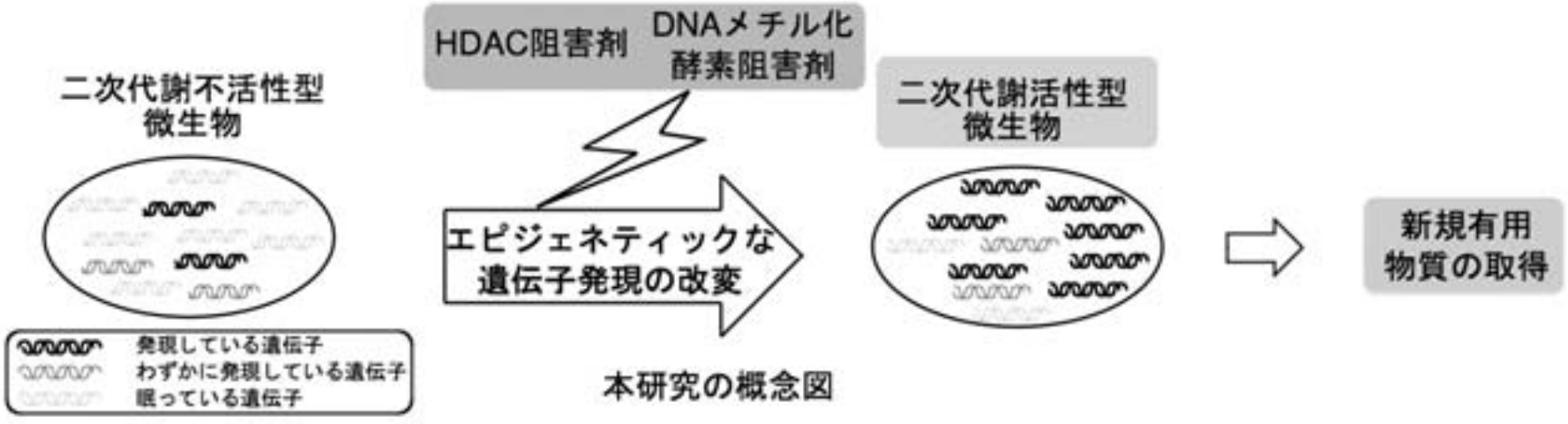
31P-0306

エピジェネティックな遺伝子発現制御を利用した新規有用物質の創出

○浅井　禎吾[1], 山本　崇史[1], 鐘　ユーミン[1], 森田　峻太郎[1], 羅　丹[1], 山下　幸和[2], 大島　吉輝[1]（[1]東北大院薬, [2]東北薬大）

[目的]　最近、糸状菌のゲノム解読が進むにつれ、二次代謝物生産に関わる数多くの未利用生合成遺伝子が存在することが明らかになってきた。ゲノム上のこれら“眠る遺伝子”を活用することができれば、医薬品開発においてリード化合物になりえる新規活性物質の探索源が飛躍的に向上することが期待される。本研究では、HDAC 阻害剤および DNA メチル化酵素阻害剤を用いてエピジェネティックに未利用生合成遺伝子を発現させ、新規有用物質を創出することを目的とした。

[方法･結果･考察]　HDAC 阻害剤 [valproic acid, , suberoylanilide hydroxamic acid, suberoyl bis-hydroxamic acid, splitomycin, sirtinol] および DNA メチル化酵素阻害剤 [5-azacytidine, RG-108] を添加した条件下で糸状菌を培養し、その培養液の酢酸エチル抽出物を逆相 HPLC にて分析し、無添加条件に対する二次代謝物の組成の変化を指標に最適条件を検討した。今回、数種の昆虫寄生糸状菌に対して本手法を適応し、いずれにおいても非添加時では見られなかった多くの二次代謝物の生産に成功し、数種の新規化合物を見いだしたので報告する。



本研究の概念図