

プラテンシマイシンは選択的に FabF/B を阻害する

前田 毅

既存の抗生物質に対して耐性をもった細菌の出現により、新しい抗菌活性物質の開発が期待され、関連酵素をターゲットにした活性物質の探索研究がさかんに行なわれている。今回、*Streptomyces platensis* が生産する抗生物質プラテンシマイシンが、細胞の脂肪酸生合成経路における β -ケトアシル-ACP(アシル基運搬タンパク質) シンターゼ I / II (FabF/B) を選択的に阻害することによって、抗菌活性を示すことが報告された。この中で、著者らは、X 線結晶構造解析により、阻害剤と標的タンパク質の活性モデルを示すとともに、生化学と構造解析研究により、プラテンシマイシンは *in vivo* において毒性がなく、かつ伸長反応における縮合酵素 FabF/B を阻害する唯一の化合物であることが示された。

紹介論文

Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties.

Jun Wang¹, Stephen M. Soisson¹ and Sheo B. Singh¹ et al.

¹ Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey 07065, USA

Nature 441, 358-361 (2006)

要旨

細菌感染は、薬剤耐性菌の出現により、依然として生命を脅かしている。新しい標的と相互作用する新規抗生物質の研究が進められてきているが、1960年代初頭以来、成功例は減少している。このような状況下、著者らは、*Streptomyces pratensis* が生産する抗生物質プラテンシマイシンの作用が、細胞脂質合成経路における β -ケトアシル-ACP(アシル基運搬タンパク質) シンターゼ I / II (FabF/B) を選択的に阻害することによって、広域スペクトル抗グラム陽性菌活性を示すことを見出した。また、binding assay により、プラテンシマイシンは、標的タンパク質のアシル酵素中間体と特異的に相互作用することが示され、X 線結晶構造解析から、阻害剤がアシル化反応の際に特異的なコンフォメーションの変化が起こることが推定された。*S. aureus* を感染させたマウスにプラテンシマイシンを投与した結果、抗菌活性が確認されたが、交叉耐性を示さなかった。そのため、FabF/B を標的とした阻害剤の中でも、広い抗菌スペクトルをもち、かつ *in vivo* で毒性を示さない唯一の化合物であるといえる。

参考論文: *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, 1669-1677(2005)