

研究課題 (テーマ)		L-form と新規天然分離化合物を用いた新規細胞壁合成阻害抗生物質と作用機序の解明	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科	教授	大島 拓
分担者	生物工学科 生物工学科 医薬品工学科 オービーバイオファクトリー	教授 教授 准教授 代表取締役 役	五十嵐 康弘 占部 大輔 大坂 一生 金本 昭彦
研究結果の概要			
<p>近年、抗体医薬品等のタンパク製剤が注目され、天然分離化合物（天然物）由来の薬剤開発への注目度はそれほど高くはないかもしれない。しかし、これまで開発されてきた薬剤の約半数が、天然物由来（あるいはその情報を利用した）の化合物であるという報告があるように、低分子化合物より複雑で、抗体等のタンパク質製剤よりも安価に提供できる天然物由来の化合物、中分子化合物についても、まだまだ注目すべきだという意見も多い。実際に天然物を利用した創薬を目指す国際的なコンソーシアムも動き出している。</p> <p>通常、有用な活性を持つ天然物を見出すためには、微生物抽出物を用いてスクリーニングすることが多い。そのため、抽出物中のわずかな活性物を見出す必要があり難しい。もし、既に精製済み天然物ライブラリーが存在すれば、それを用いることで、スクリーニングは容易になり、新規薬剤開発の出発物質となる天然物を見出すことが可能になるかもしれない。</p> <p>本学生物工学科の五十嵐教授は、本学赴任以来、様々な環境から放線菌等の微生物を分離し、それらの微生物が産生するユニークな天然物を分離してきた。そこで、新たな抗菌薬のスクリーニング系を構築して、“五十嵐ライブラリー”を用いた抗菌化合物のスクリーニングを行い、精製済み天然物ライブラリーである五十嵐ライブラリーの有効性を検証した。</p> <p>抗菌剤のスクリーニングには、研究代表者の大島が研究している L-form の形成を指標に行った。その結果、当初計画通りの、グラム陰性菌の細胞壁合成を阻害することが可能な天然物を見出すことができた。加えて、細胞分裂を阻害する活性を持つ天然物を複数見出した。同時に、グラム陽性菌の細胞分裂阻害物質とグラム陰性菌および陽性菌どちらももの生育を阻害する天然物を見出した。これらの可能物は、抗菌活性があることが既に報告されているものもあるが、その抗菌活性が、細胞壁合成や、細胞分裂制御に係っていることが報告されているものはないことから、新規な抗菌薬候補となりうる。加えて、本研究により多くの活性が発見されたことは、精製天然物ライブラリーを用いたスクリーニングに有用性を示しており、ライブラリーの拡充と整備が薬剤開発に大きな貢献をしようことを示している。現在、このスクリーニング情報をベースにして、分担者の占部、大坂と共に、化合物の合成および細胞壁合成阻害活性の解析を進めている。</p>			
今後の展開			
<p>多くの活性物質が見つかったので、それらの標的タンパク質を分子生物学的、ゲノム解析手法で明らかにし、その活性を質量分析により解析し、新規抗生物質開発につなげる。加えて、五十嵐ライブラリーの高い有用性が示されたため、ゲノミクス等を利用して、付加情報を加え、新薬開発につながるライブラリーの活用法を考慮した整備を行っていきたいと考えている。</p>			