



2025年9月10日

報道関係者各位

慶應義塾大学

病原菌と宿主の相互作用が休眠遺伝子を活性化 —微生物—動物細胞共培養法によって新規天然物を生成—

慶應義塾大学理工学部生命情報学科の荒井 緑教授，齋藤 駿専任講師，同大学大学院博士課程3年の氏江優希子（研究当時）らの研究グループは、病原真菌とマクロファージとの相互作用が真菌の二次代謝産生能を活性化し、新規天然物を生成することを見出し、その相互作用の詳細なメカニズムの解明に成功しました。

微生物の休眠遺伝子活性化は多くの新規天然物を生産することができ、天然物創薬を加速することができます。本研究では、独自の微生物—動物細胞共培養法により、新規天然物が得られることを発見し、さらに病原微生物とマクロファージとの生存競争が二次代謝産生活性化の鍵となっていることを明らかにしました。本研究の成果は、2025年8月28日に米国科学誌 *Journal of Natural Products* で公開されました。Special issue; “Natural Product Signals – from microbiomes to the environment”に掲載予定です。

1. 本研究のポイント

- ・病原真菌 *Aspergillus fumigatus* IFM60237 とマウスマクロファージ RAW264 との共培養法は真菌の休眠遺伝子を活性化し、新規天然物 fumigatinolactone (1) を生産しました。
- ・共培養特異的に得られる天然物 1 や fumigatin (2) は、マクロファージからの免疫反応のメディエーターである一酸化窒素 (NO) の生産を阻害しました。これは微生物の生き残るための生存戦略と考えられます。
- ・*A. fumigatus* は、マクロファージが起こす「鉄飢餓状態」と「NO」に反応し、休眠遺伝子を活性化することを明らかにしました。病原体と宿主の相互作用が微生物の二次代謝産生を活性化するメカニズムを解明した初めての例となります。

2. 研究背景

微生物や植物などが生産する二次代謝物（天然物）(※1) は、多くの医薬として人類に多大な貢献を果たしてきました。しかし、近年は新規天然物が得にくくなってきています。一方で、ゲノム科学の発展により、微生物、とりわけ放線菌の化合物生合成遺伝子は8割が休眠状態であることが分かりました。そのため、休眠遺伝子活性化法の開発が世界で行われていますが、メカニズムが解明された汎用性のある方法が無いのが現状です。

そのような中、我々のグループは、病原微生物が宿主（体内）に侵入した際に受ける免疫細胞からの異物排除のストレスに着目し、そのストレスによって微生物が休眠遺伝子を活性化するのではないかと考え、「微生物—動物細胞共培養法」を

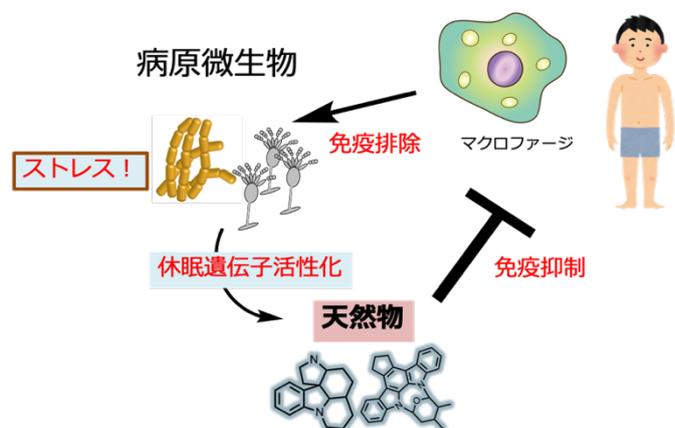


図1 病原微生物と免疫細胞の相互作用による休眠遺伝子活性化

開発しました(図1)。しかし、微生物と細胞の相互作用がどのように休眠遺伝子を活性化しているのか、不明なままでした。

3. 研究内容・成果

新規天然物 **fumigatinolactone (1)** の単離・構造決定、生合成メカニズムの解明

A. fumigatus IFM60237 とマウスマクロファージ RAW264 との共培養特異的に生産される化合物を単離しました。核磁気共鳴 (NMR) および質量分析 (MS) による構造解析の結果、新規天然物と判明し、**fumigatinolactone (1)** と決定しました。また、**fumarylalanine** の生合成遺伝子 *IFM 60237_sidE* と、共培養特異的化合物の1つ **fumigatin (2)** の生合成遺伝子 *IFM 60237_orsA* の発現が共培養後に上昇しており、確かに共培養で休眠遺伝子が活性化されているを明らかにしました。さらに *IFM 60237_sidE* たんぱく質を大腸菌から発現・精製し、*in vitro* 反応を行うことで生合成中間体 **fumarylazlactone (3)** と **fumigatin (2)** のカップリングにより **1** が生産されることを証明しました。

Fumigatinolactone (1) および **fumigatin (2)** の NO 阻害活性

マクロファージは、病原菌を感知すると対抗するため NO を生産します。**Fumigatinolactone (1)** および **fumigatin (2)** は NO 阻害活性を示しました。このことは、病原菌がマクロファージに刺激され、休眠遺伝子を活性化して、生きるために免疫抑制剤を生産したことを示唆します。

A. fumigatus IFM60237 とマクロファージ RAW264 との相互作用

それでは、病原菌はマクロファージの何に反応して天然物を生産しているのでしょうか？

マクロファージは病原菌に対抗するため、病原菌が必要とする鉄を取り込み、また病原菌を殺菌しようと NO を産生します。その結果起こる「鉄飢餓」により *A. fumigatus* IFM60237 の **fumarylazlactone (3)** の生成が、また、「NO 刺激」により **fumigatin (2)** が生産活性化され、その結果、**2** と **3** の非酵素的なカップリングが起こり、**1** が生成していることが明らかになりました。

4. 今後の展開

我々が開発した微生物-動物細胞共培養法による微生物の休眠遺伝子活性化において、微生物と細胞の相互作用のメカニズム解明に初めて成功しました。本成果により、この共培養法の有用性が改めて示されたとともに、微生物が天然物を生産して生き残ろうとする現象の一端を明らかにしました。今後、本共培養法を改良・深化させることにより、新たな新規天然物を発見し、天然物化学のさらなる発展に寄与します。

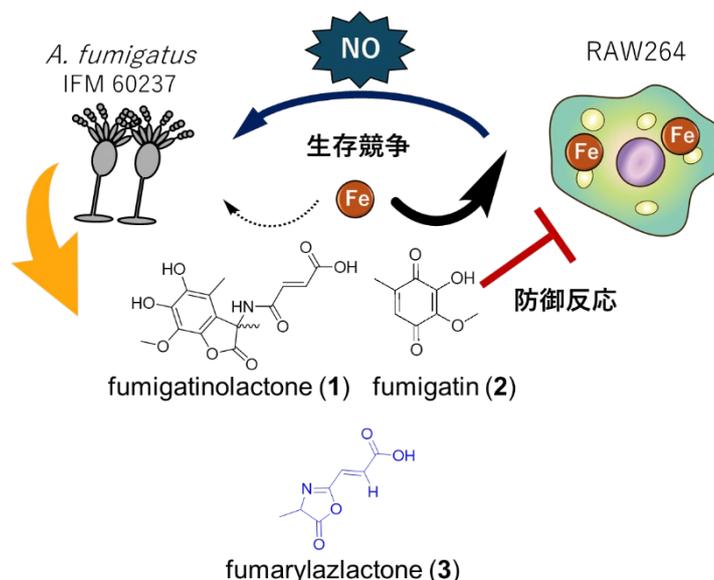


図2 解明された病原微生物と免疫細胞の相互作用

<原論文情報>

Ujie, Y.; Saito, S.; Iwata, C.; Kuwahara, R.; Kishimoto, S., Watanabe, K.; Goto, Y.; Ogawa, K.; Hara, Y.; Kusuya Y.; Takahashi, H.; Yaguchi, T.; Ishibashi, M.; Arai, M. A.* “Host-Pathogen Interaction Activated Biosynthesis of Natural Products” *J. Nat. Prod.* in press.

• DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5c00776

<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

※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、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 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

• 本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (増田) TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>