

微生物に見出されたメナキノン新規生合成経路の全容解明と抗ピロリ菌剤の開発

大 利 徹

(北海道大学大学院 工学研究院)

メナキノンは、微生物にとって電子伝達系成分として生育に必須である。筆者は、ピロリ菌などの病原微生物や、放線菌などでは、メナキノンが今まで知られていた経路とは全く異なるフタロシン (FL) 経路で生合成されることを以前見出した (1, 2)。

新規経路の遺伝子群をゲノム解析が終了した微生物に探索すると、多くの場合、個々の遺伝子は染色体上に分散しているが、好熱放線菌である *Acidothermus cellulolyticus* では遺伝子群が 2 箇所にクラスターを成しており、その一方にアデノシンデアミナーゼ (ADase) 遺伝子が含まれていた (図 1)。

微生物では関連遺伝子がクラスターを成すことが多いことから、本酵素の新規経路への関与を検討した。化学合成したアミノ体のフタロシン(アミノデオキシフタロシン、AFL と略す。図 2 参照) と組換え ADase を反応させた結果、予想通りフタロシンが生成した (図 2)。新規経路の初発反応の詳細が不明であることから、断定はできないが、放線菌ではコリスミ酸→AFL→フタロシン→DHFL の順番で生合成されると推定された。他方、新規経路を持つ高度好熱菌である *Thermus thermophilus* のゲノムを探索すると、アデノシンデアミナーゼ (ADase) のオルソログをコードする遺伝子を見出すことができない。したがって、本菌株のフタロシン経路では、以前報告したように、AFL ではなくフタロシンが唯一の中間体と考えられる。実際、本株の MqnB オルソログの組換え酵素を用いて検討した結果、フタロシンのみを基質とした。したがって、本株では、コリスミ酸→フタロシン→DHFL の順番で生合成されると推定された (図 2)。

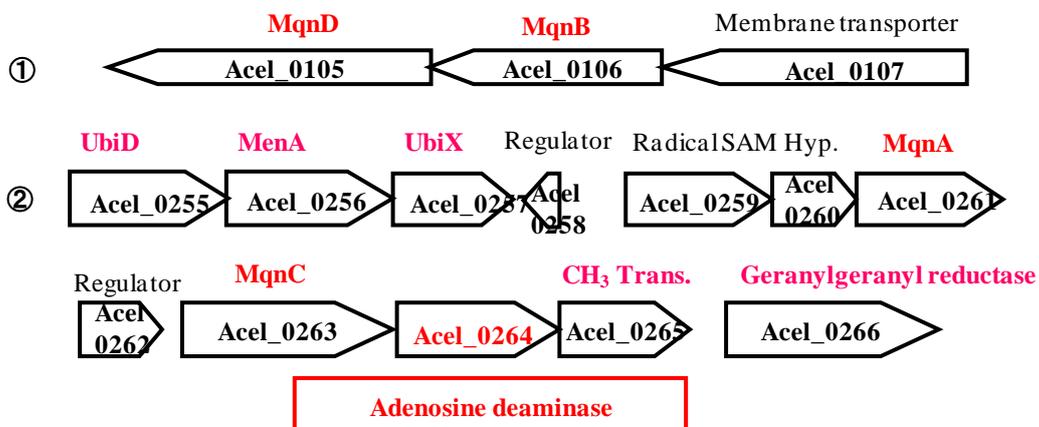


図 1 *Acidothermus cellulolyticus* のメナキノン生合成遺伝子群

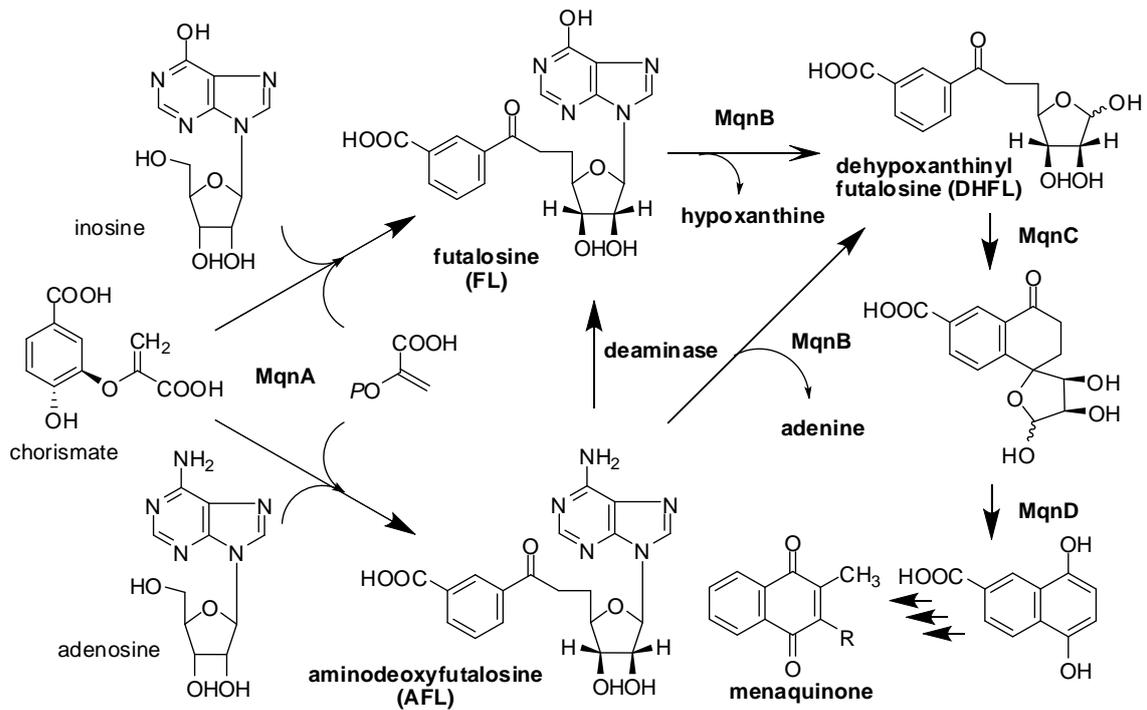


図2 フタロシン経路の初発反応の多様性

またピロリ菌では MqnB のオルソログは他の菌株の MqnB と相同性が低い。実際、組換え MqnB とフタロシンを反応させても DHFL の生成は認められなかった。そこで、AFL と反応させた結果、DHFL が生成したことから、ピロリ菌ではコリスミ酸→AFL→DHFL の順番で生合成されると推定された。以上、新規経路の初発反応には多様性があることが示された (3)。

今回明らかにした新規経路は、胃潰瘍・胃がんの原因菌として知られているピロリ菌、食中毒原因菌として知られているカンピロバクター属細菌、クラミジアやスピロヘータなどの病原微生物も有している。これまでに我々は、新規経路の遺伝子破壊株を用いた実験により、メナキノンの生合成は生育に必須であり、さらに外部からのメナキノン供給で破壊株の生育を回復させるには、高濃度 (100 μ g/ml) のメナキノンが必要であることを明らかにしてきた。このレベルのメナキノン、通常の食事では摂取できない量であることを考え合わせると、新規経路の阻害剤は、ヒトや腸内の有用な乳酸菌には影響を与えず、これら病原菌に対する特異的薬剤になると期待される。今後、本経路をターゲットとした特異的抗菌剤の開発が期待される。

文献

1. Seto, H., Jinnai, Y., Hiratsuka, T., Fukawa, M., Furihata, K., Itoh, N., and Dairi, T. (2008) Studies on a new biosynthetic pathway for menaquinone. *J. Am Chem. Soc.*, 130: 5614-5615
2. Hiratsuka, T., Furihata, K., Ishikawa, J., Yamashita, H., Itoh, N., Seto, H., and Dairi, T. (2008) An alternative menaquinone biosynthetic pathway operating in microorganisms. *Science* 321: 1670-1673

3. Arakawa, C., Kuratsu, M., Furihata, K., Hiratsuka, T., Itoh, N., Seto, H., and Dairi, T. (2011) Diversity of the early step of the futasosine pathway. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 913-916