

Mycobacterium ulcerans による mycolactone の生合成

[背景]

放線菌が生産する二次代謝産物は、抗菌活性、抗腫瘍活性等の生理活性を示し、医薬品やバイオプローブ開発における重要なリード化合物となっている。その生合成遺伝子は染色体上でクラスターを形成していることが特徴であるが、僅かに、そのクラスターが線状プラスミド上に存在する例が知られている。*Streptomyces coelicolor* における methylenomycin、*Streptomyces rochei* における lankamycin および lankacidin、*Streptomyces rimosus* における oxytetracycline の3例である。今回、ブルーリ潰瘍の原因物質であるポリケチド、mycolactone の生合成遺伝子クラスターが生産菌 *Mycobacterium ulcerans* の線状プラスミド上にあること、およびその配列が既知のポリケチド生合成遺伝子とは異なり、ほとんど同じ配列の繰り返しであることが示されたので紹介し、マイコバクテリウムの病原性の獲得について考察する。

[紹介文献]

Giant plasmid-encoded polyketide synthases produce the macrolide toxin of *Mycobacterium ulcerans*, Timothy P. Stinear, Armand Mve-Obiang, Pamela L. C. Small, Wafa Frigui, Melinda J. Pryor, Roland Brosch, Grant A. Jenkin, Paul D. R. Johnson, John K. Davies, Richard E. Lee, Sarojini Adusumilli, Thierry Garnier, Stephen F. Haydock, Peter F. Leadlay, and Stewart T. Cole PNAS **2004** *101*: 1345-1349

[参考文献]

Subtractive Hybridization Reveals a Type I Polyketide Synthase Locus Specific to *Mycobacterium ulcerans*

Grant A. Jenkin, Timothy P. Stinear, Paul D. R. Johnson, and John K. Davies *J. Bacteriol.* **2003** *185*: 6870-6882.

[要旨]

水性昆虫に寄生するヒト病原菌 *Mycobacterium ulcerans* (MU)は、中央アフリカ、西アフリカに蔓延する皮膚病ブルーリ潰瘍の原因菌であり、甚大な被害をもたらしている。細胞毒性と免疫抑制活性を有する特異なマクロライド、mycolactone は、ブルーリ潰瘍における組織破壊の原因物質の一つである。我々は、MU が有する 174kb のプラスミド、pMU001 が巨大なポリケチド合成酵素 (polyketide synthase; PKS) の遺伝子クラスターおよび修飾酵素遺伝子をコードすることを示し、このプラスミドが mycolactone の生合成に必要な全てを含むことを報告する。これはマイコバクテリウムにおける、プラスミドが媒介する毒性の初めての報告であり、MU の病原菌としての性質がプラスミドの獲得によるものであることを示唆するものである。Mycolactone の 12 員環コアは2つの巨大なモジュラーPKS、MLSA1 (1.8 Mda)とMLSA2 (0.26 Mda) により生成し、側鎖は3つめの PKS、MLSB (1.2 Mda)によって生成する。MLS クラスター中の異なるドメインにおける KS (ketosynthase)間で驚くべき配列の一致が見られ(>97% amino acid identity)、16 個の KS は機能的に同一であると考えられる。これは、我々がポリケチドの生化学を理解する上で重要な結果である。これらの mycolactone に関する詳細な知見は、作用機作の研究や、急速に望まれる、ブルーリ潰瘍を克服する治療法の開発に繋がるであろう。