

天然物構造多様性を創出する生合成鍵反応の生物有機化学的研究

Bio-organic Studies on the Biosynthetic Key Reactions Generating Structural Diversity of Natural Products

海老塚 豊

東京大学大学院薬学系研究科

Yutaka Ebizuka, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

ヒトのみならず多くの生物種においてポストゲノム世代となった今日、「ゲノム創薬」への大きな潮流が形成されつつある。しかし、実際に医療に用いられる医薬品の開発には、標的分子の構造解析による医薬デザインや高効率生物試験法の開発のみならず、医薬品候補となる物質そのものの多様性を如何にして創出するかが鍵となることはいうまでもない。微生物や植物の生産する二次代謝産物、いわゆる天然物は、そのような分子多様性を提供してきており、今日汎用される医薬品の中に占める天然物の割合は想像以上に大きいものがある。近未来においても天然物が医薬品をはじめとする有用物質の探索源・供給源として最も有望視されるケミカルプールであることは疑う余地がない。しかしながら、未開拓生物資源の採集・栽培・培養などにより有用天然物を探索・供給する従来型のアプローチには様々な問題のあることが顕在化してきており、天然物を基盤とした創薬研究に新たな方法論の導入・確立が切望されている。

創薬において天然物に期待される最大の特徴・利点は構造の多彩さと多様性にある。1種の植物・微生物が生産する二次代謝産物の数は、生合成酵素遺伝子の数より少なくとも一桁多いといわれているが、多段階の酵素反応からなる分岐的な生合成経路により創出されていることを反映している。経路を構成する個々の酵素には、一次代謝の酵素には見られない特異な機能を持つものが数多く存在し、特に基本骨格の生成に関わる酵素においては、簡単な基質分子から複雑な骨格を一挙に構築するものも稀ではない。本研究では、このような天然物の示す構造多様性の起源となる生合成経路の最上流に位置する酵素群を取り上げ、生合成酵素遺伝子の探索・同定・反応機構・機能改変、等々の基礎研究を展開し、天然物構造多様性の起源を分子レベルで明らかにしてきた。また、そこから得られる情報を基盤とし、希少有用物質の生物生産システムをデザイン・構築する「生合成工学」(Engineered Biosynthesis)とも呼ぶべき研究分野の開拓を目指してきた。

本講演では、天然物の中でも最も構造多様性に富み、またそれ故に多彩な生物活性を示すポリケタイドおよびトリテルペノイドの生合成酵素に関するこれまでの研究成果を紹介する。これらの成果は、これまで天然物研究者からは対極にあると考えられてきた天然有機化合物と生産生物のゲノム情報を直接的に関連づけることに他ならず、機能ゲノム学的アプローチが効率良い新規天然物の探索法となること、また、希少有用天然物の安定供給をも可能にすることを明示しており、天然物を基盤としたこれからの創薬研究に大きく貢献するものと確信している。

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科・薬学部の天然物化学(旧生薬・植物化学)教室および附属薬用植物園において実施されたものであり、研究を共にしたスタッフ、院生、学生、研究員諸氏、また学内外の共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。