

SL02 破骨細胞を標的とするリベロマイシン A : 生物活性研究から生合成研究への展開 Research on Reveromycin A Targeting Osteoclasts: Biological Activity and Biosynthesis

長田 裕之 (Hiroyuki OSADA)

理研 環境資源科学研究センター (RIKEN CSRS)

Reveromycin A (RM-A) は、*Streptomyces reveromyceticus* SN-593 から抗がん剤候補物質として単離された。がん細胞に対する細胞毒性は弱かったため抗がん剤としての開発は断念したが、破骨細胞に対して RM-A が強力かつ選択的な細胞毒性を示すことに気づいた。酸性物質である RM-A は、通常の細胞には取り込まれ難いが、酸性環境を自ら作り出す破骨細胞には取り込まれやすく、細胞内で isoleucyl-tRNA 合成酵素を阻害することを明らかにした。破骨細胞は骨粗鬆症やがんの骨転移で主要な働きをするので、動物実験で RM-A の効果を確証した。卵巣摘出および低カルシウム食で骨粗鬆症を誘発させたマウスで、RM-A は優れた治療効果を示した。また、多臓器に転移するがん細胞を用いた動物実験では、肺転移や肝転移は抑制せず、骨転移を顕著に抑制することが示された。

動物実験を継続するためには、大量の RM-A が必要であるが、化学的に大量合成することは困難であったため、生合成機構を明らかにして大量生産する道を選んだ。約 90kb からなる RM-A 生合成遺伝子クラスターのクローニングに成功した。生合成遺伝子クラスターには、4 つの PKS 遺伝子を含む 21 のオープンリーディングフレームが存在しているが、ポスト-PKS 修飾を明らかにするために全ての遺伝子を破壊し、それぞれの破壊株で蓄積される代謝産物を分析した。その結果、スピロアセタール環の形成に係る遺伝子 (*revG*, *revJ*)、水酸化 (*revI*) とそれに続くサクシニル化に関わる遺伝子 (*revK*, *revL*, *revM*) を同定し、その合成機構を明らかにした。

RM-A1a (ポストPKS産物) から最終産物である RM-A の生産に必要な酵素をすべて精製し、試験管内 (one pot) で RM-A1a から RM-A の生産を可能にした。

