

標的相互作用スクリーニングにより発見された 強力で特異的な抗生物質 Amycomycin

高尾 理沙

現在、抗生物質耐性菌が増加しており、社会問題になっている。そこで耐性菌に対抗する新たな抗生物質の発見が急務である。今回著者らは、9種の放線菌を用いた相互作用スクリーニングにより *Staphylococcus aureus* の強力かつ特異的な阻害剤として、Amycomycin (AMY) を見出した。また、AMY が脂肪酸合成酵素である FabH を標的とすることを明らかにした。さらに、生体内生物発光イメージングシステムを利用し、MRSA 感染マウスで評価した結果、低濃度での薬効を見出した。

従来スクリーニング方法では AMY の発見は困難であり、この標的相互作用スクリーニング方法によって新たな抗生物質の発見が期待される。

紹介論文

Amycomycin is a potent and specific antibiotic discovered with a targeted interaction screen
Gleb, P., et al. & Roberto, K*. (Harvard Medical School, MA)
PNAS, **115**, 10124–10129 (2018)

要旨

The rapid emergence of antibiotic-resistant pathogenic bacteria has accelerated the search for new antibiotics. Many clinically used antibacterials were discovered through culturing a single microbial species under nutrient-rich conditions, but in the environment, bacteria constantly encounter poor nutrient conditions and interact with neighboring microbial species. In an effort to recapitulate this environment, we generated a nine-strain actinomycete community and used 16S rDNA sequencing to deconvolute the stochastic production of antimicrobial activity that was not observed from any of the axenic cultures. We subsequently simplified the community to just two strains and identified *Amycolatopsis* sp. AA4 as the producing strain and *Streptomyces coelicolor* M145 as an inducing strain. Bioassay-guided isolation identified amycomycin (AMY), a highly modified fatty acid containing an epoxide isonitrile warhead as a potent and specific inhibitor of *Staphylococcus aureus*. Amycomycin targets an essential enzyme (FabH) in fatty acid biosynthesis and reduces *S. aureus* infection in a mouse skin-infection model. The discovery of AMY demonstrates the utility of screening complex communities against specific targets to discover small molecule antibiotics.