

21R-pm18

大腸がんリスク因子物質コリバクチン関連化合物の特定

○平山 裕一郎¹, 玉舟 亮太¹, 恒松 雄太¹, 渡辺 賢二¹ (¹静岡県大薬)

【目的】2006 年に腸内細菌叢を構成する一群の大腸菌が産生している「コリバクチン」が強い変異原性を有していることが報告され¹、この物質が大腸がんのリスク要因として有用なマーカーになるのではないかと期待されている。ところが、現在においてもコリバクチンそのものは検出すらできておらず、その分子式や化学構造は未解明である。このことがコリバクチンの詳細な発がんメカニズムの解明や発がん予防法の確立を困難にしている。そこで本研究では、未だ検出すら困難なコリバクチンの検出と特定に取り組んだ。

【方法・結果】コリバクチンの生合成酵素を特異的に認識して蛍光を発する分子プローブや、簡便な処理で遺伝子を検出出来る Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP 法)での検出方法を確立し、これらを用いて大腸がん患者由来の組織から、多数のコリバクチン生産菌を見出した。さらにこれらの株から、コリバクチンと対になって生産されると考えられている *N*-myristoyl-D-asparagine (**1**)を LC-MS で定量的に検出し、**1** を高生産する株を見出すことに成功した。このコリバクチン高生産株とその生合成遺伝子破壊株の生産物を差異解析した結果、コリバクチン生産菌にのみ特異的に生産される化合物 **2** を見出すことに成功した。

【考察】見出した化合物 **2** はコリバクチンの生合成に必須な遺伝子の破壊株では全く検出されず、安定同位体標識したアミノ酸の取り込み実験から既知のコリバクチン中間体と同様のアミノ酸組成をしていることが強く示唆されたため、コリバクチン関連化合物であると考えている。コリバクチン生産菌の野生株からコリバクチンに由来する化合物が得られたのは、これが初めての例である。

¹ Nougayrède, J.-P. et al. *Science*, **2006**, 313, 848–851.