

遺伝子破壊株を利用した新規マニュマイシン類縁体の創製

○伊藤 卓也<sup>1</sup>, 永井 宏和<sup>1</sup>, 日浦 亜実<sup>1</sup>, 阿部 高大<sup>1</sup>, Pengfei XIE<sup>2</sup>,  
Taifo MAHMUD<sup>2</sup>, 浅川 義範<sup>1</sup>(<sup>1</sup>徳島文理大薬, <sup>2</sup>オレゴン州立大薬)

マニュマイシン系抗生物質は、強い抗菌活性および細胞毒性活性を示す。最近、この抗生物質が RAS フェルネシルトランスフェラーゼおよび IL-1 $\beta$  変換酵素を阻害することが報告されている。したがって、抗ガン剤あるいは抗炎症剤の開発において、新規マニュマイシン類縁体の創製が期待されている。今回、著者らは *Streptomyces nodosus* subsp. *asukaensis* から産生されるマニュマイシン系抗生物質アスカマイシンに着目し、新しい類縁体の創製を目的としたアスカマイシンの生合成研究に着手した。

【方法および結果】本菌株から遺伝子ライブラリーを調製し、ゲノムシーケンサーによる解析および PCR スクリーニングなどにより陽性クローンの取得とその全 DNA 配列を特定した。また、ORF 解析および機能タンパク質の相同性検索した結果、アスカマイシンの生合成に関連する酵素群の存在を明らかにした。次に、シクロヘキサン環、アミノシクロペンタノン環の生合成に関与すると考えられる酵素遺伝子を破壊した株 ( $\Delta$ asuB3,  $\Delta$ asuD2,  $\Delta$ asuB3/D2) を調製した。その結果、遺伝子破壊株からは本抗生物質を産生しておらず、これら遺伝子群がアスカマイシンの生合成に関わっていることが判明した。また、これら遺伝子破壊株を利用して mutasynthesis による新たな類縁体の創製を試みたところ、数種の新規類縁体が産生されていることがわかった。今後、これら化合物の精製および詳細な生物活性の検討を行う予定である。