

研究最前線



実用抗生物質を産生する大腸菌の創生とプロバイオティクス創薬への挑戦

杉山 政則 薬学部長
医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 薬学分野 遺伝子制御科学 教授

感染症治療薬として使われる「抗生物質」は、もともとは微生物によってつくられる物質です。私たちはその微生物の培養液から精製したものを医薬品として利用しています。他方、その物質の化学構造が明らかになれば、有機化学の手法を駆使して化学合成医薬品として市場に登場することもあります。

私の研究室では、抗生物質の7割以上をつくる微生物「放線菌」の抗生物質生合成メカニズムを明らかにすべく研究を推進しています。最近の話題としては、既存の薬剤耐性を示す結核菌に対して、二次選択的に用いる抗結核薬「D-サイクロセリン (D-CS)」の生合成遺伝子クラスターの取得に成功しました。そこで、D-CS生合成経路上にあるすべての酵素のX線結晶構造解析による立体構造の決定と、生合成遺伝子クラスターの発現制御機構の解明を進めています。具体的には、D-CSを生産する放線菌 *Streptomyces lavendulae* から、D-CS生合成遺伝子クラスターをクローニングし、かつ、その生合成経路上にある酵素を明らかにしました。ごく最近、これらの遺伝子群を大腸菌の細胞内に導入することにより、親株であるD-CS生産菌 *S. lavendulae* のD-CS産生能力を超える大腸菌を遺伝子工学的に育種することに成功しました。

他方、「プロバイオティクス」という言葉が近年よく聞かれるようになってきました。これは「ヒトの健康維持に有益な働きをする、人体への安全性が保障されている微生物」のことで、乳酸菌や麹菌はプロバイオティクスの代表です。

私の研究室では、自然界の植物に特化して乳酸菌を探索分離してきました。これまでに分類学的に同定された植物乳酸菌は600株を超えています。この植物乳酸菌ライブラリーから、必要に応じて、保健機能性を有する乳酸菌をスクリーニングしています。その中で、動物実験やヒト臨床試験を通じて、 γ -GTP値を有意に下げる植物乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* SN13Tや、インフルエンザウイルスの増殖阻害が期待できる物質を産生する *Lactobacillus plantarum* SN35N、脂肪肝の改善と体内脂肪の蓄積抑制に有効な *Pediococcus pentosaceus* LP28の取得に成功し、現在、その優れた保健機能性を物質レベルおよび遺伝子レベルで調べています。特に、*Pediococcus pentosaceus* LP28については既に全ゲノムの解読を完了し、DNAデータバンクに登録する作業も終了しました。特許申請書と原著論文が受理され次第、その情報は公開される予定です。さらに、特許申請の関係で詳しくは述べることはできませんが、麹菌の一種を特定条件下で固体培養すると、腐敗細菌や敗血症の原因菌に対する新奇抗菌物質を産生することを見出し、現在、その化学構造の決定を急いでいます。それに加えて、麹菌 *Aspergillus oryzae* を特定条件下で培養すると、歯周病の主な原因菌である *Porphyromonas gingivalis* の産生する毒素gingipainの活性を阻害する物質をつくることを発見しました。*P. gingivalis* は嫌気性細菌なので、歯と歯茎の奥深く侵入し、gingipainで歯周組織を破壊しながら血管に侵入します。その結果、その毒素がTNF- α の過剰生産を促すことで、インスリンの働きを阻害し、糖尿病の発症や増悪化させることがわかっています。また、血流にのった *P. gingivalis* が肝臓に到達すると肝炎を起こすことが報告されています。私の研究室では、麹菌の産生するgingipain阻害剤を医薬品にするための研究を推進しています。

このように、薬学領域に籍を置く者として、構造生物学や分子生物学の技術を駆使しながら、革新的医薬品の開発をめざしています。