

ランチビオティック (lantibiotic) は lanthionine-containing antibiotics に由来した総称で、デヒドロアラニン (Ser 脱水体)、デヒドロプロチリン (Thr 脱水体)、ランチオニン (Ser 脱水体と Cys とのモノスルフィド結合体)、3-メチルランチオニン (Thr 脱水体と Cys とのモノスルフィド結合体) といったアミノ酸 (この研究分野では“異常アミノ酸”と呼ぶ) を含む低分子の抗菌性ペプチドのことを指す。これら異常アミノ酸は、異常アミノ酸形成酵素である脱水酵素 LanB と環化酵素 LanC が協調的に、あるいは脱水・環化酵素 LanM が単独で、翻訳後修飾により導入する (図1)。異常アミノ酸は、熱や酸による変性や、プロテアーゼによる分解からペプチドを守るだけでなく、その抗菌活性に寄与している。

ランチビオティックは非常に低濃度 (ppb) で抗菌活性を示し、従来の抗生物質とは異なった作用機構 (細胞膜に作用) を示すことから、食品保存料や医薬への応用が期待されている。*Lactococcus lactis* subsp. *lactis* によって生産されるナイシンAは2009年日本でも食品保存料として認可され、いくつかの食品で使用されている。また、ランチビオティックの抗菌活性を強化するために、アミノ酸残基の網羅的な置換により、抗菌活性の強い変異体を得ることに成功している¹⁾。また LanB、LanC や LanM を用いて、他のペプチドへの異常アミノ酸導入によるペプチドの安定性強化を目指した“ランチビオティック工学”への応用も研究されている。

一方、抗菌活性以外にもさまざまな生理活性を示すランチビオティックが報告されている。*Streptomyces cinnamonum* によって生産される duramycin は気道上皮で塩

化物イオンの輸送を行うことが分かっており、ヒト臨床試験も行われた²⁾。また *Streptomyces coelicolor* と *Streptomyces tandeae* の生産する SapB、SapT は抗菌活性がない、あるいは非常に限定的 (抗菌活性が弱く、抗菌スペクトルも狭い) であるが、空中へ伸びる気中菌糸の形成に関与することが示された³⁾。これらペプチドの構造や生合成機構は、従来のランチビオティックの生合成機構と類似している。

上述のように、多様な機能をもつランチビオティックは他にも存在することが考えられる。しかし抗菌活性がない、あるいは非常に限定的である場合、従来の抗菌活性試験によるスクリーニングでは発見が難しい。そこでゲノム情報に基づくランチビオティックのスクリーニングが試みられている。ランチビオティックは分子量が小さく、配列の保存性も低く、そのものをゲノム情報から探すのは難しい。一方で、異常アミノ酸形成酵素 LanM は保存性が高く、それをコードする遺伝子 *lanM* はランチビオティックの構造遺伝子近傍に存在することが分かっている。Begley らは *lanM* を *in silico* でスクリーニングし、その近傍の遺伝子配列から推定ランチビオティック構造遺伝子を探し出し、抗菌活性を示すランチビオティック lichenicidin を *Bacillus licheniformis* ATCC 14580 のゲノム上から発見した⁴⁾。一方、Goto らの同様のスクリーニングで *Streptomyces venezuelae* のゲノム上から発見されたランチビオティック venezuelin では抗菌活性がみられず、別の機能を持っている可能性も示唆された⁵⁾。さらに興味深いことに、これまでランチビオティックはグラム陽性細菌のみが生産すると考えられてきたが、推定 *lanM* 遺伝子はグラム陰性菌を含め、さまざまな菌に保存されていることが示された⁵⁾。これらの中には、未だランチビオティック生産への関与が確認されていないものも多数存在する。これらが、新たな、もしくは未知の機能を持つランチビオティックの生産に関与しているのか、今後さらなる研究が期待される。

このように、抗菌活性にとらわれない *in silico* でのスクリーニングの発展により、未知の機能を持ったランチビオティック発見の可能性が広がった。異常アミノ酸の導入によって、ペプチドの安定性を強化するだけでなく、その機能までも自由に設計できるような新たなランチビオティック工学への発展も期待される。

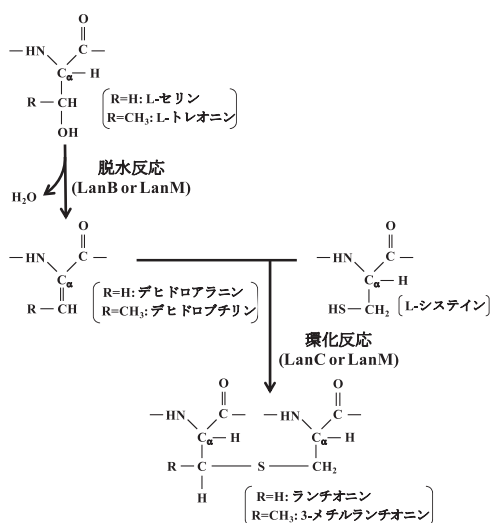


図1. 異常アミノ酸の生合成機構

- 1) Islam, M. R. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **72**, 1438 (2009).
- 2) Zeitlin, P. L. *et al.*: *CHEST*, **125**, 143 (2004).
- 3) Kodani, S. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **58**, 1368 (2005).
- 4) Begley, M. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **75**, 5451 (2009).
- 5) Goto, Y. *et al.*: *PLoS Biol.*, **8**, e1000339 (2010).