

2011年9月16日

国立大学法人 大阪大学



抗生物質の生産を誘導する新しい微生物ホルモンを発見

“顧みられない熱帯病「オンコセルカ症」の
特効薬を増産する技術の開発、医薬品開発への応用に期待

【本研究成果のポイント】

- 年間7,000万人以上の人に投与される熱帯病治療薬の原料を生産する微生物から、**新しいタイプの微生物ホルモンを解明**した。
- この微生物ホルモンは、**抗寄生虫薬の生産を誘導する鍵となるシグナル物質**である。
- この微生物ホルモンを投与することにより、**新しい医薬品を発見・創製する次世代技術への展開が期待**できる。

【概要】

患者の2割が失明する熱帯病オンコセルカ症に対する特効薬の原料であるエバメクチンの生産に**不可欠な微生物ホルモンを**、大阪大学生物工学国際交流センターの仁平 卓也教授、木谷 茂助教、北里大学北里生命科学研究所の池田 治生教授、同薬学部の長光 亨教授らが**世界に先駆けて発見**しました。この微生物ホルモンは、遺伝子情報によりその存在が推測されていましたが、極微量にしか生産されないため、その物質が何であるかは長年不明でした。

仁平教授らは、微生物の培養液2,000リットルからわずか1ミリグラムの物質を取得してその構造を解明し、それがエバメクチンの生産を誘導する微生物ホルモンであることをつきとめました。また、この微生物ホルモンを培養液に加えることでエバメクチンを生産する能力を2倍にすることも成功しました。従来知られていた誘導物質とは異なるタイプの物質であるこの微生物ホルモンは、熱帯病特効薬を生産する微生物のみならず、医薬品となる抗生物質を生産する微生物に共通して存在することが予想され、仁平教授らの今回の発見は、**熱帯病特効薬を含む抗生物質の増産または省コスト化技術の開発につながります。さらに、将来的には、新しい抗生物質を発見する技術の開発にも結びつくことが期待されます。**

この成果は、『米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences of USA)』の電子版に9月19日(米国時間)の週に掲載されます。

【背景】

河川失明症とも称されるオンコセルカ症は“顧みられない熱帯病”ともいわれ、線虫がひきおこす疾患であり、アフリカや中南米等の熱帯地方を中心に年間の患者数は約4,000万人ともいわれています。患者の治療および感染防止には、抗感染症薬イベルメクチンが有効であり、年間7,000万人以上の人に投与されています。現在のところ、耐性をもった線虫は発見されていないため、イベルメクチンは劇的な効果を挙げています。また、沖縄地方や東南アジアにみられる糞線虫症に対する有効薬でもあります。さらに最近では長期入院患者などでみられる疥癬（ヒゼンダニによる感染症）に対しても有効であるため、内服薬（保険適用）が効果をあげています。

イベルメクチンは、土壌微生物であるストレプトミセス・エバミティリス (*Streptomyces avermitilis*) が生産するエバメクチンという抗寄生虫薬を原料にして、旧社団法人北里研究所（現在は学校法人北里研究所）と米国の製薬会社メルク社が共同開発した抗生物質です。なお、ストレプトミセス・エバミティリスは2003年に池田教授らによってゲノム解析が完了しています。ストレプトミセス属放線菌（*1）には、極めて低い濃度で抗生物質の生産を誘導する物質（微生物ホルモン）が存在し、その解明が1960年代からなされてきました。その結果、ある特定の化学構造を共有する物質が、60%のストレプトミセス属放線菌において微生物ホルモンとして機能することが明らかとなり、その抗生物質を誘導するメカニズムの解明は、医薬品開発に関わる多くの技術を生み出してきました。一方、残り40%のストレプトミセス属放線菌が微生物ホルモンをそもそも持っているのか？持つならば、どのような物質であるかは過去50年間謎でした。

したがって、この謎を明らかにすることは、基礎科学の観点からだけでなく、医薬品開発のさらなる技術を生み出すことでもあり、非常に関心が持たれていました。

【研究成果の具体的説明】

仁平教授、池田教授らは、ごく僅かにしか生産されない微生物ホルモンを解明するには、大量の微生物培養液が必要であると考え、メルシャン株式会社医薬・化学品事業部（現在、日本マイクロバイオファーマ株式会社）の協力を得て、ストレプトミセス・エバミティリスの培養液2,000リットル（2トン）を用意しました。次に、微生物ホルモンは、その受容体タンパク質に結合し、エバメクチンの生産を誘導すると考え、受容体タンパク質に結合する物質を生物有機化学の実験手法や最先端の計測技術を駆使して、エバノライド（*2）という物質を微生物培養液からつきとめました。推定構造を基に人工的に合成したエバノライドを、エバメクチンを生産しないエバミティリス株に加えたところ、エバメクチンの生産が極めて低い濃度で誘導されたため、このエバノライドが微生物ホルモンであることが証明されました。また、このエバノライドの添加により、エバメクチンを生産する能力が約2倍に増加することも明らかとなりました。

エバノライドの化学構造は、60%のストレプトミセス属放線菌から発見されていた微生物ホルモンの化学構造とは全く異なっていました。また、エバノライドを合成するために必要な酵素遺伝子が、多くのストレプトミセス属放線菌にもあることから、エバノライドまたはエバノライドに類似する物質が過去 50 年間謎であった微生物ホルモンの可能性が非常に高いと推測されます。

【解 説】

1. どうして発見できたか？

今回の発見は、2,000 リットルの微生物培養液からわずか 1 ミリグラムの物質を逃さないように、極めて少量の微生物ホルモンの検出系を開発した阪大グループと、効率良い精製を行った北里大グループとの綿密な連携体制の成功によるものです。また、最先端の計測技術を駆使して、物質 1 ミリグラムの化学構造を精密に解明したこと、その微生物ホルモンとしての機能を証明するために、有機化学の手法を用いて、微生物ホルモンなどの物質を合成したことも今回の発見には非常に重要な解析技術であったといえます。また、各研究グループが有機的に統合し、大学間の垣根を越えて密接に連絡を取り合い、それぞれのグループ【仁平グループ (分子生物学)、池田グループ (ゲノム創薬学)、長光グループ (有機合成化学)】の実力を最大限に発揮できたことも、今回の発見をもたらしたものといえます。

2. どのように微生物ホルモンは特効薬原料の生産を誘導するのか？

今回の研究において、微生物ホルモンがどのように特効薬原料エバメクチンの生産を誘導するのかは明らかになっていません。微生物ホルモンはその受容体タンパク質に結合することがわかっており、その結合シグナルが伝達されて、エバメクチンの生産につながると想像されます。エバメクチン自体が細胞内で合成されるしくみは既に池田教授らによって解明されており、シグナルがどのように伝わっていくかを分子または遺伝子レベルで明らかにすることが今後の解決すべき課題です。

3. 今回の微生物ホルモンの発見は、どういった効果をもたらすか？

重篤な熱帯病に対する特効薬の原料であるエバメクチンの生産を誘導する微生物ホルモンを解明したことにより、エバメクチンの増産をはじめとする省コスト化技術への道筋が開けました。実際に、微生物ホルモンを添加した実験では、エバメクチンの生産能力は 2 倍に増強されました。今後、この微生物ホルモンが作用するしくみを明らかにすることにより、生産能力のさらなる向上が見込まれます。

また、今回発見した微生物ホルモンは、抗生物質を生産する他の微生物にも存在することが推測されることから、この微生物ホルモンの投与などにより、エバメクチン以外の抗生物質の産業開発や新しい抗生物質を探索する技術の開発分野に大きく貢献すると期待されます。

【用語の説明】

* 1 ストレプトミセス属放線菌

病原菌や線虫などの感染症の治療には、さまざまな抗生物質が処方されています。これらの抗生物質の多くは、土の中に住んでいる放線菌という微生物が創り出しています。たとえば、結核の治療薬であるストレプトマイシンも放線菌が生産する代表的な抗生物質です。放線菌の中でも、最も多くの抗生物質を生産する微生物グループがストレプトミセス属放線菌であります。

* 2 エバノライド

今回発見した微生物ホルモン（図1参照）。わずか 1×10^{-9} g/ml の極低濃度で、熱帯病オンコセルカ症治療薬原料の生産を誘導します。

【図の説明】

(これらの図と写真の掲載を希望される方はお問い合わせください)

図1：エバノライドの化学構造

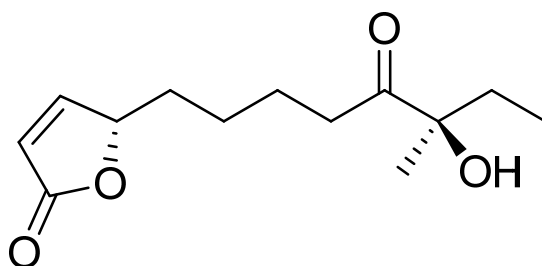
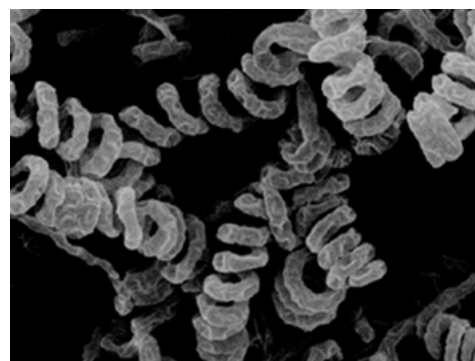
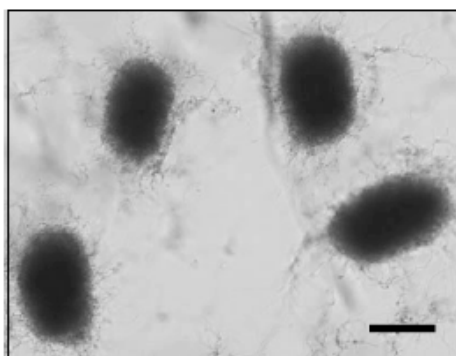


図2：ストレプトミセス・エバミティリス (*Streptomyces avermitilis*) の液体培養時の顕微鏡写真（左）と固体培養時の電子顕微鏡写真（右）



<本プレスリリースに関するお問い合わせ先>

大阪大学 生物工学国際交流センター 分子微生物学研究室

助教 木谷 茂 TEL 06-6879-7455 FAX 06-6879-7454 E-mail: kitani@icb.osaka-u.ac.jp

(休日中は、本アドレスにメールいただけましたら当日中に折り返し連絡差し上げます。)

北里大学北里生命科学研究所・大学院感染制御科学府 微生物制御工学研究室

教授 池田 治生 TEL 042-778-9345 FAX 042-778-9930 E-mail: iked@ls.kitasato-u.ac.jp