

25Q-am09

アンチマイシン生合成リデザインによる新規化合物生産

○藤岡 拓真¹, 張 驪驛¹, 淡川 孝義¹, 橋本 絢子², 池田 治生³, 新家 一男², 阿部 郁朗¹ (¹東大院薬, ²産総研, ³北里大生命研)

[目的] 生合成を用いた化合物合成は、立体構造形成制御が容易である点、有機溶媒を用いず環境に優しい点など、化学合成にはない利点を含み、今後、医薬品生産へと大きく寄与すると考えられる。しかし、本手法は現在発展途上であり、自由自在に化合物合成ができる状態とは程遠い。そこで、本手法に関する知見を深めることを目的に、モジュール酵素によって合成されるデプシペプチド antimycin 化合物群の生合成改変による、新規類縁体合成に着手した。Antimycin は電子伝達系を阻害することで知られ、医薬品リードとしての可能性を秘める。その類縁体には、ジラクトン antimycin、トリラクトン JBIR-06、テトララクトン neoantimycin など環サイズの異なる多様な構造が存在し、その生合成遺伝子比較によって、生合成改変に有益な知見が得られると考えられた。[方法] Neoantimycin のラクトン環縮小のため、環構成アミノ酸の導入を担う最終モジュールの欠損を試みた。JBIR-06 生合成遺伝子クラスターの配列と比較することで、酵素活性を失わず、目的の化合物を合成する変異酵素遺伝子を設計し、大腸菌 *in vivo* での組換え反応を用いて遺伝子組換えを行い、変異酵素遺伝子発現ベクターを作製した。それを放線菌発現宿主へ導入し、遺伝子発現することで物質生産系の構築を行った。異種発現系にて蓄積した化合物を単離し、NMR、MS 分析によって構造決定を行った。[結果および考察] その結果、テトララクトンがトリラクトンへと変化した新規 neoantimycin 類縁体が得られたことが判明した。また、種々の副生成物が得られ、現在それらの構造決定を行っている。本研究成果より、一般に改変が困難なモジュール酵素をエンジニアリングし、非天然型化合物合成に繋げるために有益な知見が与えられたと考えられる。