

放線菌*Streptomyces avermitilis*の抗生物質生産を誘発する新型放線菌ホルモン

Avenolide, a *Streptomyces* hormone controlling antibiotic production in *Streptomyces avermitilis*

○木谷 茂、宮本聖子、高松 智<sup>1</sup>、Elisa Herawati、内田美帆<sup>2</sup>、長光 亨<sup>2</sup>、池田治生<sup>1</sup>、仁平卓也  
(阪大・生物工学国際交流セ、<sup>1</sup>北里大・生命研、<sup>2</sup>北里大・薬学部)

○Shigeru Kitani, Kiyoko Miyamoto, Satoshi Takamatsu<sup>1</sup>, Miho Uchida<sup>1</sup>, Tohru Nagamitsu<sup>1</sup>, Haruo Ikeda<sup>1</sup>, Takuya Nihira (Osaka University, <sup>1,2</sup>Kitasato University)

### 【目的】

放線菌ホルモンは、抗生物質の生産を極低濃度で誘発するシグナル分子である。抗寄生虫薬エバーメクチン生産菌*S. avermitilis*のゲノムには、放線菌ホルモン受容体様遺伝子が存在するため、エバーメクチン生産を制御する放線菌ホルモンの存在が予想される。しかし、産業上重要な放線菌であるにも関わらず、*S. avermitilis*における放線菌ホルモンの化学構造は不明のままであった。

本研究では、*S. avermitilis*が産生する放線菌ホルモンの単離と構造決定を目指した。

### 【方法・結果】

ホルモン受容体様遺伝子*avaR1* (*sav3705*)に隣接して、アシルCoA酸化酵素遺伝子 (*sav3706*; *aco*) が位置する。*aco*破壊株では、エバーメクチン生産が減少すると共に、AvaR1に結合してDNA結合能を失わせる物質の生産も大きく減少した。また、このエバーメクチン生産減少は、野生型株の培養抽出液添加により回復したのに対し、*aco*破壊株の培養抽出液、または $\gamma$ -ブチロラクトン型放線菌ホルモンの添加では回復しなかった。したがって、 $\gamma$ -ブチロラクトン型とは異なるタイプの放線菌ホルモンがエバーメクチン生産に関わることが予想された。そこで、1トン培養液から、合成吸着剤、シリカゲルおよび逆相クロマトグラフィーにより、AvaR1リガンド (1.2 mg) を精製した。

高分解能質量分析により、AvaR1リガンドの分子式は $C_{13}H_{20}O_4$ であり、各種NMR解析により、その平面構造を10-hydroxy-10-methyl-9-oxo-dodec-2-en-1,4-olideと決定した。このAvaR1リガンドは、ブテノライド骨格を有する新規化合物であった。4位の立体構造はCDスペクトルにより、4*S*と決定し、10位の立体構造は化学合成により、10*R*と決定した。4*S*,10*R*体 (エバノライド) を *aco*破壊株の培養液に添加したところ、エバーメクチン生産を4 nMの濃度で誘発したことから、エバノライドがこれまでに報告のない新規な放線菌ホルモンであることが明らかとなった。

【文献】 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2011) 108:16410-5. *J. Antibiot.* (2011) doi: 10.1038/ja.2011.90.