

21R-pm17S

免疫抑制活性物質 FR901483 の生合成研究

○田村 優依¹, 佐藤 道大¹, 谷口 昌要², 笹村 智司², 大津 嘉弘², 永井 浩二², 渡辺 賢二¹ (¹静岡県大薬, ²大鵬薬品工業)

【目的】糸状菌 *Cladobotryum* sp. から単離された FR901483 は、IL-II受容体の発現抑制により免疫抑制活性を示すことから、新たな免疫抑制剤開発の足掛けとなることが期待される化合物である。本化合物は高度に官能基化された含窒素三環性骨格を有する化合物である。その生合成経路に関しては2つのチロシンから生合成されると予想されているものの、現在までに詳細な経路に関する報告例はない。そこで本研究では FR901483 の生合成経路の全容解明および本化合物の類縁体を得ることを目的として研究に着手した。

【方法】はじめに *Cladobotryum* sp. の全ゲノム情報を解読した。続いて FR901483 の構造から予想される生合成経路を基に生合成に必要な遺伝子を推定し、それら遺伝子を含むクラスターを見出した。推定クラスター中の遺伝子にコードされているタンパク質を組換えタンパク質として獲得し、*in vitro* 実験を行った。

【結果と考察】推定される生合成遺伝子クラスターを *clf* クラスターとした。本クラスターに存在する *clf4* (非リボソームペプチド合成酵素) を大腸菌発現系を用いて組換えタンパク質として獲得した。本酵素をチロシンを基質とした *in vitro* 反応に供したところ、チロシンが二量化した環状化合物が得られた。また、生合成クラスター中に存在するキナーゼと推定される *Clf9* を組換えタンパク質として獲得し、FR901483 脱リン酸体を基質として *in vitro* 反応に供したところ、リン酸化活性が認められた。

