

天然からの有望な新規抗真菌物質の発見

Kai Yamamoto

近年、薬剤耐性真菌の出現や有効な既存抗真菌薬のほとんどが副作用を示すことから、新規骨格や作用機序を有する抗真菌剤の開発が求められている。これまで天然から様々な有望な抗真菌物質が見つかってきていたが、近年では培養方法やスクリーニング方法の限界からか有望な化合物の発見は明らかな減少傾向にある。今回の JC で紹介する論文では、筆者らは既存の方法を少しアレンジしたユニークな共培養スクリーニングによって Ibomycin と命名した新規の大環状ラクトン化合物を単離した。本化合物は、そのユニークな共培養スクリーニングによって既存薬とは異なる作用機序を有する可能性が示唆されていたが、実際に作用機序解析を行ったところ、新規の作用を有していることが明らかとなった。天然産物は未だに未知化合物探索の宝庫であり、新規の探索方法を見出すことこそが新規化合物発見の鍵となるといえるだろう。

紹介論文

Discovery of Ibomycin, a Complex Macrolactone that Exerts Antifungal Activity by Impeding Endocytic Trafficking and Membrane Function

Nicole Robbins, Michaela Spitzer, Wenliang Wang, Nicholas Waglechner, Dhruv J. Patel,
Jonathan S. O'Brien, Linda Ejim, Obi Ejim, Mike Tyers, Gerard D. Wright

Cell Chemical Biology Volume 23, Issue 11, Pages 1383-1394

Abstract

Natural products are invaluable historic sources of drugs for infectious diseases; however, the discovery of novel antimicrobial chemical scaffolds has waned in recent years. Concurrently, there is a pressing need for improved therapeutics to treat fungal infections. We employed a co-culture screen to identify ibomycin, a large polyketide macrolactone that has preferential killing activity against *Cryptococcus neoformans*. Using chemical and genome methods, we determined the structure of ibomycin and identified the biosynthetic cluster responsible for its synthesis. Chemogenomic profiling coupled with cell biological assays link ibomycin bioactivity to membrane function. The preferential activity of ibomycin toward *C. neoformans* is due to the ability of the compound to selectively permeate its cell wall. These results delineate a novel antifungal agent that is produced by one of the largest documented biosynthetic clusters to date and underscore the fact that there remains significant untapped chemical diversity of natural products with application in antimicrobial research.