

ヒト微生物叢の一次配列を用いた新規化合物の探索

加藤 翔

人は胎内では無菌的だが、その後外界の様々な微生物が上皮や粘膜に定着し、常在微生物の苗床となる。常在微生物が生産する小分子化合物は感染症や腸内環境など人の健康と密接な関係にある。そういった小分子化合物の性質や作用を決定するには、いかにして微生物を実験環境下で培養し、小分子化合物を生産させるかが課題である。しかし、微生物の難培養性や化合物の生産性を打破することはできていない。そこで、著者らは人に共生あるいは病原性のあるバクテリアの DNA の一次配列から、NRPS (nonribosomal peptide synthetase) 遺伝子クラスターに着目し、人工的に NRP 化合物 (synthetic-bioinformatic natural products, syn-BNPs) を合成した。それらの活性評価を行ったところ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対して脂質 II 型フリッパーゼという新たな作用点を持つ humimycin A, B を見出した。

本論文は、非培養で遺伝情報のみから新規化合物を見出した点で非常に興味深い。

紹介論文

Discovery of MRSA active antibiotics using primary sequence from the human microbiome

John Chu, et al. and Joel S Freundlich¹ & Sean F Brady². (1: Rutgers University, 2: The Rockefeller University, USA)

Nature chemical biology, VOL 12, 1004-1006 (17 October 2016)

Abstract

Here we present a natural product discovery approach, whereby structures are bioinformatically predicted from primary sequence and produced by chemical synthesis (synthetic-bioinformatic natural products, syn-BNPs), circumventing the need for bacterial culture and gene expression. When we applied the approach to nonribosomal peptide synthetase gene clusters from human-associated bacteria, we identified the humimycins. These antibiotics inhibit lipid II flippase and potentiate b-lactam activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in mice, potentially providing a new treatment regimen.