

## 土壌微生物由来の新規抗生物質の発見

Kai Yamamoto

抗生物質耐性菌感染症の克服には、新しい抗生物質が必要である。認可された抗生物質の大半はもともと微生物から抽出されたものであり、現在でも、様々な環境由来の試料からの新薬発見のための研究が行われている。

Sean Brady たちは、米国全域で集めた 2000 を超える土壌試料から細菌 DNA を抽出して塩基配列を解読し、抗生物質の新しいファミリーとなる malacidin の生産に関わる一揃いの遺伝子を発見した。malacidin は、他の多くの抗生物質とは違った作用機序を有する。その作用は細菌の細胞壁を標的とするものだが、この作用に対して耐性菌を生じないという特徴を持つ。また、Brady たちが利用したのはハイスループット塩基配列解読に基づくスクリーニング手法で、微生物を増殖させる必要がないので、培養出来ない菌に対しても有効であり、多様な環境試料から新薬候補を素早く見つけ出すのに利用できる。

## 紹介論文

**Culture-independent discovery of the malacidins as calcium-dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens**Bradley M. Hover, Seong-Hwan Kim, David S. Perlin & Sean F. Brady, *et al.**Nature Microbiology* volume 3, 415–422 (2018)**Abstract**

Despite the wide availability of antibiotics, infectious diseases remain a leading cause of death worldwide. In the absence of new therapies, mortality rates due to untreatable infections are predicted to rise more than tenfold by 2050. Natural products (NPs) made by cultured bacteria have been a major source of clinically useful antibiotics. In spite of decades of productivity, the use of bacteria in the search for new antibiotics was largely abandoned due to high rediscovery rates. As only a fraction of bacterial diversity is regularly cultivated in the laboratory and just a fraction of the chemistries encoded by cultured bacteria are detected in fermentation experiments, most bacterial NPs remain hidden in the global microbiome. In an effort to access these hidden NPs, we have developed a culture-independent NP discovery platform that involves sequencing, bioinformatic analysis and heterologous expression of biosynthetic gene clusters captured on DNA extracted from environmental samples. Here, we describe the application of this platform to the discovery of the malacidins, a distinctive class of antibiotics that are commonly encoded in soil microbiomes but have never been reported in culture-based NP discovery efforts. The malacidins are active against multidrug-resistant pathogens, sterilize methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in an animal wound model and did not select for resistance under our laboratory conditions.