生物系

抗ピロリ菌薬開発につながるメナキノンの新規生合成経路を発見

富山県立大学工学部准教授　大利　徹

【研究の背景】

近年、遺伝子の塩基配列に対する解析技術が格段に進歩し、様々な生物の全ゲノム配列が公開されています。

中でも微生物は、ゲノムサイズが小さいことから、既に700種以上もの報告がなされていますが、見いだされた遺伝子の半数以上は、その役割が分かっていません。

【研究の成果】

生物は、生存に必要な物質を遺伝子の働きによって体内で合成しています。

メナキノンは、微生物が酸素呼吸をする際に必要不可欠な化合物であり、その生合成は、1970-80年代に主に大腸菌を用いて研究され、コリスミ酸からスクシニル安息香酸を経る経路が明らかにされました（既知経路、図1－A）。

しかし、私たちは、ピロリ菌などでは呼吸の際メナキノンを使うにもかかわらず、既知経路での生合成に関わる遺伝子群を全く持たないことに気づき、別の新しい生合成経路についての全容解明を試みました。

最初に、ゲノム解析が終了している微生物が持つ遺伝子の中から、既知経路を持つ微生物には存在しない特異的な遺伝子を生物情報学の手法で選抜しました。

次に、これらの遺伝子を遺伝子工学的手法で破壊した結果、破壊株が何れも生育にメナキノンを要求したことから、それらが新規経路に関与していることを証明しました。

また、新規経路を化合物の観点からも明らかにするため、上記破壊株が蓄積する生合成中間体を精製し、4つの中間体の構造を明らかにしました（図1－B）。

このように、生物情報学と生化学実験を上手く組み合わせることにより、これまで機能の分からなかった4つの遺伝子がピロリ菌の呼吸に必要なメナキノンの新しい生合成経路に関与することを発見しました。

【今後の展望】

今回解明した新規経路は、ピロリ菌などに特異的な経路であり、乳酸菌など有用な腸内細菌群は既知経路のみを有しています。従って、この新規経路の阻害剤は、副作用が無い有用な抗ピロリ菌薬になると期待されます。

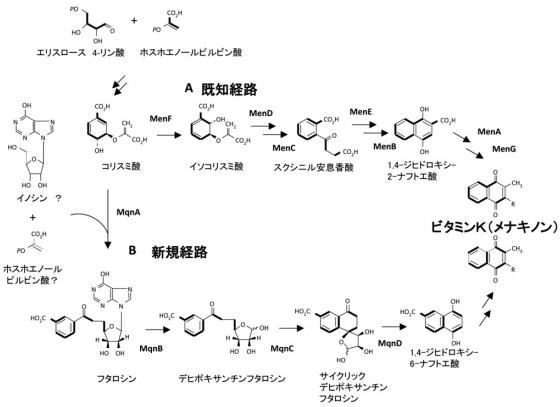

図1　メナキノンの既知（A）、新規（B）生合成経路。

交付した科研費

平成18－21年度 特定領域研究「病原菌が持つメナキノン新規生合成経路の全容解明と経路特異的阻害剤の探索」