



2025 年 5 月 14 日

報道関係者各位

慶應義塾大学
富山県立大学

放線菌が生み出す熱ショック代謝物（HSM）の発見 —細胞膜を安定化し高温でも生育を可能にする新機能を解明—

慶應義塾大学理工学部生命情報学科の齋藤駿専任講師、荒井緑教授、修士課程2年の奥村薫里香（研究当時）、富山県立大学工学部生物工学科の深谷圭介講師、占部大介教授らの研究グループは、放線菌の高温培養により生産が活性化される代謝物、熱ショック代謝物（HSM）として、streptolactam Dを発見し、高温ストレスから放線菌を保護することで耐熱性を獲得する、二次代謝物の新たな機能性を発見しました。

放線菌が生産する二次代謝物の多くは、長きにわたり菌自身の生育にとっては必ずしも必要なものではないと考えられてきました。今回 HSM として発見した streptolactam D は、生産菌の細胞膜に挿入され、高温で不安定となった細胞膜を安定化することで、高温での生育を促進していることが示唆されました。今後 HSM の作用メカニズムの解明は、天然物の生理的意義の解明および医薬やエネルギー分野等への応用が期待されます。本研究の成果は、2025 年 4 月 28 日に、米国化学会誌「*Journal of the American Chemical Society*」で公開されました。

1. 本研究のポイント

- 放線菌 JA74 株の高温培養により生産が活性化される代謝物、熱ショック代謝物（HSM）として、構造中に 4-6 員環構造を有する 26 員環マクロラクタム化合物・streptolactam D を単離・構造決定しました。
- streptolactam D は、生産菌の細胞膜に挿入され、高温で不安定となった細胞膜を安定化させることで、高温ストレスから保護する役割があることが示唆されました。
- HSM の作用メカニズムの解明は、天然物の生理的意義の解明および医薬やエネルギー分野等への応用が期待されます。

2. 研究背景

微生物や植物などが生産する二次代謝物（※1）は、その全合成や生合成について多大な知見が集積され、多彩な生物活性は多方面への研究へと応用されたことで、人類の社会福祉の発展に多大な貢献を果たしてきました。しかし、微生物や植物などがなぜ二次代謝物を生産するのか、その生理機能の全容についてはこれまで明らかとされていませんでした。

本研究グループは、放線菌を高温で培養すると、常温培養時と比較して代謝物の生産が活性化される現象を発見し、「熱ショック代謝物（Heat Shock Metabolite: HSM）（※2）」と命名しました^[1]。そして、放線菌が生産する HSM は、どのように生産されるのか（How）、どのような物質なのか（What）、なぜ生産されるのか（Why）、を解析することで、新規骨格を有する二次代謝物の発見、および、HSM 生産における制御システムや生理的意義の解明を目指してきました（図 1）。

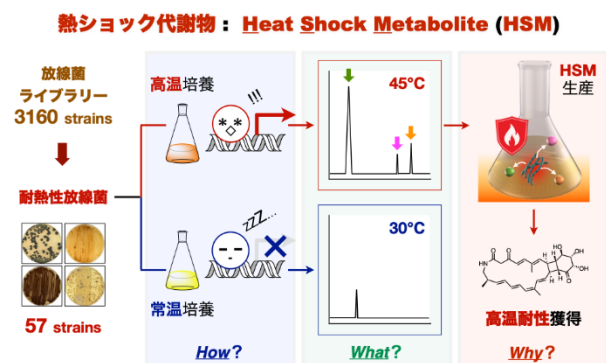


図 1. 放線菌が生産する熱ショック代謝物

一般的な好熱菌や超好熱菌においては、その高温耐性のメカニズムの一つとして特殊な酵素等が使用されている例が知られています。その一方で、放線菌においては、高温ストレスを回避するため、HSMのような化合物を使用する仕組みが存在しているのではないかと考えました。

3. 研究内容・成果

□ 26 員環マクロラクタム化合物・streptolactam D の発見

Streptomyces sp. JA74 が生産する HSM について解析を行い¹²⁾、新規マクロラクタム系二次代謝物 (streptolactam D (STD)) を発見しました。核磁気共鳴 (NMR) および質量分析 (MS)、計算科学、ゲノム解析により推定した生合成遺伝子クラスターの解析によりその立体構造を明らかとし、構造中に 4-6 員環構造を有する新規 26 員環マクロラクタム化合物であることを明らかとしました (図 2)。

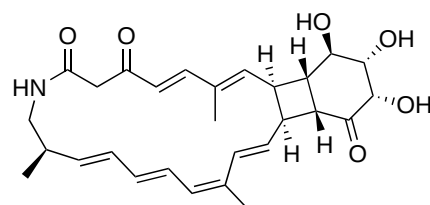


図 2. streptolactam D の化学構造

□ STD の高温耐性促進活性

続いて、放線菌 JA74 株がなぜ STD を生産するのか、その生理的意義について解析を行いました。まず、STD が JA74 株の高温での生育に与える影響を解析しました。通常 JA74 株は、51℃ で生育が悪化し、53℃ で生育が不可となります。一方、STD により、51℃ での生育は促進され、53℃ での生育も可能となりました (図 3)。以上より STD は、JA74 株の高温耐性を促進していることがわかりました。

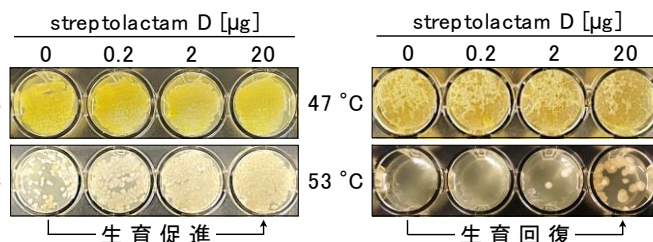


図 3. STD による耐熱性促進活性評価

□ STD の高温耐性促進機構

次に、STD の作用機序を明らかにするため、STD が JA74 株のどこに局在しているのか、超遠心法により膜分画を行い解析したところ、細胞膜中に存在していることがわかりました。さらに、走査電子顕微鏡 (SEM) による観察により、高温培養時の菌糸が常温培養時よりも太く、短くなる変化が観察されました (図 4)。細胞膜は、高温では流動性の低下に伴い不安定となるため、STD によって安定化することを予想しました。実際に、動物細胞において同様の活性を有するコレステロールや飽和脂肪酸についても、JA74 株の高温耐性の促進効果が見られました。

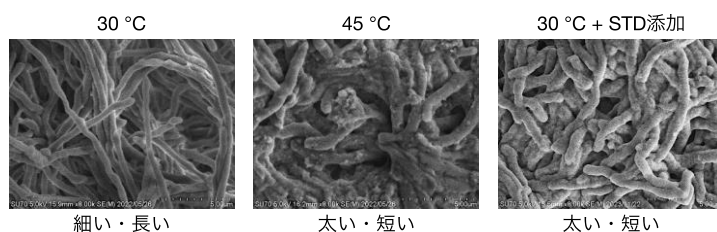


図 4. STD の表現型に与える影響の解析

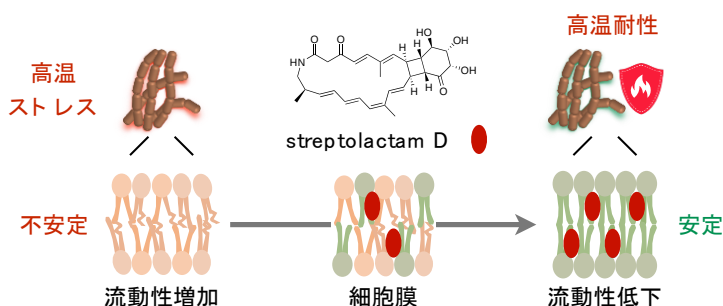


図 5. STD の高温耐性促進メカニズムの概略図

そこで、放線菌中に存在する膜脂質による人工膜を用いた蛍光異方性測定、さらには、細胞膜の相状態を可視化することができる蛍光色素 LipiORDER を用いた共焦点顕微鏡観察により、STD が JA74 株の細胞膜に与える影響について評価を行いました。両解析により、STD は高温で不安定となった細胞膜を安定化する作用を示すことが示唆されました (図 5)。本研究により、STD は放線菌の細胞膜に挿入され、高温耐性を促進するという新たな機能の一端を見出しました。

4. 今後の展開

本研究により、放線菌の熱ショックにより生産されたマクロラクタム系二次代謝物が、高温での生産菌生育において重要な働きを担っていることが明らかとなりました（図 6）。本研究グループでは、STD のようなマクロラクタム以外のカテゴリーに属する HSM についても多数発見しています。これらの作用メカニズムを明らかにしていくことで、これまで判明していなかった天然物の生理的意義の解明が見込まれます。さらに、そのような HSM の作用メカニズムに着目していくことで、医薬やエネルギー分野等への応用が期待されます。

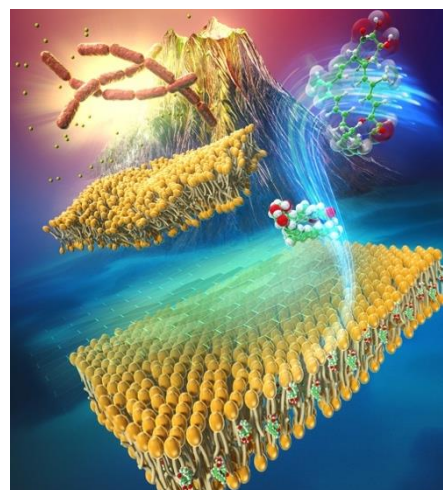


図 6. 本研究のイメージ図

<参考文献>

- [1] Saito, S.; Kato, W.; Ikeda, H.; Katsuyama, Y.; Ohnishi, Y.; Imoto, M. “Discovery of “heat shock metabolites” produced by thermotolerant actinomycetes in high-temperature culture” *J. Antibiot.* **2020**, *73*, 203–210.
- [2] Saito, S.; Funayama, K.; Kato, W.; Okuda, M.; Kawamoto, M.; Matsubara, T.; Sato, T.; Sato, A.; Otsuguro, S.; Sasaki, M.; Orba, Y.; Sawa, H.; Maenaka, K.; Shindo, K.; Imoto, M.; Arai, M. A. “Dihydromaniwamycin E, a heat-shock metabolite from thermotolerant *Streptomyces* sp. JA74, exhibits antiviral activity against influenza and SARS-CoV-2 viruses” *J. Nat. Prod.* **2022**, *85*, 2583-2591.

<原論文情報>

Saito, S.*; Okumura, Y.; Kataoka, S.; Fukaya, K.; Urabe, D.; Arai, M. A.* “The Heat-Shock Metabolite Streptolactam D, Produced by High-Temperature Culture of *Streptomyces* sp. JA74, Promotes Thermotolerance via Self-Membrane Stabilization” *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, *147*, 15676-15685. doi: 10.1021/jacs.5c03026.

<用語説明>

※1 二次代謝物

個体の生育には直接関与せず、一次代謝に付随して分岐した代謝物

※2 熱ショック代謝物（Heat Shock Metabolite（HSM））

高温培養により産生が活性化された代謝物（現時点で放線菌のみ解析を実施）

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、富山県政記者クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 専任講師 齋藤 駿（さいとう しゅん）

TEL : 045-566-1682 FAX : 045-566-1659 E-mail : ssaito@bio.keio.ac.jp

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 教授 荒井 緑（あらい みどり）

TEL : 045-566-1659 FAX : 045-566-1659 E-mail : midori_arai@bio.keio.ac.jp

富山県立大学 工学部 生物工学科 教授 占部 大介（うらべ だいすけ）
TEL : 0766-56-7500 (内線 1568) E-mail : urabe@pu-toyama.ac.jp

富山県立大学 工学部 生物工学科 講師 深谷 圭介（ふかや けいすけ）
TEL : 0766-56-7500 (内線 1566) E-mail : kfukaya@pu-toyama.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室（増田、野口）TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640
E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

富山県立大学教務課情報研究係（前川）TEL : 0766-56-7500 FAX : 0766-56-6182
E-mail : johokenkyu@pu-toyama.ac.jp <https://www.pu-toyama.ac.jp/>