

渡辺 賢二 (Kenji WATANABE)

静岡県立大学薬学部 (Department of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

これまでに多くの生物活性物質が天然から単離され、それらをリードとした医薬品が市場に送り出されてきた。一方で、極めて有用な活性を持つ天然物が、生産起源からの生産量が極めて低いあるいは生産起源が培養出来ないなどの理由によって必要十分量供給できない場合が存在する。天然物はすべて生合成酵素によって作られるため、こうした酵素遺伝子を入手し発現することができれば、供給に大きな問題のある有用海洋天然物などを安定に生産出来る可能性もある。また一方で、現状では新規天然物の獲得が益々難しくなっている。その理由としては、(1) 長い歴史の中で数多くの天然物が探索され、既に発見されてしまったこと (2) 採集できる生物、培養できる微生物は限られた一部の種であることから、これらが化合物多様性の限界となっていることなどが挙げられる。最近の研究開発によって難培養微生物の培養技術も着々と向上しつつある。しかしながら、新規天然物を獲得するためのこういったアプローチは決して真新しいものではなく、どちらかと言えば伝統的な天然物化学の研究手法であると言える。

近年のゲノム解析の目覚ましい進展によって、多くの生物の遺伝子情報を容易に手に入れられるようになった。例えば糸状菌に関しては、遺伝子情報およびこれまでの分子生物学的研究結果から、実験室における一般的な糸状菌の培養法では二次代謝産物生合成遺伝子の転写活性は低いことが明らかとなった。また、特定の培養条件に限られるが本菌種のトランスクリプトーム解析の結果からも、二次代謝産物の生合成を司る遺伝子群の転写活性が低いことも示唆されている。つまり、糸状菌のゲノム上に生合成遺伝子はコードされているが天然物として生産を確認できない化合物が多数存在すると考えられる。そこで我々は、糸状菌が持つ潜在的な二次代謝産物生合成能力を活用することで新規天然物の創製に取り組むこととした。こういった手法によってこれまでに単離例の無い化合物の獲得が可能となれば、天然物化学に新しい方法論を付け加えられる。しかしながら、遺伝子クラスターの転写活性が極めて低い場合、その生合成遺伝子の mRNA を単離し cDNA を合成することは困難である。そこで、転写されていないと推定される目的生合成遺伝子の転写因子を糸状菌菌体内で発現できれば、転写活性を増大させることができるのではないかと考えた。あるいは、こういった生合成遺伝子がエピジェネティクス制御を受け転写活性が低い場合には、クロマチン構造の改変により転写活性を増大させることができる。すなわち、本手法によって休眠型生合成遺伝子を活性化させ天然物を獲得できる。さらに、目的生合成遺伝子の cDNA を獲得することができれば、遺伝子工学的な異種発現システム的确立された発現宿主を用い、精製酵素を獲得し *in vitro* 合成系で酵素の触媒機能に関する精密解析も達成されるであろう。

現代においても新たな新規天然物を取得することの学術的、産業的な重要性は不変である。このような状況の下、天然物の生合成遺伝子を用い化合物の獲得を目指す新しい融合研究分野であるケミカルバイオロジーによる取り組みが行われている。本講演では、休眠型生合成遺伝子クラスターの活性化および天然物生合成遺伝子の異種発現系による生物合成と酵素機能解析に関して得られた我々の研究結果を紹介する。