱落を抑制し、アルツハイマー型認知症の治療薬となりうる可能性があるものの、分子量が大きく (18アミノ酸残基からなる分子量13,259のサブユニットが2つ非共有結合した2量体) 血液脳関門を通過できないために、脳への移行は困難である。そのため、NGFと同様の活性または増強活性を有するこのような低分子化合物が治療薬として期待される。

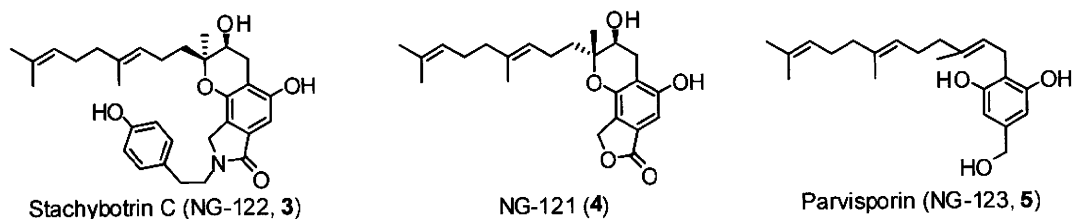


Figure 2.

さらに2004年になって、M. J. Vazquezらによって、ヒマラヤの土壌から採取した微生物である *Stachybotrys chortarum* から、チ

ロシンキナーゼ受容体阻害活性を有する7種類のK-76誘導体 (6) が単離・構造決定された (Fig. 3)。

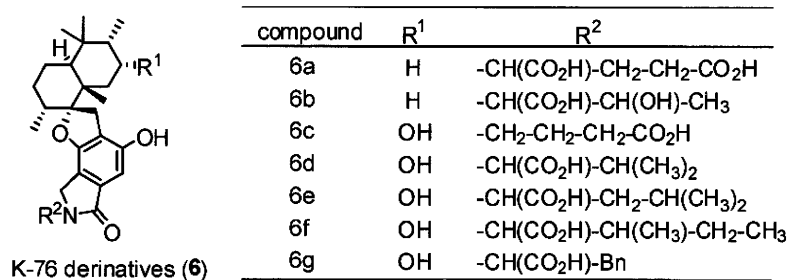


Figure 3.

我々は、Stachybotrin類 (Stachybotrin A (1)、Stachybotrin B (2) およびStachybotrin C (3)) に着目し合成研究を行ってきた。Stachybotrin類に共通する構造的特徴は主に2つある。まず1つ目が、ベンゼン環にピラン環とラクタム環が縮合した (もしくはクロマン環とラクタム環が縮合した) 新規な三環式基本骨格を有している点である。イソインドリノン環 (ベンゼン環にラクタム環が縮合した二環式骨格) の汎用的合成法は確立されておらず、またクロマン環の3位にヒドロキシ基を持つようなクロマン-3-オール環の合成例も少ない。2つ目がクロマン-3-オール環の2位と3位に (2R\*, 3R\*) の相対立体配置を取っている点である。クロマ

ン-3-オール環の合成例自体が少ないために、その立体選択的合成法も報告例がない。また、Stachybotrin A (1) については、テルペン側鎖にZ型オレフィンとなるヒドロキシ基を有している。

NG-121 (4) とStachybotrin類の違いは、基本骨格のラクタム環がラクトン環である点やクロマン-3-オール環がジアステレオマーの相対立体配置 (2R\*, 3R\*) をとっている点である。またK-76誘導体 (6) はStachybotrin類の前駆体と考えられるセスキテルペン化合物の連続的分子内環化反応を経由して生合成していると思われ、スピロ炭素を含む5員環骨格を有する特徴的な5環式化合物である (Fig. 4)。