

令和元年 10 月 25 日	発表者 小出 拓人
【Journal】 <i>Science</i> 2019 , 365, eaax2685.	
【Title】 Structure elucidation of colibactin and its DNA cross-link	
【Affiliation & Authors】 Department of Chemistry, Yale University Mengzhao Xue, Chung Sub Kim, Alan R. Healy, Kevin M. Wernke, Zhixun Wang, Madeline C. Frischling, Emilee E. Shine, Weiwei Wang, Seth B. Herzon, Jason M. Crawford	
【Abstract】 <i>Pks</i>⁺大腸菌が産生する二次代謝産物 colibactin は、動物細胞において DNA を二重鎖切断することで腫瘍形成を促進する。さらに、大腸がん患者の多くで <i>pks</i>⁺大腸菌が多量に確認されることから、colibactin は発がんに関与することが示唆されている。しかし、不安定と考えられるその構造は 10 年以上もの間、同定されておらず、詳細な発がんメカニズムは解明されていない。近年、colibactin に含まれる 2 つのシクロプロパンが DNA をアルキルして架橋するという推測が報告された。そのため筆者らは、<i>pks</i>⁺大腸菌処理 DNA から colibactin-DNA アルキル化体を探索することで colibactin の構造解明を検討した。はじめに <i>pks</i>⁺大腸菌で処理した DNA を分離、加水分解した後、LC-MS² を測定した。その結果、質量 1074.3442 のスペクトルに加えて 2 つのアデニン損失フラグメントが確認された。そのため colibactin は分子式 C₃₇H₃₈N₈O₉S₂ であり、2 か所にアデニンが付加することが推測された。この結果と報告されている一部の colibactin 生合成酵素情報から、colibactin-アデニン付加体 9 の構造を同定した。そこで筆者らは、アデニン付加前のシクロプロパン体 17 が colibactin の構造と推測し、対応する MS スペクトルを <i>pks</i>⁺大腸菌抽出物より探索した。その結果、予想通り化合物 17 は観測され、17 由来のフラグメント 19, 20 のスペクトルも確認されたことから、その構造の妥当性は支持された。さらに化合物 17 の化学的合成からその構造を検討した結果、合成した化合物 17 は <i>pks</i>⁺大腸菌を感染させた DNA の抽出物に含まれる colibactin と同様の MS² スペクトルを示した。また合成した化合物 17 は DNA を架橋することが確認された。Colibactin の構造解明により、詳細な機能解明が期待されることに加え、colibactin は新たな大腸がんのバイオマーカーになりうることを期待される。	