

生合成マシナリーの合理的再構築による次世代天然物化学

阿部郁朗 Ikuro ABE 東京大学大学院薬学系研究科教授

1 はじめに

ポストゲノムの時代、多くの生物のゲノム情報が容易に入手可能で、ゲノムマイニング(遺伝子探索)が化合物の探索に直結する時代になった。我々はこれまで、様々な天然物の設計図ともいえるべき、生合成遺伝子を取得し、微生物を宿主として異種発現、その生合成システムを再構築して有用物質の生産を行うとともに、多段階の変換反応からなる分子多様性創出機構を明らかにしてきた。次のブレークスルーは、「この生合成マシナリーを如何に活用するか」という点であり、生合成システムにさらに改良を加えることで、天然物を凌ぐ新規有用物質の創出や、希少有用天然物の大量安定供給などが可能になる。生合成を利用した効率的な物質生産は、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として、医薬品などの有用物質の安定供給を可能にするため、近年米国で報告されたモルヒネ(鎮痛薬)¹⁾、タキソール(抗がん薬)²⁾、アルテミシニン(抗マラリア薬)³⁾、カンナビノイド(医療大麻)⁴⁾などの薬用植物有効成分の微生物発酵生産の試みのように、この分野の研究(生合成工学、合成生物学*)は、新たな学術領域として大きな注目を集めており、資源が枯渇しつつある現代にあって、ますます重要になる(図1)。

日本における天然物化学研究は、2015年の大村智先生のノーベル賞受賞にも象徴されるように、世界第一級の成果を挙げてきており、国民の認知度は高い。医薬品など有用物質の創製には依然として、天然物資源への期待が大きい。特にこの分野は日本の研究者がこれまで世界をリードし、多大な貢献を

果たしてきた。しかし、それらの多くが十分な開発研究に供されてきたとは言い難い。既に自然界に存在する医薬品資源は膨大かつ多様であり、無数のシード化合物が十分な開発研究がなされないまま埋もれた状態にあるとも言える。理由としては、それらの供給源が限りある天然生物資源であるために、量的供給に限界があること、誘導体調製の検討が十分になされてこなかったことなどが挙げられる。また、この課題を克服しうる有機合成化学の手法もそれを十分に補完するには至っていない。

2 生合成マシナリーの合理的再構築

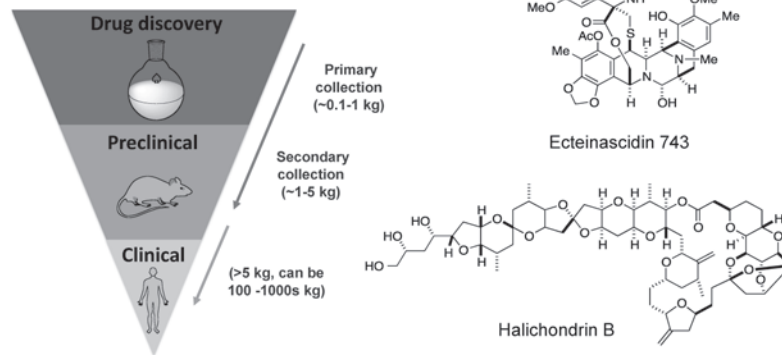
我々が確立を目指す「生合成リデザイン」に基づく物質生産や誘導体調製技術は、上述の技術的課題を一挙に解決しうる技術革新であり、これまで埋もれていた医薬品シーズなどを汲み上げるシステムの構築に直結する。新たに生合成工学や合成生物学の手法を導入することによって、微生物や動植物の生合成経路を異種発現ホストや無細胞系において利用、改変する新たな合成プラットフォームの確立が可能となる。生合成マシナリーの合理的再構築に基づく物質生産系が、天然有用資源と結びつくことにより、供給の課題解決のみならず、多様な天然模倣型の化合物ライブラリーを一挙に構築することも可能になる。

このような生物模倣技術は、石油化学に依存した従来の物質生産技術よりも、クリーンかつ経済的な技術となることから、医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新にも直結する。合成生物学による物質生産技術は既に欧米中国においても注目されており、過去数年の間に本研究分野に関連する複数の研究所やベンチャー企業が設立され

* 合成生物学についての用語解説は、689頁参照。

なぜいま合成生物学なのか？

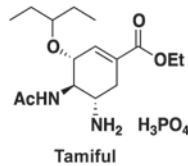
◆ 稀少有用天然物の安定供給



化合物をいかに効率良く生産し、創薬シードとして提供できるか？
汎用性のある実用に供する物質生産系の構築

十分な量を確保できなければ何にもならない！

- ◆ 資源の枯渇、従来の方法論による探索供給が困難
- ◆ 薬用資源を輸入に頼らざるを得ない状況



薬用資源のレアメタル化

タミフル（抗インフルエンザ薬）は中国原産植物トウシキミから得られるシキミ酸を原料として合成。シキミ酸の独占により、値段の高騰などが問題。

新たな探索供給の方法論の開拓が待たれている！

- ◆ 遺伝子資源の活用により効率的な探索供給が可能
- ◆ 次世代シーケンサー、遺伝子合成、情報技術の進歩
- ◆ 遺伝子の設計図をもとに人為的な生合成の増産と改変
- ◆ 欧米中国では研究も盛んで若手の台頭が著しい分野

図1 次世代天然物化学における生合成の重要性

ている。より低コストかつクリーンな有用物質の新規製造技術は莫大な経済効果が見込まれ、資源小国の我が国においては国家戦略として取り組むべき重要な研究課題である。我が国固有の伝統産業に裏打ちされた発酵生産技術には長年の経験的知見が蓄積しており、世界的にも高いレベルにある。次世代の

天然物化学研究がめざすべき生物生産技術の実用化には、我が国が有する発酵工業分野との協力も不可欠である。

天然機能分子の特徴には、化学構造の新奇性や生物活性の特異性など、人工合成によって得られた化合物にはない点が幾つか挙げられる。その中でも特

に重要な特徴は、化合物自体が機能発現のために、何万年もの間、数多くのリデザインを経て、進化してきたことにある。生産者である生物が、自己の生存や生育に有利に働くよう、限られたエネルギーを二次代謝経路に割り、試行錯誤を経て作り出されてきたのが天然機能分子である。さらに、その中で、長い進化や淘汰の過程において生き残った化合物が、いま我々が目にする精緻な構造と特異な機能を有する化合物群である。もし人類がこのリデザイン機構を自由に扱うことができるならば、天然物様機能性分子を自在に作り出す革新的技術に直結する。ゲノム進化の機構解明、生合成工学や合成生物学の技術基盤の確立は、人類が全く新しい機能性分子創生技術を手にする将来へ向けた礎となる。しかし、我々が現時点で有する生物生産技術は未だ未熟であり、本来自然界に備わっている生物生産機構を自在に扱い、我々の目的に合った化合物を創成する技術までには至っていない。生物が利用している物質生産機構により近づくことは、地球環境負荷の低減や自然資源の効率的利用とともに、革新的な機能分子創成技術へと道を拓く。

生合成の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図る上で、各生合成反応を触媒する酵素(生体触媒)の理解と応用が不可欠である。二次代謝酵素の中には、微妙な構造の違いで基質や反応様式が大きく変化するものがあり、これが天然物分子多様性を生み出す大きな要因の1つとなっている。生合成における化学反応の中には、C-C結合の形成、C-H結合の選択的活性化、複数の不斉中心の一挙構築など、有機合成化学が格段に進歩した今日にあっても、酵素のみが唯一効率よく行うことが可能なものも少なくない。生合成の新奇な反応を触媒する酵素のメカニズムの解明により、有機合成化学の新たな触媒概念の確立や、新規生体触媒の創製などが可能になる。保護・脱保護、あるいは官能基変換の繰り返しなどを必要としない、生体触媒を用いた合成法の利点は計り知れないものがあり、必ずや低環境負荷型化学合成の発展に大きく貢献する。また、酵素の進化分子工学や立体構造に基づく合理的な触媒機能の拡張と、これら酵素が示す異例とも言える広範な基質特

異性と潜在的触媒能力を積極的に活用することで、より効率的な物質生産が実現する。これらの酵素改変の手法は、生合成リデザインによる物質生産の可能性をさらに大きく広げることになり、インパクトは極めて大きなものがある。人為的な機能制御と分子多様性創出の格好のモデルともいえる、二次代謝酵素の精密機能解析を基盤とする研究は、必ずや新規有用物質の生産に繋がるものと確信する。実際既に我々はこれまで困難とされてきた酵素触媒機能の操作にも展望を開きつつある。⁵⁻⁸⁾

生合成マシナリーの合理的再構築を進める上で、個々の生合成酵素の改変や制御のみならず、複数の酵素が関与する代謝経路全体のデザインが重要になる。そのためには入口から出口までを俯瞰した代謝経路全体の解析が必須であり、物質生産過程における一次代謝と二次代謝とのクロストークの解明と制御が必要となる。人為的な天然の二次代謝経路の再構築と効率的な生産が可能になれば、機能性分子の天然模倣型生産技術に近づくことができる。このような生物生産技術の行き着く先は、さらに進化を模した標的分子への適切な淘汰過程を組み合わせることで、医薬品など我々の目的に合う天然物様機能分子を極めて効率的に生産できる革新的な超天然物創生技術に繋がる。そのためには特定の化合物の生産に特化した収束的生合成経路の再構成とともに、より複数の化合物を一挙に構築できる多様性志向型の代謝経路の確立も望まれる。

現段階で我々が成し遂げた二次代謝経路の再構築は特定の経路、あるいは、化合物に特化した生産機構の構築までであり、より汎用性の高い、フレキシブルな人為的改変を可能とする経路の確立には至っていない。このような技術革新が成し遂げられれば、従来の生合成工学や合成生物学の枠にとどまらず、物質生産過程における一次代謝と二次代謝とのクロストークの解明と制御など、新しい学術領域の発展や技術基盤の創成に資することが大いに期待される。将来的にはゲノムから代謝経路まで、人為的に合理的に設計し、さらに進化工学的に適切な選抜・淘汰過程を組み合わせることで、合目的な天然物様機能分子の自由自在な創成が可能になる。おそらく近い将来、AIの活用も非常に大きなウエイト

を占めることになろう。一方、高効率の遺伝子発現、代謝工学など、物質生産系構築のための革新的な手法の開発により、希少有用物質の大量安定供給に道を拓く。生合成システムの合理的再構築により、狙ったものを正確につくる、天然物を凌ぐ新規希少機能分子の大量安定供給が実現する。高汎用性、高生産性の物質生産系の革新的技術基盤の開発と応用は、「生合成系の再構築」による物質生産に必要不可欠である。

以上述べたように、次世代の天然物化学研究の波及効果は、産業界にもブレークスルーを引き起こす可能性がある。我が国は伝統的に発酵生産技術に長けており、微生物を利用した食品加工技術や産廃処理技術が蓄積している。これらの我が国固有の知的財産は我々のめざすところに密接に関係するものであり、実際にこれまで我々の研究には産業界より高い関心を寄せられてきた。「生合成リデザイン」でめざす二次代謝経路再構築はより発展し、さらに産業界の期待に添い、より応用段階に近い技術革新に繋がる。長い進化のなかで選択された生物合成システムの物質生産への応用が可能になれば、地球環境負荷の低減や自然資源の効率的利用に資することができるだけでなく、合成化学あるいは工学的な物質生産の研究領域の進展にも大きな貢献をもたらすことが期待される。このように、他分野への波及

効果は産学両面において甚大である。

3 おわりに

今後の天然物化学研究の流れとして、生合成の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図ることが重要である。⁹⁾ すなわち、天然物構造多様性の遺伝子・酵素・反応の視点からの精密解析に基づき、新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立することで、生合成システムの合理的再構築による複雑骨格機能分子の革新的創成科学を強力に推進しなければならない。さらに次の段階として、合理的に生合成酵素の機能を制御することなどにより、生合成経路を一から組み立てる必要がある。新たに生合成工学や合成生物学の世界最先端の技術基盤を確立し、他分野との連携を強力に推進することで、「生合成リデザイン」による、合理的な、汎用性のある、実用に供する物質生産系の構築が実現する。

こうした目的を達成するためには、天然にないものをつくる(非天然型機能性分子人工生合成のための革新的な手法、擬似天然物合成生物学、など)、希少なものを大量につくる(物質生産過程における一次代謝と二次代謝とのクロストークの解明と制御、大量生産系構築のための革新的な手法、など)、

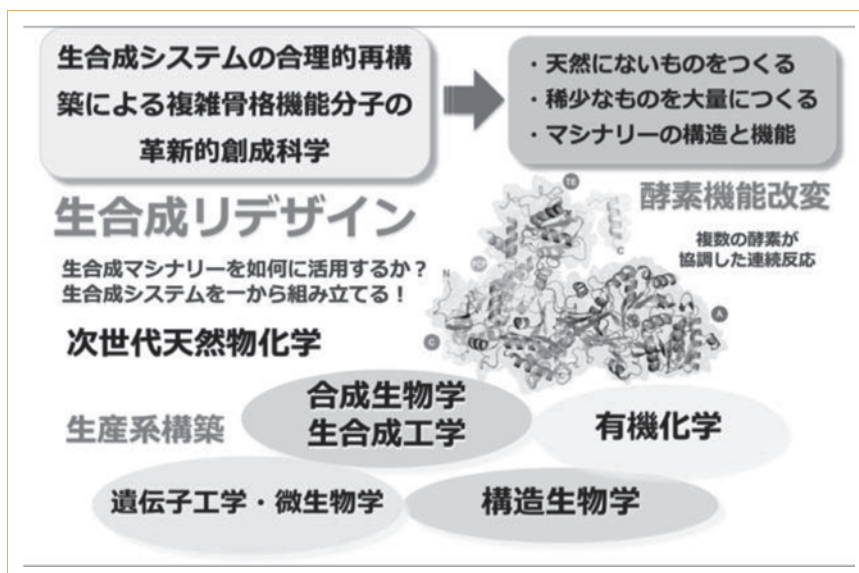


図2 人工生合成マシナリーの合理的再構築による次世代天然物化学

マシナリーの構造と機能(生合成系の精密機能解析, 構造基盤の解明, ゲノム進化, など), これらの3つの柱となる研究が欠かせない。3者が互いに密接に連携し, 有機的かつ補完的な共同研究を組織することで, 次世代の天然物化学研究を強力に推進することが可能になる。有機化学, 構造生物学, 生物有機化学, 天然物化学, 物理分析化学, 分子遺伝学など, 多方面の研究者が得意とする分野で連携, 互いに補完しながら共同研究を行い, 1つの新たな学問領域の創成をめざす。これにより, 合理的な「生合成リデザイン」に基づく実用に供する物質生産系を構築し, 次世代の天然物化学研究領域の格段の発展と飛躍的な展開へと繋がるであろう(図2)。

我が国における生合成工学や合成生物学の研究者人口は, 欧米中国に比べ必ずしも多くはないものの, 世界を先導する目覚ましい成果をあげている点は特筆に値する。生合成マシナリーの合理的再構築による次世代天然物化学研究の, 今後のさらなる展開からますます目が離せない。

参考文献

- 1) Galanie S. *et al.*, *Science*, **349**, 1095-1100(2015).
- 2) Ajikumar P. K. *et al.*, *Science*, **330**, 70-74(2010).
- 3) Paddon C. J. *et al.*, *Nature*, **496**, 528-532(2013).
- 4) Luo X. *et al.*, *Nature*, **567**, 123-126(2019).
- 5) Morita H. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **108**, 13504-13509(2011).
- 6) Mori T. *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **13**, 1066-1073(2017).
- 7) Nakashima Y. *et al.*, *Nat. Commun.*, **9**, 104(2018).
- 8) Awakawa T. *et al.*, *Nat. Commun.*, **9**, 3534(2018).
- 9) 文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」, “生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学”, http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tennen/bs_index.html

キーワード

生合成, 合成生物学, 生合成リデザイン, 天然物化学

Copyright © 2019 The Pharmaceutical Society of Japan

Book Review 新刊紹介

創薬化学

メデイシナルケミストへの道

長野哲雄 編

東京化学同人/A5・256頁・3,900円+税

近年, 製薬業界では治療の手段の分類として, 低分子化合物, ペプチド(中分子)薬, 抗体医薬を含むタンパク質医薬, 核酸医薬, 細胞医薬, 再生医薬などのモダリティーに対して盛んに研究が行われている。本書の特徴の1つは, 副題に「メデイシナルケミストへの道」とあるように, 低分子化合物に基づく創薬研究に重点を置い

ていることである。もう1つの特徴は, いずれの執筆者も, 製薬企業の第一線の創薬研究者であることである。

本書は, 全8章から構成されている。第1, 2章では, 創薬研究の歴史と創薬の新技术, 創薬の研究開発の流れが簡潔に説明されている。創薬の標的分子(第3章), 創薬のスクリーニング(第4章)では, 創薬化学者の視点で創薬研究を進めるために必要な知識や注意点が記載されている。創薬研究段階における ADMET(第5章)では, ADMETの意義と活用法が概説され, 創薬の実践的手法(第6, 7章)では,

ADMETと化合物の構造変換の関係性を具体的な構造変換例を示しながら解説している。創薬研究の活用と権利化(第8章)では, 研究成果を守るうえで重要な特許に関して概説されている。また本文中には, 随所に例やコラムが挿入され, 欄外には用語説明や引用文献が記載されており, 読者の理解を深めるために工夫されている。

本書は, 創薬化学の全体像を見事にまとめあげた教科書である。学生だけではなく, 創薬に従事している若手研究者にも是非読んでいただきたい。

伊藤 晋 Shin ITOH