

2 病原微生物の浸潤進化に学ぶ休眠遺伝子活性化と創薬	荒井 緑
----------------------------	------

【目的】放線菌や真菌は、多くの有用な化合物を提供してきた。しかしながらその遺伝子は2割程度しか働いておらず、新たな新規天然物を生産するであろう生合成遺伝子が眠ったままの休眠遺伝子であることがわかっている。我々は近年、病原放線菌と動物細胞の共培養法を開発し、休眠遺伝子活性化に成功している。この新規手法は、病原微生物が動物に感染する際の状況を再現し、疑似感染状態を模倣したもので、国内外でも初めての例であり独創的で新規性が高い。本研究では、本共培養法を病原真菌にも応用し、新たな共培養特異的化合物を見だし、その生産機構に迫ることを目的とする。

【方法】千葉大学真菌医学研究センターが保有する臨床検体から分離された病原真菌と免疫細胞（マウスマクロファージ様細胞 J774.1、RAW264）を様々な条件下共培養を行った。細胞のみの培養、菌のみの培養および、共培養の際の化合物生産を HPLC で比較し、共培養特異的化合物を見いだした。

【結果】病原放線菌 *Nocardia tenerifensis* とマウスマクロファージ J774.1 の共培養により生産される nocarjamide の生産機構の解明に向け種々検討し、nocarjamide の産生には *N. tenerifensis* とマウスマクロファージ J774.1 の物理的接触は必要ないことが明らかとなり、*N. tenerifensis* は、マクロファージの出す比較的大きいタンパク質に反応している可能性があるかと推定した。病原真菌 *Aspergillus fumigatus* 株とマウスマクロファージ様細胞 RAW264 の共培養を行い、共培養特異的に産生される化合物 **1** を単離・構造決定した。アゾール耐性を持たない *A. fumigatus* 株で同様に共培養を行ったが、共培養特有ピークは見出されなかったことから、感染に有利なアゾール耐性株特有の化合物生産と予想した。また、RNA-seq により、fumarylalanine の生合成クラスター SidE が共培養特異的に発現上昇することを見いだした。*A. fumigatus* とマウスマクロファージ様細胞 RAW264 との共培養で、fumarylalanine の生合成が上昇し、化合物 **1** は、fumarylalanine を用いて生合成されたと推測した。

微生物と動物細胞の共培養による休眠遺伝子活性化と天然物生産

