

29L-am03S

アンチマイシン生合成経路の探索と新規アナログの生産

○張 驪騏¹, Yan YAN², 伊藤 卓也³, Xudong QU², 淡川 孝義¹, 浅川 義範³,
Wen LIU², 阿部 郁朗¹ (¹東大院薬, ²中国科学院上海有機化学研, ³徳島文理大薬)

アンチマイシンは強力な抗真菌活性や抗腫瘍活性を持つ化合物であるが、その生合成経路は未知であった。生合成機構を明らかにすることにより、薬効向上や毒性軽減を狙いとした新規類縁体の創出が期待できる。本研究では BLAST 検索などを利用し、アンチマイシン生合成に関わる遺伝子クラスターを同定し、トリプトファンを前駆体とする生合成経路を推定した。その検証と新規アナログ作成をねらいとしてフルオロトリプトファン¹の投与実験を行い、得られたフルオロアンチマイシンに対し抗菌活性試験や細胞毒性試験を行った。また、生合成酵素の *in vitro* 解析も行われた。

その結果、フルオロアンチマイシンは抗真菌活性を保ちつつ細胞毒性が6分の1に低減したことが判明した。生合成のスターター基質としてフッ素置換体を取り込むことに成功した本結果は、アンチマイシンの生合成経路が多様な基質を受け入れることを示している。*In vitro* での酵素機能解析においても同様に生合成酵素の幅広い基質特異性が示され、非天然型新規誘導体の産生も達成された。本研究では抗生物質の生合成メカニズムの解明のみならず、コンビナトリアル生合成による分子多様性の創出の可能性を示すことに成功し、薬効向上や毒性軽減を目指したさらなる新規類縁体の生産が期待される。

