脂肪酸生合成阻害剤セルレニンの作用とその応用

大村 智*,**・供田 洋*

* 北里研究所（東京都港区白金 5-9-1）

** 北里大学薬学部（東京都港区白金 5-9-1）

Antibiotic Cerulenin, Its Action Mechanism in Fatty Acid Synthetase and Application as an Inhibitor to Polyketite Biosynthesis

Satoshi ŌMURA and Hiroshi TOMODA

The Kitasato Institute and Kitasato University
(Shirokane, Minato-ku, Tokyo)

1 はじめに

セルレニン (cerulenin, 図-1) は、真菌の生育を強く阻害する抗生物質として著者らの研究室で発見されたが¹⁾、その副作用のために医薬品とはならなかった。しかし、本抗生物質の作用機序の研究から脂肪酸生合成の特異的な阻害剤であることを見いだして以来²⁾、脂質代謝における重要な

図-1 セルレニンの構造

試薬として広く用いられ、さらに脂肪酸生合成と類似した縮合反応によって生成するポリケタイドの生合成を阻

害することが明らかとなり、ポリケタイドを経て生成される二次代謝産物の生成研究に広く利用されるようになった。その一部については既に著者らの総説^{9,10)}があるので、それらを参照していただくとして、本稿ではセルレニンの脂肪酸合成阻害機構と抗生物質生産に関するセルレニンの応用について、最近の著者らの研究を中心に概説を試みた。

2 セルレニンの脂肪酸合成酵素阻害機構

2.1 脂肪酸合成酵素の反応機構

脂肪酸合成酵素は、図-2 に示したような反応機構で長鎖脂肪酸を生成する。すなわち、アシル転移—マロニル転移—縮合— β -ケト アシル還元—脱水—エノイル還元—の反応サイクルをくり返し、1 サイクルごとに炭素鎖が2 個ずつ延長し、終末反応により長鎖脂肪酸が生成す

ScH と SpH は酵素上の機能の異なる 2 種類の SH 基を表しており、それぞれ中心部の SH 基と周囲の SH 基の略

図-2 脂肪酸合成酵素の反応

る。反応中間体は、すべて酵素分子と共有結合して反応が進行し、そのためには図に示したように機能の異なる2種類のSH基が関与している。すなわち、縮合反応の活性中心と考えられるシステイン残基に由来する“周囲”のSH基(SpH)及び4'-ホスホパンテンに由来する“中心部”のSH基(ScH)である(この反応機構の詳細については他の総説⁵⁾⁻⁹⁾を参照されたい)。脂肪酸合成酵素は、その分子構造の相違から2種類の型に分類される⁷⁾。I型酵素は一部の細菌、酵母及び動物細胞などに分布し、図-2で示した7つの部分反応を触媒する酵素が1種類あるいは2種類のペプチド鎖に組み込まれ、多機能酵素複合体を形成している¹⁰⁾。II型酵素は、

大部分の細菌や植物に存在し、各部分反応を触媒する酵素を個々に精製することが可能であり、ScH 基の機能をもつタンパク質としてアシルキャリアープロテイン (ACP) と呼ばれる分子量約 1 万のタンパク質が必要である。セルレニンは、3 章で述べるセルレニン生産菌の脂肪酸合成酵素を唯一の例外として、I 型と II 型を問わずすべての生体組織から精製された脂肪酸合成酵素を特異的に阻害する³⁾。

2.2 セルレニンの阻害機構

酵母の無細胞系を用いて著者らは初めてセルレニンが脂肪酸合成を阻害することを観察した。その後、Bloch らとの共同研究¹¹⁾から、I 型酵素に属する *Mycobacterium smegmatis* の脂肪酸合成酵素を用いてセルレニンの阻害機構を調べたところ、全体の脂肪酸合成反応に対する阻害と縮合反応に対する阻害の割合が非常によく一致した (図-3)

ことから、セルレニンは脂肪酸合成酵素の縮合部位を特異的に阻害すると推測した。さらに、II 型酵素系に属する *Escherichia coli* の β -ケトアシル ACP シンターゼ (縮合酵素) を用いてセルレニンによる阻害を調べた¹²⁾。その結果、セルレニンはこの酵素に不可逆的に結合し、図-4 に示したようにその結合モル比が 1 対 1 の時縮合酵素活性は 100% 阻害されることが明らかとなった。

最近著者ら¹³⁾は、酵母の脂肪酸合成酵素を用いてセルレニンが縮合反応部位の SpH 基に結合することにより酵素を不活性化することを証明した。表-1 に示したように、脂肪酸合成酵素を予めアセチル CoA でインキュ

表-1 アセチル CoA によるセルレニンの脂肪酸合成酵素阻害からの保護作用

プレインキュベーション	脂肪酸合成酵素活性 (%)
無添加	10.1
アセチル CoA (0.05 mM)	72.1
アセチル CoA (0.1 mM)	94.1
アセチル CoA (0.2 mM)	95.2
マロニル CoA (0.5 mM)	9.8
NADPH (1.0 mM)	11.2

ベートしておくセルレニンによる酵素活性の失活を抑制することができた。マロニル CoA や NADPH にはアセチル CoA のような保護効果はなかった。この事実よりアセチル基とセルレニンは合成酵素の同じ部位に結合するものと推定される。さらに著者らは Kresze ら^{14), 15)}により報告された次のような現象に注目した。つまり、酵母の脂肪酸合成酵素をヨードアセトアミドで処理するとヨードアセトアミドは SpH 基に結合し¹⁴⁾、脂肪酸合成酵素活性は失活する代わりにマロニル CoA を脱炭酸してアセチル CoA を生成するマロニル CoA デカルボキシラーゼ活性が出現する¹⁵⁾。そこで、このヨードアセトアミドにより誘発されるマロニル CoA デカルボキシラーゼ活性に対するセルレニンの影響を調べた (図-5)。脂肪酸合成酵素をヨードアセトアミドで処理すると約 15 min でデカルボキシラーゼ活性は最大に達する (図-5○)。25 min 後にセルレニンを加えてもデカルボキシラーゼ活性は変化しなかった (●)。逆に、脂肪酸合成酵素をセルレニンで処理した場合、デカルボキシラーゼ活性は観察されず (□)、25 min 後にヨードアセトアミドを加えてもデカルボキシラーゼ活性は出現しなかった (■)。この事実より、ヨードアセトアミドとセルレニンの結合部位は共通であると考えられる。以上 2 つの結果を総合すると、セルレニンは縮合反応の SpH 基に結合すると結論できる。Kresze ら¹⁵⁾によるヨードアセトアミドで誘発されるマロニル CoA デカルボ

図-4 *E. coli* の β -ケトアシル ACP シンターゼに対するセルレニンの阻害 (●) とセルレニンの結合モル比 (○) —文献 2) より引用

図-5 ヨードアセトアミドにより誘起されるマロニル CoA デカルボキシラーゼ活性に対するセルレニンの影響

Kresze ら¹⁹⁾により報告されたモデルを一部改変した
 図-6 ヨードアセトアミドにより誘起されるマロニル CoA
 デカルボキシラーゼ活性出現の仮想モデル

キシラーゼ活性出現のモデルを図-6に示した。ヨードアセトアミドは SpH 基をアルキル化するため脂肪酸合成活性は消失する。このように状態ではマロニル CoA からマロニル基が ScH 基に非常に転移されやすくなる。ScH 基に転移されたマロニル基はまわりのプロトンと縮合し脱炭酸し、その結果アセチル CoA が生成する。このようなマロニル CoA デカルボキシラーゼ活性が進行している中にセルレニンを加えても全く影響がない。これは、セルレニンの結合部位である SpH 基が既にカルバモイル基で占領されているためと説明できる。逆に、合成酵素をセルレニンで処理すると SpH 基が修飾され、ヨードアセトアミドを加えてもデカルボキシラーゼ活性は出現しないわけである。一方、セルレニンが SpH 基に結合したにもかかわらずマロニル CoA デカルボキシラーゼ活性が出現しない理由は、セルレニンの有する長いアシル鎖がデカルボキシラーゼ活性出現に影響を及ぼしていると考えられる。

セルレニンは、水のような極性溶媒中では速やかにヒドロキシラクタム形を形成することが知られている^{16), 17)}。セルレニンと各種求核剤とのモデル反応から、セルレニンはこのヒドロキシラクタム構造をとって2位の炭素原子が求核攻撃を受けることが明らかとなった。

図-7 縮合反応の活性中心へのセルレニンの結合様式の仮想モデル

表-2 *E. coli* の脂肪酸合成系に対するセルレニンの影響(文献 21)より引用)

セルレニン ($\mu\text{g/ml}$)	脂肪酸合成能 (cpm)	
	飽 和	不 飽 和
0	22,900	53,000
1	39,500	28,600
2	38,000	18,000
10	22,900	3,300

以上の結果から、セルレニンは図-7に示したように縮合反応上の SpH 基に結合していると推定される。

2.3 *E. coli* の β -ケトアシル ACP シンテターゼ I と II に対するセルレニンの影響

E. coli の β -ケトアシル ACP シンテターゼは2種類存在することが知られている¹⁸⁾。 β -ケトアシル ACP シンテターゼ I を欠損した変異株は不飽和脂肪酸を生合成することができず¹⁸⁾、シンテターゼ II を欠損した変異株はパルミトオレイル ACP からバクセノイル ACP への鎖長延長ができず、また飽和脂肪酸合成能も低下していた¹⁹⁾。遺伝的な解析からも²⁰⁾、両酵素は遺伝子上の異なった位置に帰属されている。したがって生体内では両酵素は全く異なった機能を果たしており、シンテターゼ I は専ら不飽和脂肪酸の生合成に、シンテターゼ II は飽和脂肪酸の生合成と不飽和脂肪酸の鎖長延長に関与していると考えられる。

Buttke ら²¹⁾は、*E. coli* の脂肪酸生合成に対するセルレニンの影響を詳細に検討した。低濃度のセルレニン(5~25 $\mu\text{g/ml}$) 存在下では不飽和脂肪酸の生合成阻害によって *E. coli* の生長の阻害が起こり、不飽和脂肪酸(オレイン酸やヘプタデセン酸)の添加によってのみ生長の回復が認められた。また、表-2に示したように *in vitro* における脂肪酸合成に対するセルレニンの影響を調べたところ、低濃度のセルレニン(1~10 $\mu\text{g/ml}$) 存在下では不飽和脂肪酸の生合成のみが特異的に阻害された。以上の結果より、セルレニンは低濃度では β -ケトアシル ACP シンテターゼ I を特異的に阻害するため不飽和脂肪酸の生合成を阻害すると考えられる。このように、*E. coli* の2種類の β -ケトアシル ACP シンテターゼに対するセルレニンの感受性の相違は興味深い。

3 セルレニン生産菌の自己耐性機構

一般に、抗生物質生産菌は自己の生産する抗生物質に対して耐性を示す。セルレニン生産菌 *Cephalosporium caerulescens* の自己耐性機構に注目し、セルレニンの作用標的である脂肪酸合成系のセルレニンに対する感受性を調べた結果、その感受性が低下していることを示唆する結果を得た。そこで、生産菌から脂肪酸合成酵素を精製

しその諸性質を調べたところ^{22), 23)}, 酵母の脂肪酸合成酵素の性質との差はほとんどみられないが, セルレニンに対する感受性に顕著な差 (ID_{50} : 酵母 $4.5 \mu M$ に対し生産菌 $776 \mu M$) が認められた。

現在まで調べられた脂肪酸合成酵素の中で, この生産菌のみがセルレニンに対して耐性を示した。 $[^3H]$ セルレニンと脂肪酸合成酵素との結合量を調べたところ, プロトマ当たり酵母では 2.3 mol , 生産菌では 0.5 mol であった²³⁾。また, 生産菌の酵素もヨードアセトアミド処理によりマロニル CoA デカルボキシラーゼ活性が出現するが, 酵素をあらかじめセルレニンで処理しておいた後でもヨードアセトアミドによりデカルボキシラーゼ活性が誘起された²³⁾。以上の結果は, 生産菌の脂肪酸合成酵素の SpH 基にセルレニンが結合しないことを示すものである。そこで, 生産菌の合成酵素の活性部位近傍のアミノ酸配列を決定し酵母の酵素と比較した結果, アセチル転移反応部位と ScH 基の近傍では両酵素の相同性は高いが, 縮合反応の SpH 基の近傍では相同性が低いことが明らかとなった²⁴⁾。以上の結果より, セルレニン生産菌の自己耐性は, セルレニンの作用標的である脂肪酸合成酵素の縮合反応部位のアミノ酸配列あるいは全体的な立体構造が変化するためセルレニンが結合できなくなったものと推定される。

このように作用標的が非感受性化した抗生物質生産菌の自己耐性機構は, エリスロマイシン生産菌²⁵⁾とチオストレプトン生産菌²⁶⁾で証明されているのみで, きわめて珍しい自己耐性機構と言えよう。

4 セルレニンの応用

セルレニンの作用機構が脂肪酸の生成を阻害にあることが明らかにされて以来, セルレニンは脂質代謝に関する研究に広く利用されてきた⁴⁾。さらに著者らは, セルレニンが脂肪酸合成を阻害しない程度の低い濃度でもポリケタイドを経由して生成する二次代謝産物の生成を阻害することを明らかにした³⁾。この原理を応用した例を紹介する。

4.1 ダウノマイシン生産性の向上

ダウノマイシン (daunomycin) は, プロピオネートをスターターとして 9 分子のマロネートが縮合して生成されるポリケタイド抗生物質である²⁷⁾。この生成はセルレニンにより阻害をうける。McGuire ら²⁸⁾は, ダウノマイシン生産菌 (*Streptomyces* sp.) を紫外線で照射し変異させておきセルレニンを含んだ寒天培地で培養した。ダウノマイシンを生産するコロニーは酸性条件下でオレンジ色を呈するため容易に検出でき, 彼らは簡便にダウノマイシン高生産株を取得することに成功した。このようにして得られた株は, ポリケタイド合成酵素の生産が高まっているものと考えられる。

Idiotrophを用いる mutational biosynthesis (a)と酵素阻害剤を用いる新しい hybrid biosynthesis (b), A, B は前駆体, B' はBの類似体, ABは本来生産される抗生物質, AB' は新しく生産される抗生物質を示す。

図-8 Hybrid biosynthesis.

4.2 Hybrid Biosynthesis

既に多くの研究者が土壤微生物からの新抗生物質の探索に多大の努力を注ぎ, それは現在でも続いているが, 新抗生物質の発見はますます困難になってきている。著者らは, 1969 年 Shier ら²⁹⁾により報告された mutational biosynthesis (mutasynthesis) に注目し idiotroph (中間体の添加によって抗生物質生産が回復するような抗生物質非生産株) の代わりにセルレニンのような酵素阻害剤を用いることにより, より簡便に新抗生物質を造成する方法を考案した³⁰⁾。それらの概要を図-8に示した。図中の抗生物質 AB は前駆体 A 及び B から生合成されるものとする。例えば, 前駆体 B の生産を抑えた条件下で前駆体 B と同様に認識できる類似物質 B' を加えた場合, 本来この生産菌が生産しえない新しい抗生物質 AB' を生産する。B の生産を抑えた条件をつくるために mutational biosynthesis では B の生合成経路が遮断された idiotroph を用いるが, 著者らはセルレニンのような特異的な酵素阻害剤を培地に加えることにより B の生合成を阻害する方法を考案した。mutational biosynthesis で用いる特定の部位が変異した idiotroph の取得は容易でなく, さらにしばしば前駆体変換能の低下が問題となる。酵素阻害剤を用いる方法は, 通常の野生株を使用できしかも安定した変換能が期待できる利点がある。著者らは, このような方法で新しい物質を生合成することを “hybrid biosynthesis” と呼ぶことにした。これには mutational biosynthesis も含まれる。

著者らはまず初めに 16 員環マクロライド抗生物質タイロシン (tylosin) のアグリコンであるプロタイロノライド [protylonolide (1)] に, 12 及び 14 員環マクロライド抗生物質の構成糖であるデソサミン [desosamine (2)] を導入することを試みた³⁰⁾。デソサミン供与体として著者らの研究室で土壌より分離したピクロマイシン (picromycin) 生産株 *Streptomyces* sp. AM 4900 を用い, 生産菌の生育を阻害せずピクロマイシンの生産のみを停止させる濃度 ($40 \sim 100 \mu g/ml$) のセルレニンを添加して培養した。セルレニンによりアグリコン部の生合成を阻害した条件下でプロタイロノライドを加えてさらに培養し, 80% の変換効率で 5-O-desosaminyl-

protylonolide (3) を蓄積させることに成功した (図-9)。(3) は既に古米ら³¹⁾によって報告された *Micro-*

monospora capillata MCRL 0940 により生産される M-4365 G₁ と同一物質であったが、その絶対構造はまだ

図-9 セルレニン存在下ピコマイシン生産株(*Streptomyces* sp. AM 4900)によりプロタイロノライドから M-4365 G₁ の hybrid biosynthesis

図-10 プロタイロノライドのナンバリングと M-4365 G₂ 及び hybrid biosynthesis による生成物の構造

決定されてなかった。プロタイロノライドの絶対構造は著者らのグループによって既に決定されており³²⁾, M-4365 G₁ 標品と hybrid biosynthesis で得られた(3)の CD 等を比較することにより, M-4365 G₁ の絶対構造を決定することができた³⁰⁾。また, M-4365 G₁ は *Micromonospora* 属の放線菌によって生産されるが, この属の放線菌は一般に生育が遅く蓄積量も少ない。上に述べたように hybrid biosynthesis の手法により, 培養の容易な *Streptomyces* 属の放線菌で M-4365 G₁ の生産が可能となった。

同様にして各種のマグナマイシン(magnamycin) 群の 16 員環マクロライド抗生物質生産菌を用いて hybrid biosynthesis を行い図-10 に示す新抗生物質を得た³³⁾。ロイコマイシン (leucomycin) 生産株 *Streptomyces* *kitasatoensis* KA 429 をセルレニン存在下でプロタイロノライドを添加して培養し, アシル化された中性糖が結合した 5-O-(4'-O-propionylmycarosyl) protylonolide (4) を, 同様に M-4365 G₂ (5) を添加してそのアセチル体である 3-O-acetyl M-4365

G₂ (8) を得た。またスピラマイシン (spiramycin) 生産株 *S. ambofaciens* KA 1028 を用いセルレニン存在下 M-4365 G₂ を添加することによりその 20 位アルデヒドの還元体である M-4365 G₃ (6) 及びそのアセチル体である 3-O-acetyl M-4365 G₃ (7), M-4365 G₂ の 9 位ケトン, 20 位アルデヒドの還元体 9-dihydro M-4365 G₃ (9) 及びそのアセチル体 3-O-acetyl-9-dihydro M-4365 G₃ (10) を得た。さらに, カルボマイシン (carbomycin) 生産菌 *S. thermotolerans* を用いてセルレニン存在下 M-4365 G₂ を添加し, (8) を得た。これらの研究により, 16 員環マクロライド抗生物質生産菌におけるアグリコン 3 位のアセチル化及びマイカロース(mycarose) 結合はそれ程高い基質特異性を示さないことが確認された。

次にマクロライド生産菌以外の菌株を用い、マクロライドアグリコン添加による hybrid biosynthesis を試みた³⁴⁾。アンスラサイクリン系抗生物質ダウノマイシン生産菌 (*Streptomyces* sp. KCC U-0202) を用い、セルレニン存在下でダウノマイシンの生合成を阻害した条件下、プロタイロノライドを添加し、その 19, 23 位のヒドロキシル化体である 19-hydroxyprotylonolide (11) 及び 23-hydroxyprotylonolide (12) を得た (図-11)。なおプロタイロノライド 19 位のヒドロキシル化は通常 16 員環マクロライド抗生物質の生合成には認められない全く新しい反応である。この様に本来マクロライド抗生物質を生産しない菌株においてもマクロライドアグリコンを修飾する能力を持っていることが見いだされた。また、ここで得られたヒドロキシル化体をピクロマイシン生産菌を用いて hybrid biosynthesis を行ったところ、23-ヒドロキシ体(12)のみがデソサミニル

図-11 ダウノマイシン生産株 (*Streptomyces* sp.) を用いた hybrid biosynthesis の生成物

化され 23-hydroxy-5-O-desosaminylprotylonolide (13) が得られたことより、デソサミンの結合は高い基質特異性を示すことがわかった。

これまで述べてきた hybrid biosynthesis によって得られた新抗生物質は、抗菌活性の全く無いものやあるいは弱いものであり既知抗生物質と同等かあるいはそれ以上の活性を有する優れた物質を得るまでには至らなかった。そこで、抗菌活性の優れた新しいマクロライド抗生物質を得ることを目標として以下の hybrid biosynthesis を行った。すなわち、スピラマイシン生産菌 *S. ambofaciens* は前に述べたように高い変換能を有しているので、本生産菌をセルレニン存在下でプロタイロノライドを添加して培養することにより新抗生物質キメラマイシン (chimeramycin) を得た³⁵⁾。キメラマイシンは図-12 に示すように、タイロシンのアグリコンであるプロタイロノライドにスピラマイシン(14)の構成糖であるマイカミノース [mycaminoses (15)], フォロサミン [forosamine (16)], マイカロース [mycarose (17)] が結合したユニークな構造を有する新抗生物質であり、そのアグリコン 3 位に遊離のヒドロキシル基を有するキメラマイシン B (19) とそのヒドロキシル基がアセチル化されたキメラマイシン A (18) を含む。in vitro におけるキメラマイシンの抗菌活性は表-3 に示すようにスピラマイシン及びタイロシンとほぼ同程度であり、キメラマイシンの脱マイカロシル体^{注1)}はスピラマイシン、タ

注 1) demycarosylchimeramycin A (20) 及び B (21)

図-12 スピラマイシン生産株 (*S. ambofaciens* KA-448) によるキメラマイシンの hybrid biosynthesis

表-3 キメラマイシン A(18), B(19) とそれぞれのデマイカロシル体(20), (21) の抗菌活性

Test organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	(18)	(19)	(20)	(21)	SPM I	SPM III	TYL
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 P	6.25	3.12	1.56	1.56	6.25	12.5	3.12
<i>S. aureus</i> FDA 209 P	6.25	3.12	1.56	1.56	6.25	12.5	3.12
<i>S. aureus</i> KB 199 (EM ^r , TC ^r)	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> KB 224 (EM ^r , TC ^r , KM ^r SM ^r)	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	1.56	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>B. cereus</i> IFO 3001	3.12	1.56	1.56	1.56	3.12	3.12	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.4	0.4	0.4	0.2	0.4	0.4	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III KB 165	0.4	0.4	0.2	0.2	0.4	0.4	0.78
<i>S. pyogenes</i> KB 166	N.D.	0.4	0.4	0.4	N.D.	N.D.	0.78
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> N-33 (EM ^s , LCM ^s)	1.56	0.78	0.4	0.2	1.56	1.56	3.12
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	>100	>100	50	25	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhimurium</i> KB 20	>100	>100	50	25	>100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3167	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

SPM I : スピラマイシン I; SPM III : スピラマイシン III; TYL : タイロシン

イロシン及びキメラマイシンよりも強い抗菌活性を示した。なお現在、キメラマイシンの感染治療実験が進行中である。

5 おわりに

セルレニンが脂肪酸合成酵素の縮合反応を阻害することは、既に十年以上も前から知られ^{(11), (12)}, 脂質代謝研究における重要な生化学試薬として広く用いられてきたが、阻害機構は証明されていなかった。著者らはセルレニンの阻害機構についてさらに一步進めて、セルレニンが縮合反応部位の活性中心であるシステイン残基に結合することを明らかにした。しかし、著者らの証明はまだ間接的なものにすぎない。標識されたセルレニン⁽³⁶⁾やテトラヒドロセルレニン⁽³⁷⁾を用いて、脂肪酸合成酵素との結合を確認したという最近の報告があるが、まだセルレニンが縮合反応の活性中心に結合したことを直接証明するには至っていない。この点については今後の研究を待たねばならない。

セルレニンを応用した hybrid biosynthesis は多くの利点が挙げられる。従来行われてきた mutational biosynthesis のように生産菌の idiotroph を新たに取得する必要がないため、マクロライドをはじめとする種々の

ポリケタイド抗生物質生産菌に容易に適用することが可能である。著者らによって行われた一連の hybrid biosynthesis により、数種の新しいマクロライド抗生物質を得ることができただけでなく生成経路における反応の特異性に関する知見を得ることもでき、また全く新しい反応を発見することもできた。さらに、ポリケタイドを経由して生合成されるポリエンマクロライドやアンスラサイクリン系などの生産菌についても充分応用が可能であり、今後とも新抗生物質創製のための有効な方法として活用されるものと考えられる。

本稿を終えるに当たり有意義な討論を加えて頂いた北里大学薬学部田中晴雄教授、池田治生助手に感謝致します。

(昭和 59 年 8 月 31 日受理)

文 献

- 1) Y. Sano, S. Nomura, Y. Kamio, S. Ōmura, T. Hata, *J. Antibiot. Ser. A*, **20**, 344 (1967)
- 2) S. Nomura, T. Horiuchi, T. Hata, S. Ōmura, *J. Antibiot.*, **25**, 365 (1972)
- 3) S. Ōmura, *Bacteriol. Rev.*, **40**, 681 (1976)
- 4) 大村 智, 栗谷寿一, 油化学, **28**, 75 (1979)
- 5) S.S. Katiyar, J.W. Porter, *Life Sciences*, **20**, 737(1977)
- 6) J.K. Stoops, M.J. Arslanian, J.H. Chalmers, Jr., V.C. Joshi, S.J. Wakil, "Bioorganic Chemistry", Vol. I, Academic Press, New York (1977), p. 339

- 7) K. Bloch, *Adv. Enzymol.*, **45**, 1 (1977)
- 8) F. Lynen, *Eur. J. Biochem.*, **112**, 431 (1980)
- 9) 川口昭彦, 現代化学, 1981 年 4 月号 p. 32 (1981)
- 10) 供田 洋, 生化学, **53**, 516 (1981)
- 11) D. Vance, I. Goldberg, O. Mitsuhashi, K. Bloch, S. Ōmura, S. Nomura, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **48**, 649 (1972)
- 12) G. D'Agnolo, I.S. Rosenfeld, J. Awaya, S. Ōmura, P.R. Vagelos, *Biochim. Biophys. Acta*, **326**, 155 (1973)
- 13) A. Kawaguchi, H. Tomoda, S. Nozoe, S. Ōmura, S. Okuda, *J. Biochem.*, **92**, 7 (1982)
- 14) G.-B. Kresze, L. Steber, D. Oesterheld, F. Lynen, *Eur. J. Biochem.*, **79**, 181 (1977)
- 15) G.-B. Kresze, L. Steber, D. Oesterheld, F. Lynen, *Eur. J. Biochem.*, **79**, 191 (1977)
- 16) A.A. Jakubowski, F.S. Guziec, Jr., M. Sugiura, C.C. Tam, M. Tishler, S. Ōmura, *J. Org. Chem.*, **47**, 1221 (1982)
- 17) H. Funabashi, S. Iwasaki, S. Okuda, S. Ōmura, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2673 (1983)
- 18) G. D'Agnolo, I.S. Rosenfeld, P.R. Vagelos, *J. Biol. Chem.*, **250**, 5289 (1975)
- 19) E.P. Gelman, J.E. Cronan, Jr., *J. Bacteriol.*, **112**, 381 (1972)
- 20) J.L. Garwin, A.L. Klages, J.E. Cronan, Jr., *J. Biol. Chem.*, **255**, 3263 (1980)
- 21) T.M. Buttke, L.O. Ingram, *Biochemistry*, **17**, 5282 (1978)
- 22) A. Kawaguchi, H. Tomoda, S. Okuda, J. Awaya, S. Ōmura, *Arch. Biochim. Biophys.*, **197**, 30 (1979)
- 23) H. Tomoda, A. Kawaguchi, S. Okuda, S. Ōmura, *J. Biochem.*, **95**, 1705 (1984)
- 24) H. Tomoda, A. Kawaguchi, T. Yasuhara, T. Nakajima, S. Ōmura, S. Okuda, *J. Biochem.*, **95**, 1713 (1984)
- 25) M.Y. Graham, B. Weisblum, *J. Bacteriol.*, **137**, 1464 (1979)
- 26) E. Cudliffe, J. Thompson, *J. General Microbiol.*, **126**, 185 (1981)
- 27) R.C. Paulick, M.L. Casey, H.W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3370 (1976)
- 28) J.C. McGuire, B.K. Hamilton, R.J. White, *Process Biochemistry*, **14**, 2 (1979)
- 29) W.T. Shier, K.L. Rinehart, Jr., D. Gottlieb, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **63**, 198 (1969)
- 30) S. Ōmura, H. Ikeda, H. Matsubara, N. Sadakane, *J. Antibiot.*, **33**, 1570 (1980)
- 31) T. Furumai, I. Maezawa, N. Matsuzawa, S. Yano, T. Yamaguchi, *J. Antibiot.*, **30**, 443 (1977)
- 32) S. Ōmura, H. Matsubara, A. Nakagawa, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Antibiot.*, **33**, 915 (1980)
- 33) N. Sadakane, Y. Tanaka, S. Ōmura, *J. Antibiot.*, **35**, 680 (1982)
- 34) N. Sadakane, Y. Tanaka, S. Ōmura, *J. Antibiot.*, **36**, 921 (1983)
- 35) S. Ōmura, N. Sadakane, Y. Tanaka, H. Matsubara, *J. Antibiot.*, **36**, 927 (1983)
- 36) Y. Tsukamoto, H. Woung, J.S. Mattick, S.J. Wakil, *J. Biol. Chem.*, **258**, 15312 (1983)
- 37) G. Roberts, P.F. Leadlay, *FEBS Lett.*, **159**, 13 (1983)