

リボソームが作る抗生物質

尾仲 宏康

本題をみて、おやっと思う人もいるかもしれないが、実は、リボソームはタンパク質だけではなく、低分子ペプチド系の抗生物質も作り出す事が知られている。一例として、乳酸菌などがおもに作るバクテリオシンやグラム陰性菌が作るマイクロシンといったペプチド化合物はリボソーム翻訳合成系を使って合成されることが挙げられる。これらの化合物は、環状であったり、分子内にランチオニン構造による架橋を形成していたり、オキサゾールやオキサゾリン、チアゾール、チアゾリンなどの複素環やデヒドロアラニン、デヒドロプロチリンなどの珍しいアミノ酸残基が存在したりするため、その構造を一見しただけではリボソームによって作り出されたポリペプチドとは思えない(図1)。

一般的なタンパク質には存在しない特徴的なこれらの構造は、翻訳後修飾によって形成される。たとえば、ランチオニン構造は分子内のシステインとセリンもしくはトレオニンの脱水縮合により生成し、オキサゾールやチアゾールなどの複素環構造はシステイン、セリン、トレオニンのいずれかの単独での脱水縮合により生成する。デヒドロアラニン、デヒドロプロチリンなども酵素による脱水反応により、セリン、トレオニンから生成する。

このようなリボソーム翻訳系によって生合成される抗生物質は、これまで大腸菌など一部のグラム陰性菌や乳酸菌などの限られた微生物だけが作る特殊な例と考えられていたが、最近のゲノム解析の進展によって、ほとんどすべての微生物がリボソーム翻訳系によって二次代謝産物(生物活性が不明の化合物なので正確には抗生物質ではなく二次代謝産物である)を作ることが明らかとなった。

放線菌はおもに土壌に生育し、環境中における分解者としての役目を担っているグラム陽性細菌である。と同時に、放線菌は多様な抗生物質を生産する微生物としてもよく知られて、ペプチド系の抗生物質も放線菌から多数発見されている。しかし、これらのペプチド系抗生物質は、いずれも非リボソームペプチド合成酵素(non-ribosomal peptide synthetase, NRPS)によって生合成されると以前より考えられていた。

尾仲らは、2005年に、*Streptomyces* sp. TP-A0584が生産するペプチド系抗生物質・ゴードスポリン(図1)がリボソームによって作られる抗生物質であることを明らかにした。ゴードスポリンは内部にオキサゾールやチアゾール環を含むペプチドである¹⁾。この発見を契機に、放線菌の作るペプチド系抗生物質の生合成が見直され、これまでNRPSで作られていたと考えられていたチオストレプトン(図1)を初め、いくつかのペプチド系抗生物質がリボソームで作られることが明らかとなった。

また、ゴードスポリンの発見とほぼ同時期に、Schmidtらは、海洋性のホヤに共生するシアノバクテリアである*Prochloron didemni*が生産するパテラミド(図1)がリボソームによって作られることを明らかにした²⁾。シアノバクテリアはシアノバクチンと呼ばれる一連のペプチド抗生物質を作るが、これらの多くが本発見を契機にリボソームで作られると現在では考えられてい

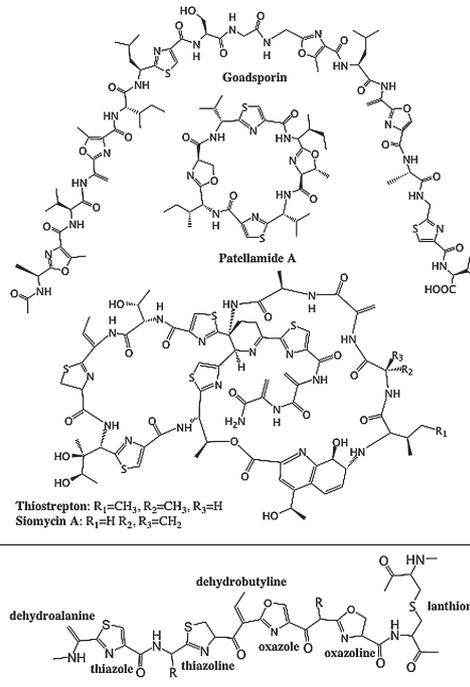


図1. リボソームによって作られる抗生物質の一例と翻訳後修飾のパターン

る。他にも、Shaunらは、*Streptococcus pyogenes*が生産し、長らくその構造が不明であった溶血性毒素・ストレプトリジンSもリボソームで作られるペプチド毒素であることを示した³⁾。さらに、その生合成に関わる類縁遺伝子を古細菌にも見出し、古細菌までもがリボソームで毒素を作り出すことを示した。

これらリボソームでつくられる二次代謝産物はその構造遺伝子を人為的に塩基置換することにより容易にペプチド骨格内のアミノ酸を置換することができる¹⁾。抗体抗原認識が多様なアミノ酸配列からなる可変部によって生み出されている事実を考えると、リボソームによる抗生物質生産においても、アミノ酸配列を容易に改変して多様な類縁体を作り出せることは大きな利点である。抗生物質の人為的なアミノ酸置換により作出される無数の類縁体ペプチドの中には、優れた薬効をもつ新規な抗生物質が見出されることが十分期待でき、今後もこの分野の研究が注目されるであろう。

- 1) Onaka, H. *et al.*: *Microbiology*, **151**, 3923 (2005).
- 2) Schmidt, E. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 7315 (2005).
- 3) Shaun, L. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 5879 (2008).