

AL01 天然有機化合物の生合成に関する研究 Biosynthetic Studies on Natural Products

阿部 郁朗 (Ikuro ABE)

東京大学大学院薬学系研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

学生時代、モルヒネやペニシリンなどの薬用天然物に魅せられ、三川潮先生、海老塚豊先生の研究室の門をたたいて35年、以来一貫して天然物の生合成研究に取り組んできた。生物がこうした多様な二次代謝産物を生産するのは何故か？あの複雑な分子をどのようにして作り上げるのか？生物の巧妙な物質生産の仕組みを解き明かし、さらに我々にとって都合の良いように利用、改変、そして、創薬に生かすことができれば、こんなに素晴らしいことはない。化合物の設計図ともいべき遺伝子を微生物に組み込んで一晩培養すればよいのであれば、有機合成化学が格段に進歩した今日であっても、とても太刀打ち出来るものではない。

最近の生合成研究の進歩はめざましいものがあり、今まさにルネッサンスの様相を呈している。自分の学生時代、当時はまだ同位体標識化合物を使ったトレーサー実験で生合成経路を推測したり、あるいは、生合成の各段階を触媒する酵素を単離精製してその性状を調べたり、最終的にこれら化合物をコードする遺伝子の設計図に辿り着くまでにはさらに相当の道のりがあった。それが今ではどうであろう。データベースを検索すれば多くの生物のゲノム情報が容易に入手可能で、微生物を丸ごとシーケンサーにかけて遺伝子配列を決定することはルーチンになった。バイオインフォマティクスの発展と相まって、ゲノムマイニング(遺伝子探索)が化合物探索に直結する時代になった。遺伝子の設計図をもとに生合成システムを改変したり、立体構造情報に基づいて酵素(生体触媒)の機能を人為的に操作する、あるいは、さらに一步踏み込んで、人工生合成マシナリーを合理的に設計、再構築する、といったことも既に現実のものになりつつある。

自然は驚くほど単純な工程で、しかもきわめて効率的に、天然物のあの複雑でユニークな構造を作り上げる。まず、一次代謝に由来する限られた数の単純なブロックを組合わせて基本骨格を構築し、次に種々の二次修飾の工程がそれに続く。二次代謝酵素の中には、微妙な構造の違いで基質や生成物の特異性が劇的に変化するものがあり、これが天然物の分子多様性を生み出す大きな要因の一つとなっている。それゆえ我々は、二次代謝を担う生合成酵素の研究が、多様な構造と生物活性を示す天然物に匹敵するライブラリー構築に結実し、将来の創薬化学に必ずや貢献するものと信じ、酵素触媒機能の拡張による超天然型新規化合物の創出など、セレンディピティに頼らない合理的な方法論の開発に取り組んできた。本講演では、我々がめざす、生合成マシナリーの合理的再構築により、狙ったものを正確に作る、天然物を凌ぐ新規希少有用物質の大量安定供給を実現する、次世代天然物化学研究について紹介する。