

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)  
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  
「生合成リデザイン」

# NEWS LETTER

No.1  
Nov. 2016

## CONTENTS

- P. 1 領域代表の挨拶
- P. 2 キックオフシンポジウム
- P. 3 第1回生合成リデザイン若手シンポジウム
- P. 4 A01班  
天然にないものをつくる
- P. 6 A02班  
稀少なものを大量につくる
- P. 8 A03班  
マシナリーの構造と機能

# 領域代表の挨拶

## 【本領域の目的】

多くの生物のゲノム情報が容易に入手可能となり、ゲノムマイニング(遺伝子探索)により様々な天然物の生合成遺伝子を取得し、その生合成系を再構築することで天然物の生産が可能となりつつあります。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、本研究領域では、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ります。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新たな学術領域として展開することを目的とします。



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、医薬品など広く有用物質の安定供給を可能にするため、この分野の研究(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、ますます重要になります。

さらに本領域では酵素のみならず代謝過程全体のリデザインにも着手します。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ます。将来的にはゲノムから代謝経路まで人為的に、合理的にデザインし、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をめざします。

## 【本領域の内容】

生合成システムの合理的再構築による物質生産を考える上で、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す。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一つとなっています。一方で、高効率の遺伝子発現、代謝工学など、大量生産系構築のための革新的な手法の開発により、稀少有用物質の大量安定供給が可能になります。さらに、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作る、天然物を凌ぐ新規複雑骨格機能分子の大量安定供給が実現します。

研究項目A01では、非天然型機能性分子の人工生合成のための革新的な手法開発や、擬似天然物の合成生物学研究などにより、天然にないものをつくります。

研究項目A02では、物質生産過程における一次代謝と二次代謝のクロストークの解明と制御や、大量生産系構築のための革新的な手法開発などにより、稀少な複雑骨格機能分子を大量につくります。

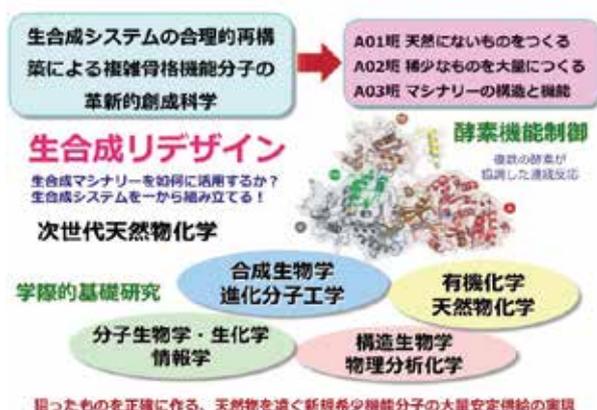
研究項目A03では、生合成系の精密機能解析研究や、構造基盤の解明研究、ゲノム進化研究などにより、マシナリーの構造と機能を解明します。

これら3つの研究項目を設定し、生合成システムの合理的な再構築により、狙ったものを正確に作る、天然物を凌ぐ新規稀少複雑骨格機能分子を大量に安定供給するという目的を達成します。

## 【期待される成果と意義】

生合成システムの合理的デザインによる効率的、実用的な物質生産系の構築により、医薬品など広く有用物質の安定供給が実現します。また、天然物を凌ぐ新規有用物質の創出、天然物に匹敵する創薬シード化合物ライブラリーの構築なども可能となり、これまで埋もれていた有用物質をくみ上げるシステムなどの構築にも直結します。合理的な「生合成リデザイン」に基づく物質生産は、従来の有機合成によるプロセスに比べて、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として期待できることから、社会的にも意義があり、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します。

人為的な二次代謝経路の再構築と化合物の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に近づくことができます。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ません。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、新たな学術領域の創成や発展に資することが大いに期待されます。



# キックオフシンポジウム

平成28年9月10日 東京大学大学院薬学研究科

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」の発足にあたり、2016年9月10日に東京大学でキックオフシンポジウムを開催した。参加者総数は139名を数え、本領域に対する注目度の高さが伺えた。始めに阿部領域代表からの挨拶と領域の方向性についての紹介が行われた。前身の“生合成マシナリー（及川代表）”での結果を踏まえ、本領域では「遺伝子情報を読み解く」から「設計図を書く」方向に格段の発展を目指すことが示された。続いて、“生合成マシナリー”で代表を務められた及川先生（北大）、計画研究班員である梅野先生（千葉大）、ERATO代表を務められている浅野先生（富山県大）、日本の天然物化学を牽引する上村先生（名大名誉教授）にご講演頂いた。生合成経路をリデザインする上での異分野連携の重要性、人工生合成経路の最適化、新たな酵素・活性・分子を探索するためのアプローチ法、天然物の魅力などについて、最新の研究成果を交えながらお話いただいた。活発な質疑応答も行われ、新領域の発足にふさわしい、熱気あふれるシンポジウムとなった。

## シンポジウム発表題目

- ・阿部 郁朗  
(東京大学大学院薬学研究科)  
「領域代表挨拶」
- ・及川 英秋  
(北海道大学大学院理学研究院)  
「天然物生合成マシナリーから生合成リデザインへ：  
麹菌による驚異的異種発現」
- ・梅野 太輔  
(千葉大学大学院工学研究科)  
「人工生合成経路の進化デザイン」
- ・浅野 泰久  
(富山県立大学、ERATO浅野酵素活性分子プロジェクト研究総括)  
「酵素活性分子の探索」
- ・上村 大輔  
(神奈川大学特別招聘教授、名古屋大学名誉教授)  
「天然物の化学—魅力と展望」



## 第1回 生合成リデザイン若手シンポジウム(第12回生合成勉強会)

平成28年7月23日 東京大学大学院農学生命科学研究科

生合成勉強会は、生合成研究に携わる若手研究者が集まり所属学会の枠を超えて切磋琢磨する勉強会として2006年に発足した会である。10周年を迎えた今回は、新学術領域研究「生合成リデザイン」若手シンポジウムを兼ねて開催され、総勢71名が参加するシンポジウムとなった。本シンポジウムはセミナー形式をとり、発表11分・討論4分で計13題の口頭発表が行われた。また、オレゴン州立大学のTaifo Mahmud教授を迎えて基調講演も行われた。海外の研究者の参加があったことから、発表と討論のすべてが英語で行われたが、いずれの演題についても活発な議論が交わされた。将来の海外留学を目指す大学院生や国際的な活躍を期待される若手研究者にとっては、良い鍛錬の場となったと考えられる。さらに、研究室や学会の枠を超えた人的ネットワークの形成にも本会は一役買っており、大学院生を含む若手生合成研究者が切磋琢磨する会として機能している。



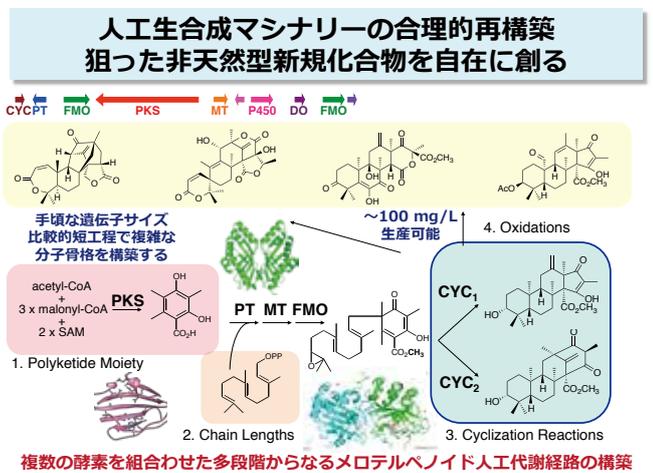
## A01-1 人工合成マシナリーの合理的再構築による次世代天然物化学

The Next Generation Natural Products Chemistry by Rational Reprogramming of Biosynthetic Machineries



教授 阿部 郁朗: Professor Ikuro ABE  
 東京大学大学院薬学系研究科 天然物化学教室  
 Laboratory of Natural Products Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo  
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~tennen/head.htm>

医薬資源として重要な天然物の基本骨格を構築する二次代謝酵素の中には、活性部位の微妙な構造の違いで基質特異性や反応様式が大きく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となっている。本研究では、ステロイドに匹敵する多様で重要な生物活性を有し、優れた医薬品シードとなる糸状菌由来メロテルペノイドの生合成などをとりあげる。既に我々は数種のメロテルペノイドの生合成マシナリーを世界に先駆けて解明し、麹菌を宿主とする物質生産系の構築に成功している。その生合成遺伝子クラスターは20-30 kb程度、比較的コンパクトで扱いが容易であり、基本骨格構築を担うポリケタイドやテルペン合成酵素などに加え、さらなる分子の構造多様性を創出する種々の修飾酵素をコードしている。比較的短工程で複雑な分子骨格を構築する点が特徴であり、これは多段階の劇的な骨格変換反応を触媒する多機能型酸化酵素の存在によるところが大きい。本研究では、人為的な機能制御と分子多様性創出の格好の材料ともいえる、これら特異な反応を触媒する酵素について、X線結晶構造解析などにより、触媒機構の立体構造基盤を確立、これに基づき酵素機能を合理的に改変、操作する。これらを組合わせた人工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。



## A01-2 試験管内人工合成系を活用した擬天然物合成生物学

In vitro synthetic biology for pseudo-natural products

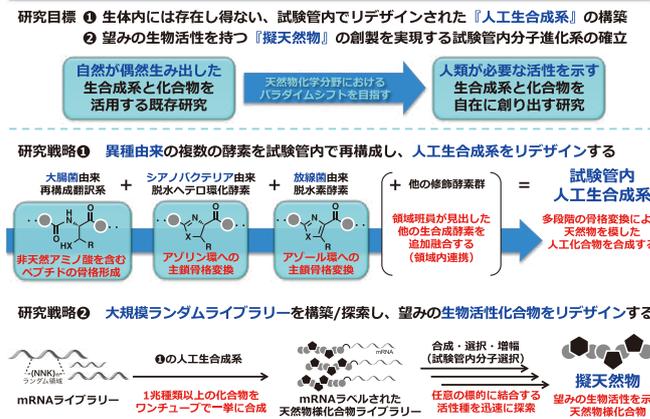


研究代表者 ▶ 教授 菅 裕明: Professor Hiroaki SUGA  
 東京大学大学院理学系研究科 化学専攻  
 Graduate School of Science, The University of Tokyo  
<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/bioorg/index.html>  
 研究分担者 ▶ 准教授 後藤 佑樹: Associate Professor Yuki GOTO  
 東京大学大学院理学系研究科 化学専攻  
 Graduate School of Science, The University of Tokyo  
<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/bioorg/member/Goto.html>  
 研究分担者 ▶ 教授 尾仲 宏康: Professor Hiroyasu ONAKA  
 東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻  
 Graduate School of Agricultural and Life Science, The University of Tokyo  
<http://microbial-potential.bt.a.u-tokyo.ac.jp>

本研究課題では、生体内には存在し得ない人工合成マシナリーをリデザインすること、さらにそのシステムを用いて任意の生物活性をもつ天然物様化合物を創製することにより、新機軸の生物活性分子開発に資する『擬天然物合成生物学』の基盤を確立する。具体的には、改変翻訳系と異種由来のペプチド修飾酵素を複数組み合わせることで、主鎖にアゾール環などの修飾骨格を有する天然物様ペプチドの試験管内リデザイン生合成系の創製を行う。さらに、この系を用いて、大規模な多様性(一兆種類以上)をもつ擬天然物のランダム配列ライブラリーを構築し、当該ライブラリーから新規生物活性擬天然物の探索系を構築することで医療に資する化合物の発見も視野に入れた研究を進める。

## A01班: 試験管内人工合成系を活用した擬天然物合成生物学

代表: 菅裕明(東大院理) 分担: 後藤佑樹(東大院理)・尾仲宏康(東大院農)



# A01 天然にないものをつくる

## A01-3

### 膜透過性・水溶性の一挙改善を志向した新規機能性低分子の生合成リデザイン

Biosynthetic Redesign of Bioactive Small Compounds for Simultaneous Enhancement of Cell Membrane Permeability and Hydrophilicity



教授 濱野 吉十: Professor Yoshimitsu HAMANO  
福井県立大学生物資源学部  
Faculty of Bioscience, Fukui Prefectural University  
<http://www.s.fpu.ac.jp/hamano/>

病原菌やガン細胞における薬剤排出機能の亢進は、治療薬剤への耐性につながる。薬剤の生体膜透過性を向上できれば、この耐性機構を回避でき、生理活性の増強も期待できる。生体膜透過性改善の一般的な戦略は薬剤の疎水化であるが、その反面生じる水溶性の低下は予期しない副作用の出現や製剤調製の複雑化など新たな問題を生む。一方、生体膜透過性ペプチドは高極性でありながら高い生体膜透過性も併せ持つことが知られている。そこで、研究領域内「A01天然にないものをつくる」の計画研究として、「生体膜透過性・水溶性に問題がある既存薬剤」および「微生物未利用遺伝子の掘り起こし(ゲノムマイニング)で創出する新規機能性低分子」を生体膜透過性・超水溶性ペプチド(SHMPP)で修飾し、これら低分子化合物の生体膜透過性と水溶性を一挙に改善させることを目的とする。本研究は、ゲノムマイニングと生合成研究による新規機能性低分子化合物の創製だけに留まらない実医薬品開発を目的とした低分子化合物の多様性創出であり、SHMPP合成酵素の特異な反応を利用することを特徴とする。

#### 膜透過性・水溶性の一挙改善を志向した新規機能性低分子の生合成リデザイン

##### 研究体制

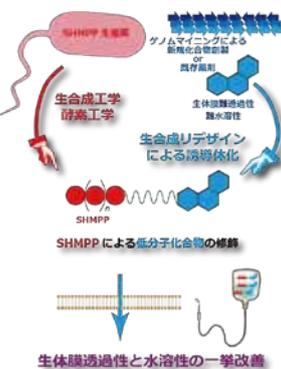
- 研究代表者: 濱野吉十 (福井県大 教授)
- 研究分担者: 山中一也 (関西大 准教授)
- 連携研究者: 片野 肇 (福井県大 教授)

##### 研究目的

- 生体膜透過性と水溶性に問題がある**既存の薬剤**
  - 微生物未利用遺伝子の掘り起こし(ゲノムマイニング)で創出する**新規機能性低分子**
- これら低分子化合物を生体膜透過性・超親水性ペプチド(SHMPP)で修飾(生合成リデザイン)することで**生体膜透過性と水溶性を一挙に改善**させる。

##### 本研究の特徴・独創性

- SHMPP合成酵素の特異な反応を利用(生合成工学・酵素工学)。
- ゲノムマイニングと生合成研究による新規機能性低分子化合物の創製だけに留まらない、実医薬品開発を目的としたSHMPP誘導体化。
- 生体膜透過性と水溶性の相反する特徴を一挙に解決する新創薬技術。



## A01-4

### ポリケタイド関連化合物の生合成系リデザインによる新規生体機能分子の創製

Reprogramming Biosynthetic Machineries for the Development of Novel Biologically Active Polyketides



准教授 南 篤志: Associate Professor Atsushi MINAMI  
北海道大学大学院理学研究院化学部門  
Division of Chemistry, Graduate School of Science, Hokkaido University  
<http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~yuhan/>

糸状菌は、抗腫瘍活性や抗コレステロール活性など有用な生物活性を示すポリケタイド系天然物の主要な供給源の一つである。本化合物群は、①ポリケタイド合成酵素(PKS)及びPKSと非リボソーム合成酵素(NRPS)とのハイブリッド(PKS-NRPS)によるポリケタイド鎖(PK)の構築、②修飾酵素によるPKの官能基化・構造複雑化を受けることでその構造多様性が創出されている。本研究課題では、ポリケタイド系天然物の生合成マシナリーを合理的にリデザインして自然界にはみられない意外な骨格をもつ潜在的生物活性ポリケタイドを創製し、本領域の推進に貢献することを目的とする。具体的には、①数ある天然物生合成酵素の機能解析の中でも最難関の課題の一つとして位置づけられている骨格構築酵素PKS(-NRPS)の反応制御機構の解明とそれに基づく自在な機能制御、②修飾酵素の精密機能解析とポリケタイド鎖の構造多様化、③汎用宿主を利用した生合成システムの人為的再構築による複雑骨格多官能性分子の酵素合成の実現に取り組む。

#### ポリケタイド関連化合物の生合成系リデザインによる新規生体機能分子の創製



## A02-1

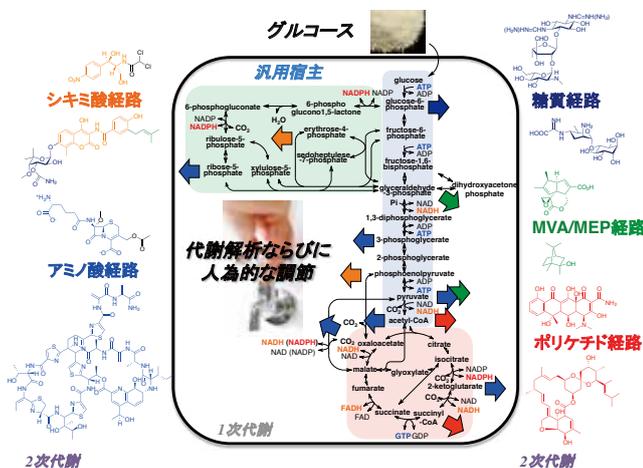
### モデル宿主を用いた有用物質生成過程の包括的な解析

Comprehensive metabolic analysis in the secondary metabolite production of an engineered versatile *Streptomyces* host



教授 池田 治生: Professor Haruo IKEDA  
北里大学・大学院感染制御科学府  
Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University  
<http://avermitilis.ls.kitasato-u.ac.jp>

微生物2次代謝産物は抗生物質を含む生物活性物質など天然医薬品として有用な化合物である。特に放線菌は多様な2次代謝産物を生成するだけでなく、それを工業的なレベルで生産させることのできる代謝能を有している。これまで2次代謝産物の生成過程における生合成および制御に関しては個々の生産菌での解析に留まっていた。また、ゲノム解析からおおよそ70%以上の生合成遺伝子(群)は休眠状態であることが明らかとなっている。個々の2次代謝産物の生成過程の代謝の比較解析や休眠状態の遺伝子群の解析のため、我々は工業生産に利用された放線菌から異種遺伝子群の発現のためのモデル宿主を構築してきた。さらにこのモデル宿主では多くの異種生合成遺伝子群が効率良く発現することや休眠状態の遺伝子群を覚醒させ物質生産を達成できることを明らかにしてきた。この様なモデル宿主は前駆体が全く異なる2次代謝産物の生成過程の比較解析に最も有効であり、物質生産を工業的なレベルで達成できる機構を探ることも期待できる。前駆体の全く異なる複数の2次代謝産物生合成遺伝子群を設定し、生合成遺伝子群の発現解析と同時にそれぞれの前駆体を生成する1次代謝の解析を行う。また、代謝フラックスを意図的に変化させることによる物質生産への効果を検討するべくモデル宿主の代謝改変さらには本来モデル宿主には持ち合わせていない代謝系の導入を検討する。



## A02-2

### 難培養微生物を起源とする希少医薬品資源の量産

Heterologous production of bioactive metabolites derived from uncultured bacteria

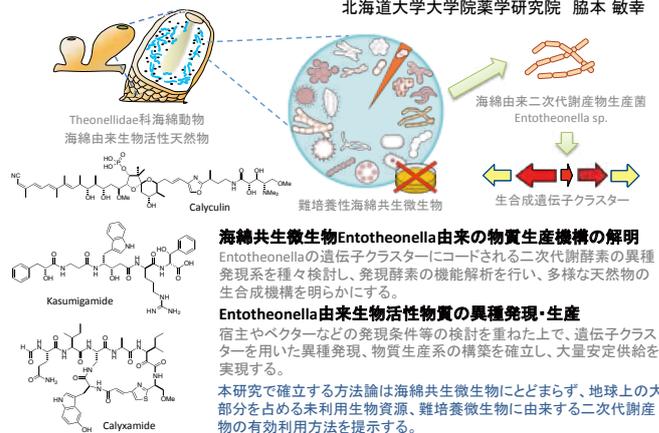


教授 脇本 敏幸: Professor Toshiyuki WAKIMOTO  
北海道大学大学院薬学研究院 天然物化学研究室  
Laboratory of Natural Products Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University  
<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/tennen/index.html>

微生物を起源とする天然物の多くは特異な生物活性を有し、今日の医薬品開発や生化学研究において多大な貢献をもたらしてきた。一方で、地球上に生息する微生物のうち99%以上は現在の技術では培養困難であることが近年示され、これらの難培養微生物は培養に依存した従来の方法では利用困難な現状にある。この莫大な未利用生物資源を有効活用するためには、入手可能な遺伝子資源を基盤とする手法の開発が不可欠である。そこで、本研究では医薬品や生化学試薬の開発において重要な稀少生物資源である海綿動物に着目した。海綿動物に由来する多様な医薬品資源の多くは、難培養性海綿共生微生物によって生産されている。そこで、海綿共生微生物がコードする生合成遺伝子を利用した2次代謝産物の異種生産、大量安定供給法の確立を実現する。本研究で確立する方法論は、海綿動物に由来する生物活性物質の医薬品開発において重要な寄与を果たすとともに、地球上の大部分を占める未利用生物資源である難培養微生物に由来する2次代謝産物の有効利用方法を提示する。

### 難培養微生物を起源とする希少医薬品資源の量産

北海道大学大学院薬学研究院 脇本 敏幸



**海綿共生微生物Entotheonella由来の物質生産機構の解明**  
Entotheonellaの遺伝子クラスターにコードされる2次代謝酵素の異種発現系を種々検討し、発現酵素の機能解析を行い、多様な天然物の生合成機構を明らかにする。

**Entotheonella由来生物活性物質の異種発現・生産**

宿主やベクターなどの発現条件等の検討を重ねた上で、遺伝子クラスターを用いた異種発現、物質生産系の構築を確立し、大量安定供給を実現する。

本研究で確立する方法論は海綿共生微生物にとどまらず、地球上の大部分を占める未利用生物資源、難培養微生物に由来する2次代謝産物の有効利用方法を提示する。

## A02 稀少なものを大量につくる

### A02-3

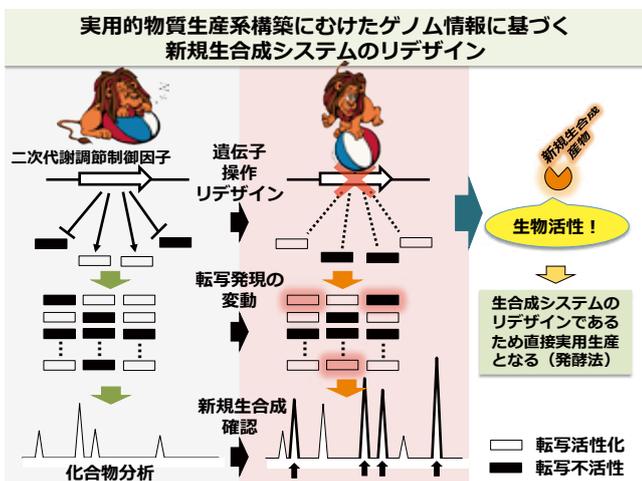
#### 実用的物質生産系構築にむけたゲノム情報に基づく新規生成システムのリデザイン

Genetic Indoctrination of Microorganism for Innovative Drug Discovery



教授 渡辺 賢二: Professor Kenji WATANABE  
 静岡県立大学 薬学部  
 Department of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka  
<http://sweb.u-shizuoka-ken.ac.jp/~kenji55-lab/>

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。近年では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。そこで明らかとなったことは、糸状菌などのゲノムにコードされた天然物合成遺伝子クラスターを「天然物の設計図」と捉えた場合、これらの設計図が忠実に化学構造に反映されていない、あるいは設計図が転写制御によって転写されず、化合物をしばしば生成していないことが示唆された。本研究課題では、糸状菌を主な対象とし分子遺伝学的手法によって、休眠型の二次代謝産物合成遺伝子の (1) プロモーターを強制発現可能なプロモーターに置換することで転写活性を上昇させる、(2) 転写因子を活性化させる、(3) クロマチン構造をゆるめ開いた状態のユークロマチン構造へ導き転写活性を上昇させることで、染色体上にコードされた天然物合成能を全て発揮させ、これまでに無い化学構造を持った分子を獲得することを試みる。我々はこれまでに、休眠型合成遺伝子の人為的な活性化によって幾つかの天然物の生産に成功してきた経験を生かし、今回は1種類の糸状菌からこういった休眠型合成遺伝子を網羅的に活性化し、これら分子の集合体を構築する。さらに、個々の遺伝子の強制発現とノックアウトによる機能欠損を組み合わせることで、新規分子の生成リデザインに挑戦する。



### A02-4

#### 二次代謝経路の一次代謝化技術による稀少機能分子の効率的生产系の構築

Evolutionary engineering of robustness of the synthetic natural product pathways



准教授 梅野 太輔: Associate Professor Daisuke UMENO  
 千葉大学大学院工学研究科 共生応用化学専攻  
 Department of Applied Chemistry and Biotechnology, Chiba University  
<http://chem.tf.chiba-u.jp/~umeno/>  
<http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb02/index.html>

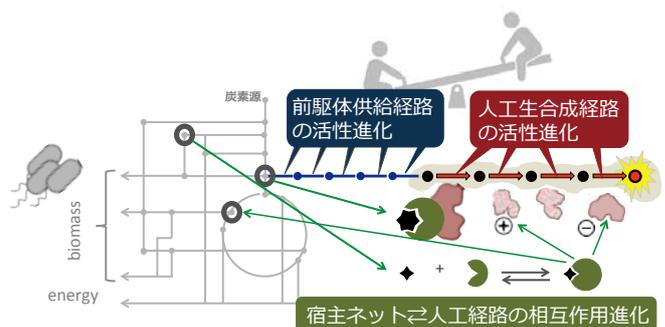
人工生成経路の導入は、宿主細胞に常在する代謝ネットワークと少なからぬ相互干渉を生じる。本研究は、これを避けるのではなく、入植者(人工経路)と先住民(宿主の代謝ネットワーク)とのよき関係を模索する「融和主義的」生合成リデザイン学を目指し、以下2つの研究項目を実施する。

**内在経路に競り勝つ生合成リデザイン:** 一般に、天然物の生合成酵素は活性が非常に低い。本研究では、内在酵素に競り勝ち、十分な前駆体を人工経路に引き込める酵素を開発するとともに、多世代にわたる前駆体供給経路との「共進化」を実施し、真に高効率なテルペノイドの細胞生産系を確立する。

**宿主との対話機能を与える生合成リデザイン:** 一次代謝経路は、ひとつひとつの酵素ステップが精密かつ多重な制御を受けている。そしてその制御プログラムの秀逸さこそが、高出力な生合成経路の安定な保有・運転を可能としている。本研究では、さまざまな代謝分子に対する複数のセンサの制御下に生合成経路をおくと同時に、生合成の起動と連動させて細胞生理にはたらきかける遺伝子機能をコンビナトリアル発現させる。細胞⇄生合成経路の多様な相互制御様式を生み出し、力価の高い人工生成経路の安定運転を可能とするものを探索する。

#### 二次代謝経路の一次代謝化技術による稀少機能分子の高効率生産系の構築

千葉大学・梅野太輔



## A03-1

### 非天然型天然物の生合成リデザインを指向する微生物二次代謝生成系の精密機能解析

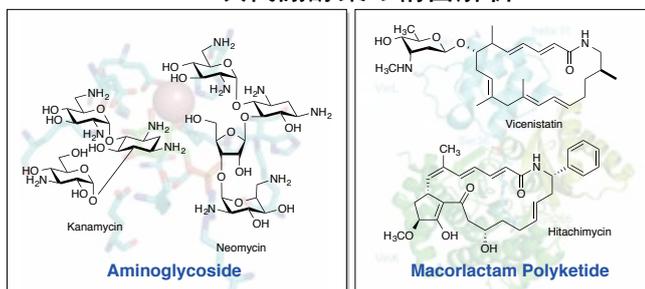
Mechanistic Enzymology of Biosynthetic Enzymes toward Metabolic Redesign for Unnatural Natural Products



教授 江口 正: Professor Tadashi EGUCHI  
東京工業大学理学院化学系  
Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology  
<http://www.chem.titech.ac.jp/~eguchi/>  
<http://www.chemistry.titech.ac.jp/~eguchi/>

本研究では、特徴ある化学構造と有用な生理活性を持つアミノグリコシド系抗生物質およびポリケチド系抗生物質を中心とした微生物二次代謝産物の生合成系に焦点を絞り、それらの生合成系を遺伝子・酵素・反応レベルで精密に機能を解析する。これらの抗生物質は可変部分と共通部分を有しており、構造の多様性を遺伝子・酵素・反応の視点から精密機能解析し、リデザインする格好の対象である。二次代謝に関わる酵素群は、進化学的に必ずしも最適化されておらず、人為的かつ積極的なリデザインによる改変・機能向上の可能性が大きい。これは非天然型化合物の合理的生合成リデザインを行えることを意味している。この視点に立ち本研究では、微生物二次代謝産物の特徴的な生合成酵素群を中心にして、その触媒する反応情報と反応機構の情報、立体構造情報、基質認識と反応速度論の情報、二次代謝系に占める位置、塩基配列およびゲノム中での構成様式を含む遺伝子情報等々を系統的に解明集積して、それぞれの酵素遺伝子を改変するとともに関連遺伝子の挿入、破壊等を含む生合成リデザインを進めて、非天然型天然物の生合成リデザインへと展開することを目指す。

### 二次代謝酵素の精密解析

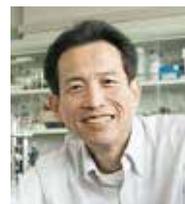


### 非天然型天然物の生合成リデザイン

## A03-2

### 高機能性生体分子の創成をめざした生合成マシナリーの基盤解明

Comprehension of biosynthetic machinery for development of high-functional biomolecules



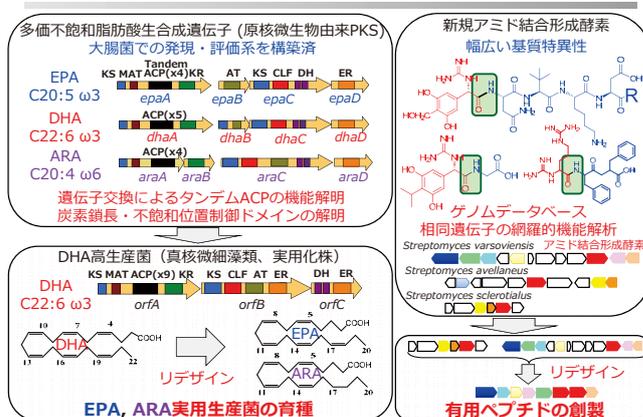
教授 大利 徹: Professor Tohru DAIRI  
北海道大学大学院工学研究院 応用化学部門 応用生物化学研究室  
Applied Biochemistry Lab., Division of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Hokkaido University  
[http://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCLab\\_jp/](http://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCLab_jp/)

ゲノム解析技術の進展と個々の天然物生合成マシナリーの解析により、ゲノム情報から生合成される化合物の基本骨格をある程度予測できるようになった。しかし、未解明な点も多いことから更なる解析を行う。

(1) ポリケチド生合成に関与するiterative 型酵素 (PKS) はモジュールが繰返し使用されるため、ゲノム情報から生成物の構造を推定するのは困難である。ある種の藻類・微生物は、鎖長と不飽和度が異なる多価不飽和脂肪酸 (PUFA) を通常の脂肪酸生合成酵素では無くiterative PKSで生合成する。これらは互いに極めて類似した構造を持つことから精密機能解析を行い、鎖長や不飽和度を制御可能な酵素をリデザインし、天然資源に乏しいEPAやドコサペンタエン酸 (DPA) など有用脂肪酸の大量生産基盤技術を確認する。

(2) 最近見出したATP-graspモチーフを持つ新規アミド結合形成酵素は極めて幅広い基質特異性を有する。本酵素の相同遺伝子は多種多様な微生物に分布していることから、網羅的な精密機能解析により本酵素群が触媒する反応の基盤を確認し、微量で希少な有用 (非) 天然ペプチドの大量生産系を構築する。

### 高機能性生体分子の創成をめざした生合成マシナリーの基盤解明



## A03-3

### 複雑骨格を創成する革新的生合成マシナリーの開拓と精密機能解析

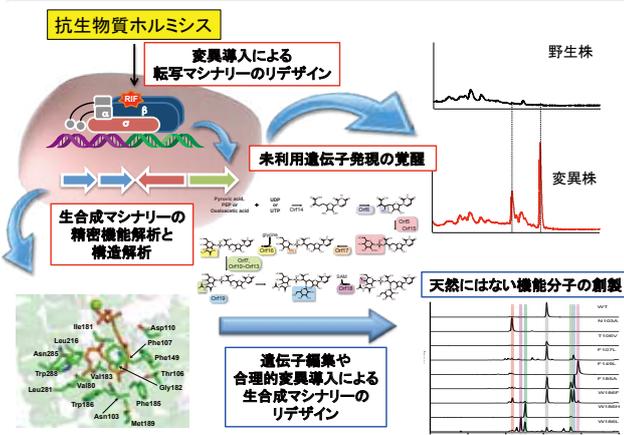
Innovation of biosynthetic machineries for natural products



准教授 葛山 智久: Associate Professor Tomohisa KUZUYAMA  
 東京大学生物生産工学研究センター  
 Biotechnology Research Center, The University of Tokyo  
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/biotec-res-ctr/saiboukinou/index-e.html>

近年、従来法による細菌や真菌からの新奇生物活性物質の発掘が難しくなる中、休眠遺伝子の覚醒は新奇生合成マシナリーを開拓するための革新的な技術として注目を浴びています。一方で、微生物ゲノムには、通常条件では発現していない生物活性物質の生合成遺伝子クラスター(未利用遺伝子クラスター)が多く存在することも分かってきました。本研究課題では、「抗生物質ホルミス」を様々な放線菌に適用して未利用遺伝子クラスターを覚醒させることで、これまで人類が得ることができなかった新奇生合成マシナリーを開拓します。これらのマシナリーの中で特に、テルペンやポリケチド、核酸系化合物の生合成マシナリーの構造解析や生合成反応の精密な反応機構の解析を通して生合成ロジックを解明します。さらには、異種宿主での生合成マシナリーの再構築や遺伝子設計図の改変などを通して生物合成系をリデザインすることで、ゲノム編集技術なども取り入れながら天然にはない機能分子の創出を目指します。また、多様で複雑な環状構造を一気に構築する鍵反応を触媒する新奇テルペン環化酵素を開拓し、さらには、リデザインすることで狙ったものを正確に作ることも視野に入れています。

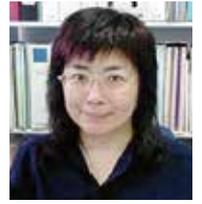
A03-3: 複雑骨格を創成する革新的生合成マシナリーの開拓と精密機能解析



## A03-4

### 植物二次代謝経路のゲノム進化に学ぶ生合成デザイン

Designed biosynthesis based on knowledge from the evolution of plant specialized metabolisms



准教授 山崎 真巳: Associate Professor Mami YAMAZAKI  
 千葉大学大学院薬学研究院 遺伝子資源応用研究室  
 Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University  
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/idenshi/index.html>

本研究では、有用生物活性物質生産に適した植物の‘超高性能生合成マシナリー’の分子基盤を合理的な生合成リデザインに応用展開する。具体的には、抗がん性アルカロイドのカンプトテシンならびに糖尿病薬およびアルツハイマー病治療薬などの創薬シードとして有望なキノリチジンアルカロイドの生合成に焦点を絞り、種横断型あるいは物質代謝の異なる細胞間での比較トランスクリプトーム解析と比較メタボローム解析を行い、これらのトランスオミクス解析ならびにインフォマティクスによる触媒反応の予想と候補遺伝子の絞り込みを行い生合成経路に関与する遺伝子群とそのゲノム進化を明らかにする。このようにして明らかにされる植物に特徴的な複雑な細胞内コンパートメンテーションや自己耐性機構、生合成酵素の多様性など、有用生物活性物質生産に適した‘超高性能生合成マシナリー’の分子基盤情報に基づいて生合成デザインを行い、ゲノム編集等により植物細胞あるいは微生物における生合成創成を展開する。

A03 マシナリーの構造と機能

### 植物二次代謝経路のゲノム進化に学ぶ生合成デザイン

千葉大学大学院薬学研究院 山崎真巳

