

放線菌代謝産物 Platensimycin の構造解析

鈴木龍一郎

誤った抗菌薬の使用により耐性菌が出現することが临床上問題となっており、近年ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA、バンコマイシン耐性腸球菌 VRE、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 VRSA などが特に院内感染の原因菌として取り上げられている。これら耐性菌に対しては新しい作用機作をもつ抗菌薬の開発が強く望まれているが、治療効果をあげる抗菌薬は見出されていない。そのような中、Singh らは細菌の脂肪酸合成に関わる酵素 FabF を阻害する物質を放線菌 *Streptomyces platensis* から単離、構造解析した。この代謝産物は MRSA や VRE、VRSA を含むグラム陽性菌に対して広範な抗菌スペクトルを示す。今回はこの物質の単離、精製、構造解析を中心に紹介する。

紹介論文

Isolation, Structure, and Absolute Stereochemistry of Platensimycin, A Broad Spectrum Antibiotic Discovered Using an Antisense Differential Sensitivity Strategy. Sheo B. Singh, Hiranthi Jayasuriya, John G. Ondeyka, Kithsiri B. Herath, Chaowei Zhang, Deborah L. Zink, Nancy N. Tsou, Richard G. Ball, Angela Basilio, Olga Genilloud, Maria Teresa Diez, Francisca Vicente, Fernando Pelaez, Katherine Young, and Jun Wang, Merck Research Laboratories. *J. AM. CHEM. SOC.* **128**, 11916-11920 (2006).

要旨

脂肪酸は細菌の生存にとって必須であり、伸長酵素 β -ケトアシル輸送蛋白合成酵素 (FabF/B) を含む一連の酵素によって生合成される。脂肪酸合成を阻害することは抗細菌薬の発見および開発にとって新しいひとつの標的となる。Platensimycin(**1a**)は *Streptomyces platensis* によって生産され、グラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを持つ新規な抗生物質である。この抗生物質は antisense differential sensitivity assay を用いた target-based whole-cell screening 法により発見された。この化合物は脂肪酸合成経路の縮合酵素 FabF を選択的に阻害することによって細菌の生育を阻害する。この抗生物質は粗分けのステップとそれに引き続く逆相 HPLC の 2 steps によって単離された。構造は 2D NMR 法により導き出され、臭素誘導体を用いた X 線結晶構造解析によってその構造は確認された。この化合物が持つ enone 構造の潜在的反応性は platensimycin の生物学的活性発現に大きく寄与していないが、cyclohexenone 環構造は標的酵素とのより強い結合能を与えていることが明らかとなった。この論文ではこの platensimycin の単離、構造解析、誘導化および 6, 7-dihydroplatensimycin の生物活性について報告する。