

培養不可能微生物からの新規物質の単離

植木 雅志

青かびからペニシリン、放線菌からストレプトマイシンが発見されて 70 年以上、天然物探索の主たるソースとして、微生物が注目されてきた。しかし最近の 20 年間で、ほとんどの製薬企業は微生物からの探索を止めてしまった。その原因は様々あるが、近年のハイスループットスクリーニングに合わなくなってきたことや、新規物質の発見率がすっかり落ちてしまったことが主たる原因である。

一般に、研究室でよく使われる培養条件では、環境中に存在する微生物の約 0.1~1.0%しか培養可能でないとされている。しかし、培養不可能微生物にも多様な二次代謝産物の生産能の可能性が示され（例：Journal Club 661 by Dr. Yun.）、培養不可能微生物に如何にしてアプローチするかが、今後の新規二次代謝産物の世界の拡大の鍵を握る一つと考えられる。

今回の JC では、これまで培養不可能だと言われていた微生物を培養可能にし、それらから新規物質を単離し、作用点まで明らかにした報告が出たので、紹介する。

紹介文献

Nature, **517**, 455-459 (2015)

A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance.

Losee L. Ling, Tanja Schneider, Aaron J. Peoples, Amy L. Spoering, Ina Engels, Brian P. Conlon, Anna Mueller, Till F. Schaberle, Dallas E. Hughes, Slava Epstein, Michael Jones, Linos Lazarides, Victoria A. Steadman, Douglas R. Cohen, Cintia R. Felix, K. Ashley Fetterman, William P. Millett, Anthony G. Nitti, Ashley M. Zullo, Chao Chen, Kim Lewis.

NovoBiotic Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts 02138, USA.

Antimicrobial Discovery Center, Northeastern University, Department of Biology, Boston, Massachusetts 02115, USA.

Department of Biology, Northeastern University, Boston, Massachusetts 02115, USA.

要旨

新しい抗生物質が臨床の現場に出回るよりも速く、耐性菌が広がり、公衆衛生上の問題を引き起こしている。ほとんどの抗生物質は、土壌微生物から探索されたものであるが、非常に限られた資源である培養可能な微生物は、1960 年代にほとんどを取りつくされた。化学合成で抗生物質を産み出す手法でも、これまでの流れを置き換えることはできていない。環境中には、培養不可能な微生物は、全微生物中の 99%であり、新しい抗生物質の未知の資源とされている。我々は、培養不可能と言われていた微生物を培養する手法を幾つか考案した。その手法を使って、我々は Teixobactin と名付けた新たな抗生物質を、培養不可能微生物より単離した。Teixobactin は、高度に保存されているペプチドグリカンの前駆物質である Lipid II とテイコ酸の前駆物質である Lipid III に特異的に結合することによって、細胞壁の合成を阻害する。また、*Staphylococcus aureus* もしくは *Mycobacterium tuberculosis* を用いた実験で、Teixobactin に対する耐性株を取得することができなかった。このことから、この Teixobactin の作用は、耐性菌の出現を避けることができる抗生物質の開発の道筋を示すものであると考えられる。

Isolation of new antibiotics from unculturable microorganism.

Masashi UEKI

Microorganisms have been focused as natural product resources for 70 years after discoveries of penicillin from *Penicillium* and streptomycin from *Streptomyces*. However, almost pharmaceutical companies have stopped the screening of drug seeds from microbial metabolites for last 20 years. Although there are some reasons why they are not interested in microbial metabolites, it must be at high risk for them to find new metabolites from microorganisms.

Generally speaking, we can cultivate only 0.1 ~ 1.0 % of microorganisms existing in environment under laboratory conditions. It means more than 99 % of microorganisms can not grow on conventional agar plates. But, several research groups suggested that unculturable microorganisms, mainly Gram-negative bacteria, possess the possibility to produce a wide variety of secondary metabolites much more than we thought (e.g. Journal Clug No. 661 by Dr. Yun.) Therefore, how to approach the hidden or unexplored possibilities in unculturable microorganisms must be one of the important keys to expand the space of natural products.

Today, I introduce an article published in *Nature* this year, which reports that a new antibiotic was found from a unculturable microorganisms.

Reference.

Nature, **517**, 455-459 (2015)

A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance.

Losee L. Ling, Tanja Schneider, Aaron J. Peoples, Amy L. Spoering, Ina Engels, Brian P. Conlon, Anna Mueller, Till F. Schaberle, Dallas E. Hughes, Slava Epstein, Michael Jones, Linos Lazarides, Victoria A. Steadman, Douglas R. Cohen, Cintia R. Felix, K. Ashley Fetterman, William P. Millett, Anthony G. Nitti, Ashley M. Zullo, Chao Chen, Kim Lewis.

NovoBiotic Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts 02138, USA.

Antimicrobial Discovery Center, Northeastern University, Department of Biology, Boston, Massachusetts 02115, USA.

Department of Biology, Northeastern University, Boston, Massachusetts 02115, USA.

Abstract.

Antibiotic resistance is spreading faster than the introduction of new compounds into clinical practice, causing a public health crisis. Most antibiotics were produced by screening soil microorganisms, but this limited resource of cultivable bacteria was overmined by the 1960s. Synthetic approaches to produce antibiotics have been unable to replace this platform. Uncultured bacteria make up approximately 99% of all species in external environments, and are an untapped source of new antibiotics. We developed several methods to grow uncultured organisms by cultivation in situ or by using specific growth factors. Here we report a new antibiotic that we term teixobactin, discovered in a screen of uncultured bacteria. Teixobactin inhibits cell wall synthesis by binding to a highly conserved motif of lipid II (precursor of peptidoglycan) and lipid III (precursor of cell wall teichoic acid). We did not obtain any mutants of *Staphylococcus aureus* or *Mycobacterium tuberculosis* resistant to teixobactin. The properties of this compound suggest a path towards developing antibiotics that are likely to avoid development of resistance.