

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)」

生合成リデザイン

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

NEWS LETTER

No.7
November 2019

CONTENTS

- P. 1 公募研究の内容紹介
- P. 9 第六回公開シンポジウム
- P. 9 第三回若手シンポジウム
- P. 9 領域シンポジウム・班会議のお知らせ

公募研究の内容紹介

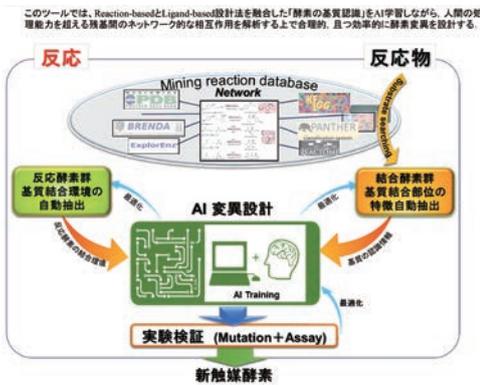
A01-1 非天然機能性分子生合成のための、新触媒酵素のAI設計・創製ツールの開発

Development of novel enzyme design tool with AI for synthesizing non-nature functional molecules



教授 姚 閔 : Professor Yao Min
北海道大学大学院 先端生命科学研究所 X線構造生物学研究室
Laboratory of X-ray structural biology, Faculty of Advanced Life Science,
Hokkaido University
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6>

天然物質の生合成系を模倣し、関係する酵素を改変することによって産業利用や医薬品等に重要な役割を担う非天然型の機能性分子の生合成系を創成することは、生合成工学と合成生物学の重要なテーマである。本研究は非天然型フェニレフリンの生合成経路を構築する際に出会った問題から着想を得たものであり、その生合成経路の創成に応じる酵素改変の人工知能 (AI) 設計・創製ツールを開発する。本ツールは Reaction-based と Ligand-based 設計法を融合した「酵素の基質認識」を AI 学習しながら、人間の処理能力を超える残基間のネットワーク的な相互作用を解析する上で合理的、且つ効率的に酵素変異を設計する。これにより、候補酵素の反応触媒機能を維持しながら、新基質への適用性を加えるスマートな設計を実現する。成功すれば、触媒反応をそのまま利用しながら、多様な基質に適用できる新規酵素の開発が容易になり、変異体の試行錯誤実験量を軽減し、非天然型生合成系の合理的再構築のため、酵素改変が自由自在に可能になると期待される。



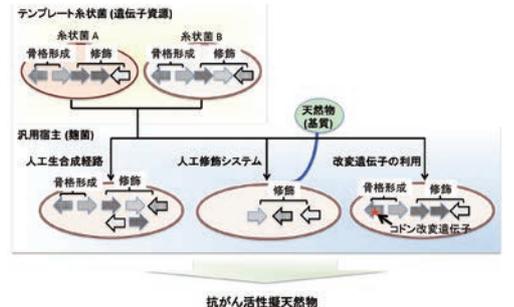
A01-2 糸状菌未開拓マクロライド生合成経路の再構築と再設計による新規抗生物質シーズの開拓

Production of anti-cancer active pseudo-natural products through artificial metabolic pathway built into *Aspergillus oryzae*



准教授 浅井 禎吾 : Associate Professor Teigo Asai
東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻生命環境科学系
Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences,
The University of Tokyo
http://bio.c.u-tokyo.ac.jp/lab_asai.html

本研究では、新たな医薬資源の開拓、特に抗がん剤シーズの開発を目的として、麹菌に任意の生合成遺伝子や改変遺伝子を導入することで、人工生合成経路や人工修飾システムを構築し、「天然にはない修飾様式」を持つ擬天然物の創生を実施する。特に、薬理活性を示す天然物の多くは、生合成後期の高い修飾レベルにある傾向を考慮して、天然より修飾段階の進んだ化合物群を、これまで蓄積された、もしくは本研究で明らかにする修飾酵素の知見 (特に基質と反応様式) に基づき合理的に設計する。抗がん活性を有する天然物である sesquicillin (糸状菌メロテノペノイド)、ursolic acid (植物トリテルペン) および ustiloxin B (糸状菌リボソームペプチド) に着想を得た人工生合成経路ならびに代謝経路を、汎用宿主である *Aspergillus oryzae* 内で構築することで擬天然物を創出する。本研究では、糸状菌ジテルペンビロン生合成系の全容解明と人工生合成経路による擬天然物の創生、糸状菌メロテノペノイド修飾酵素群を活用する植物トリテルペンの多段階微生物変換、新規糸状菌 RiPPs 経路の開拓とコドン改変による擬天然物の創生の3つのテーマに取り組む。



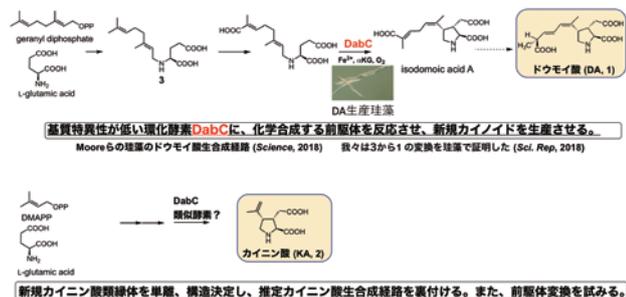
A01-3 ドウモイ酸とカイニン酸の生合成を利用した多様な新規カイノイドの生産

Production of various new kainoids using biosynthesis of domoic acid and kainic acid



教授 山下 まり : Professor Yotsu-Yamashita Mari
東北大学大学院農学研究所
Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University
<http://www.agri.tohoku.ac.jp/bukka/index-j.html>

ドウモイ酸 (domoic acid, DA) とカイニン酸 (kainic acid, KA) は、カイノイドと呼ばれる、イオンチャネル型グルタミン酸受容体のカイニン酸タイプの強力なアゴニストとして重要な薬理試薬である。DA は紅藻と珪藻、KA は紅藻で生産される。我々は DA を含有する紅藻ハナナガから開環型を含めた6種の推定生合成中間体を単離、構造決定し、DA 生産珪藻を用いた安定同位体ラベル体の取り込み実験により、その中の1種の開環型化合物が DA の前駆体であることを証明した。一方、最近 Moore らは、有毒珪藻より DA 生合成遺伝子クラスターを報告した。本研究では、まず最近発見したカイニン酸関連化合物4種の単離と構造決定を行い、KA が DA 類似機構で生合成されるかどうかを考察する。次に、有毒珪藻の DA 生合成における環化酵素 DabC を大腸菌で発現し、化学合成で調製する開環型前駆体を基質として反応し、新規 DA 類似体の生産を目指す。また、合成前駆体を DA 生産珪藻の培地へ添加する方法でも新規 DA 類似体の生産を試みる。さらに、KA を生産する紅藻を用いて、KA についても DA と類似の手法で新規 KA 類似体の生産を目指す。



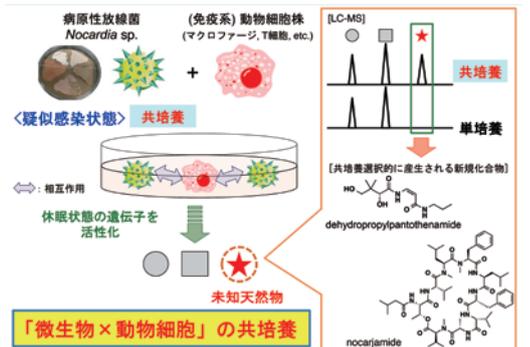
A01-4 放線菌と動物細胞の共培養による未知天然物創製技術の開拓

Coculture of actinomycetes with animal cells to produce new natural products



教授 石橋 正己 : Professor Ishibashi Masami
千葉大学 大学院薬学研究院 活性構造化学研究室
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/kassei/>

放線菌の一種である *Nocardia* 属は日和見感染症の原因となるグラム陽性細菌である。本属に関する二次代謝産物の研究は *Streptomyces* 属に比べ少ない。本研究では本属由来の独特な化合物 (天然物) を見出すことを目的とする。とくに本属放線菌と動物細胞との「共培養」により新たな未知天然物創製技術の開拓を目指す。*Nocardia* 属放線菌は人体に感染するとマクロファージなどの免疫細胞による攻撃を受ける。これまでに *Nocardia* 属由来の二次代謝産物が免疫細胞に影響を与えることが報告されている。これは本属が自己生存本能の活性化により休眠状態の遺伝子を活性化させ、免疫機能を調節する二次代謝産物を産生している可能性も考えられる。このことから、本属放線菌と (免疫系) 動物細胞株を共培養することで、休眠中の遺伝子の発現を活性化し新たな二次代謝産物を産生させることができると期待される。そこで本研究では *Nocardia* 属放線菌と動物細胞株との共培養という新たな手法により二次代謝産物の探索を行う。これまでに「微生物 x 動物細胞」の共培養に関する他の研究例は見当たらず、本研究グループ独自の手法と考えられる。



A01-5

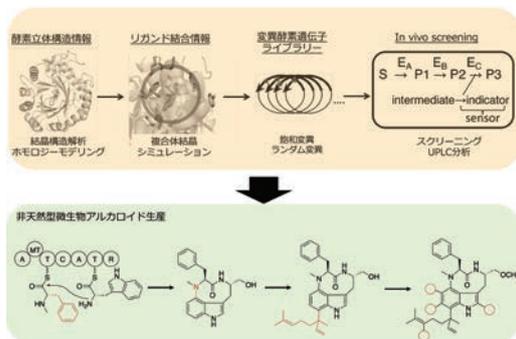
酵素機能改変による新規活性アルカロイド生産系の構築

The production of bioactive microbial alkaloids through enzyme engineering



准教授 浅川 孝義 : Associate Professor Awakawa Takayoshi
 東京大学大学院薬学系研究科
 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
<http://www.fu-tokyo.ac.jp/~tennen/head.htm>

医薬品リード化合物取得のために酵素を用いた物質生産の手法は興味深い。本計画では、生合成酵素の基質特異性、反応性をハイスループットに改変し、物質生産へと繋げる酵素改変の新手法の開発に取り組む。特に微生物由来二次代謝産物合成酵素に注目し、その構造解析によって、基質認識、反応性に重要なアミノ酸を見出し、基質認識が変わった有用酵素を見出す。物質生産に耐えうる触媒回転数の大きい変異酵素を取得しようとする場合、部位特異的変異に加えて広い領域をランダムに変異させた酵素を作る必要がある。そこで、本計画では、大腸菌の中にて変異酵素遺伝子ライブラリーを発見し、生じた代謝変化を簡便、迅速に検出することで、非天然型の基質を受け入れる変異酵素のスクリーニングを行い、「改変酵素を用いた高収量非天然型化合物生産系構築の方法論の確立」を試みる。特に、インドールアルカロイド、デブシペプチド、スルホンアミドアルカロイドの微生物由来アルカロイド化合物群に注目して研究を行う。



A01-7

非天然型基質群の設計・酵素変換による多環式アルカロイド群の迅速合成

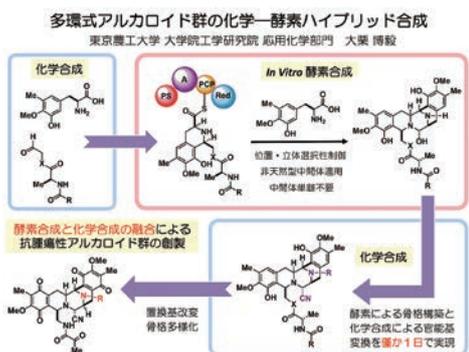
Chemo-enzymatic synthesis of multicyclic alkaloids



教授 大栗 博毅 : Professor Hiroki Oguri
 東京農工大学大学院 工学研究科 応用化学部門
 Division of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology
http://www.tuat.ac.jp/~h_oguri/

サフラマイシンやエクテナサイジンは、テトラヒドロイソキノリン (THIQ) が複数連結した複雑な五環性骨格を持つ。抗腫瘍性抗生物質として注目され、エクテナサイジンは臨床応用されている。本研究では非天然型の基質群を設計・合成し、THIQアルカロイドやそのアナログを化学-酵素ハイブリッド合成する。

半合成を除外すると、生合成と化学合成を融合したプロセスは少ない。リパーゼによる加水分解/アシル化やP450による酸化等、酵素で官能基を変換するプロセスにはほぼ限定されていた。これに対し本研究では、*In Vitro*酵素合成と化学合成を合理的に融合させて、多環式のアルカロイド骨格を迅速かつ効率的に構築するハイブリッドプロセスを実現する。シンプルな基質群から中間体を分離せずに、複雑な骨格を迅速構築 (<1日) できる酵素変換の長所と基質/中間体の構造や反応性を合理的に設計・最適化できる有機合成化学の利点を相乗的に活かすアプローチを実現する。これにより、複雑な生理活性分子群を人工的に創出する次世代の創薬基盤技術を開発する。本学術領域研究では、合成化学者が生合成システムを有効活用していくための基盤整備に貢献する。



A01-6

理論計算を基盤とした生合成経路の探索と生合成リデザインへの挑戦

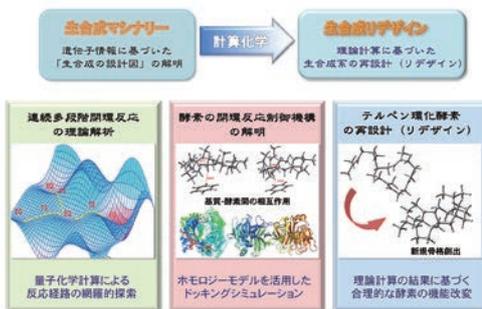
A challenge for comprehensive search and "re-design" the biosynthetic pathways based on theoretical calculation



教授 内山 真伸 : Professor Masanobu Uchiyama
 東京大学大学院 薬学系研究科
 Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
<http://www.fu-tokyo.ac.jp/~kisoyuki/>

多種多様な構造を持つテルペノイドは、テルペン環化酵素により基本骨格構築がなされており、その閉環反応機構の解明は分子多様性解明の鍵となる。しかしながら、酵素内部での複雑な連続多段階反応のため、中間体の単離や反応機構の全容解明は実験科学のみでは困難である。計算化学は実則困難な化学現象を解明できるポテンシャルを秘めている。本研究では、異なる数種のテルペノイドの環化反応の理論解析を通して構造多様性創出の原理 (反応経路、選択性発現機構など) を明らかにし、実験化学者との共同研究を通じて遷移状態制御により新規セスタルペン骨格構築への発展をはかる。計算化学の「予言性」を基軸とした生合成酵素の再設計 (リデザイン) を行うことで、創薬リードとしても重要な新規複雑骨格の創出とその理論的手法構築を目指す。さらに、セスタルペンのみならず、種々の天然物の基本骨格合成酵素へと応用し、酵素触媒機能の合理的な改変にも取り組む。

理論計算を基盤とした生合成経路の探索と生合成リデザインへの挑戦



A01-8

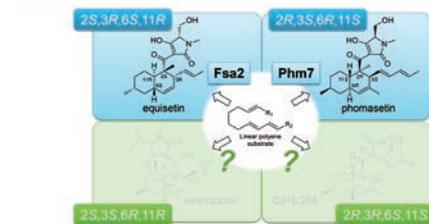
環化付加反応を触媒する酵素と基質のリデザインによる非天然型機能性分子の創製

Creation of bioactive molecules with unnatural configurations by redesigning enzymes and substrates of [4+2] cycloaddition



研究員 加藤 直樹 : Research Scientist Kato Naoki
 理化学研究所環境資源科学研究センター
 RIKEN Center for Sustainable Resource Science
<http://www.npbtr.riken.jp/>
<http://www.npbtr.riken.jp/index-e.html>

不斉中心に富んだ複雑な骨格は天然物の最たる特徴であり、その立体配置は生物活性と密接に関連している。天然物の生合成経路における不斉中心の立体制御メカニズムを解明し、自在に操ることが出来れば、非天然型骨格を有する新規機能性分子の創製が可能となる。本研究課題では、立体選択的[4+2]環化付加反応を触媒するデカリン合成酵素Fsa2とそのホモログが関与する生合成経路を対象に、4種類の立体配置の各々に対応するデカリン合成酵素のX線結晶構造解析を行うことで機能と構造の相関を明らかにし、計算化学に基づく直鎖状ポリエン基質の設計とPKS-NRPSハイブリッド酵素の改変による非天然型基質の供給、さらには、立体選択的デカリン合成酵素との組み合わせによる改変生合成経路の再構築を行うことで、非天然型骨格を有する新規デカリン誘導体創製を目指す。これにより、「すべての不斉点を制御し、狙った立体配置のデカリン化合物を生合成的に作り分ける」の実現に挑戦する。



- (1) デカリン合成酵素のX線結晶構造解析
- (2) 直鎖状ポリエン基質の設計と生合成
- (3) 改変生合成経路による新規デカリン誘導体創製

すべての不斉点を制御し、狙った立体配置のデカリン化合物を生合成的に作り分ける

公募研究の内容紹介

A01-9 特異な化学構造をもつ海洋産リポペプチドの生合成機構解明に基づく人工誘導体生産

Studies on Biosynthesis and production of artificial analogs of Marine Lipopeptides with Unique Chemical Structure



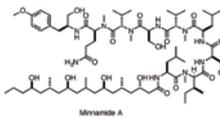
教授 末永 聖武：Professor Kiyotake Suenaga
慶應義塾大学 理工学部 化学科
Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University
<http://user.keio.ac.jp/~suenaga/>

海洋シアノバクテリアには、特有の修飾酵素をもつ生合成系が存在すると考えられているが、培養が困難なためにゲノム解析が難しく、生合成研究はあまり進んでいない。

申請者は、ユニークな化学構造の脂肪鎖をもつリポペプチド、ミンナミド類を沖縄県水納島で採集した海洋シアノバクテリアから発見した。本研究では、ミンナミド類の立体構造を解明するとともに、ミンナミド類を産生する海洋シアノバクテリアから生合成遺伝子クラスターを探索し、ミンナミド類の生合成機構を明らかにする。ミンナミド類の脂肪鎖は、特有の繰り返し構造をもつことから反復型PKSが関与していると考えられる。繰り返し数の決定要素などを明らかにし、さらに、放線菌などへの異種発現によるミンナミド類の発酵生産、反復型PKSの機能解明を通じて、脂肪鎖の長さが異なる非天然型ミンナミド類の生産を目指す。

ミンナミドAは、新しい型の細胞死を誘導している可能性が高く、その活性には脂肪鎖の長さが重要であると考えられる。新たに創生した非天然型ミンナミド類を用いて、新しい型の細胞死の誘導機構の解明のための研究用試薬として活用する。

特異な化学構造をもつ海洋産リポペプチドの生合成機構解明に基づく人工誘導体生産
慶應義塾大学理工学部 末永聖武



- ・ミンナミドAの立体化学決定(有機合成化学的手法)
- ・ミンナミド類の生合成遺伝子クラスターの単離
- ・脂肪鎖部の繰り返し構造の生合成機構解明
- ・異種発現によるミンナミド類の発酵生産および非天然型人工誘導体の生産

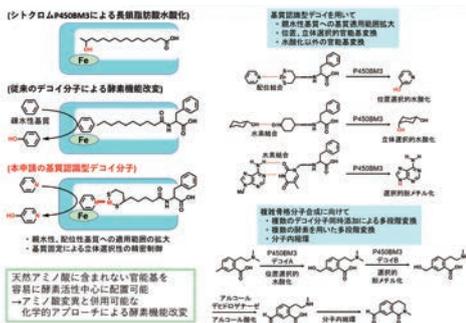
A01-11 合成分子による酵素の機能改変に基づく化学的生合成リデザイン

Chemical redesign of biosynthetic system based on functional alteration of enzymes by synthetic molecules



助教 有安 真也：Assistant Professor Ariyasu Shinya
名古屋大学 理学研究科
Graduate School of Science, Nagoya University
<http://bioinorg.chem.nagoya-u.ac.jp/>

複雑骨格機能分子を生合成させるためには、酵素が持つ高い反応性、立体選択性を最大限に利用する必要があるが、酵素の高い基質特異性が大きな制限となる。我々は、酵素の天然基質に類似した化合物により、酵素の基質特異性を変換する手法の開発を行っている。添加する化合物は擬似基質(デコイ分子)と呼び、酵素の活性発現に必要な構造変化を誘起するが、自身は反応しない性質を持つ。デコイ分子によって、酵素活性中心付近に人工的な反応空間を生み出し、非天然基質の酵素変換を可能とする。本研究課題では、本手法を進展させ、化学的アプローチによる生合成のリデザイン、および複雑骨格機能分子の生合成を目指す。従来のデコイ分子は疎水性構造を有し、疎水性基質にのみ適用可能であったが、デコイ分子先端に様々な官能基を導入することで、天然のアミノ酸にはない官能基を酵素の反応中心に自在に配置することが可能となる。これにより、複雑骨格機能分子の合成に必要な窒素や酸素、硫黄原子を含む親水性基質の立体選択的な化学変換が可能となる。本手法は生合成系のリデザインを化学的視点から展開することを目指すので、現在一般的なアミノ酸置換によるリデザインとの併用による精密化学変換を可能とする生合成系の開発を目指す。



A01-10 ポリケタイド閉環酵素とバイヤービリガー酵素の機能改変と新規化合物の創出

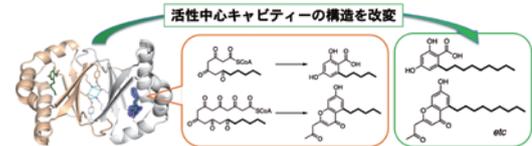
Engineering of polyketide cyclase and Baeyer-Villiger enzyme to generate new compounds



教授 森田 洋行：Professor Morita Hiroyuki
富山大学和漢医薬学総合研究所
Institute of Natural Medicine, University of Toyama
http://www.inm.u-toyama.ac.jp/jp/departments/02_napc.html

アサ由来オリベトール酸閉環酵素(OAC)は、植物Ⅲ型ポリケタイド合成酵素(PKS)が生産したポリケタイドCoAを基質とする現状唯一の植物ポリケタイド閉環酵素である。既に、我々は、ヘキサノイルCoAとマロニルCoAを基質としたキダチアロエ由来オクタケタイド合成酵素(OKS)の反応液中にOACを共存させると、新規アロエシアンログを生産すること等を明らかにした。一方、同時に、OACはヘキサノイルCoAよりもアシル基の炭素数が長い基質を用いることができないことが判明した。そこで、本研究では、OACの基質認識ポケットに変異を導入することで、OACの基質特異性の改変と新規化合物の創出を目指す。また、本研究では、触媒カテゴリー的にタイプの少ないバイヤービリガー反応を触媒する*Nodulisporium* sp.由来VidFのX線結晶構造解析と機能改変酵素の創出にも取り組む。さらに、これらと並行して、本領域研究者が見いだした新規生合成酵素のX線結晶構造解析も広く受け付け、その触媒機能の解明等に取り組むことで、本領域の発展に貢献することを目指す。

Cannabis sativa OACの機能改変



Nodulisporium sp. 由来VidFの機能改変



A01-12 立体構造を基盤にした生合成酵素の探索ならびに機能の解析と改変の新展開

Mining and functional improvement of enzymes based on the crystal structures of novel enzymes

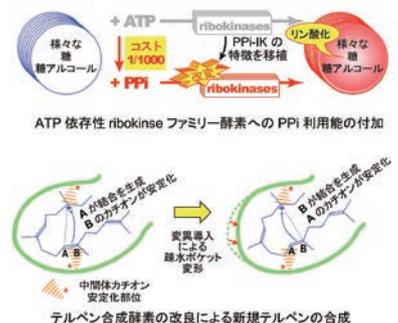


助教 藤橋 雅宏：Assistant Professor Masahiro Fujihashi
京都大学大学院 理学研究科 化学教室
Department of Chemistry, Graduate School of Science, Kyoto University
http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/kozo/miki_lab.html

本研究では二つの新規酵素の結晶構造を基にして、関連酵素のマイニングと、各酵素のテラーメード改良を目指す。

第一の対象酵素は無機ピロリン酸(PPI)をリン酸基供与体とする酵素PPI-IKである。一般的な糖リン酸化酵素のリン酸基供与体はATPであるが、PPI-IKはATPより遙かに安価なPPIを用いる。本研究ではPPI-IKのPPI利用機構を結晶構造等により明らかにする。解明した仕組みを基に、PPI認識モチーフを持つ新たな酵素を探索する。またPPI-IKと同ファミリーに属する様々なATP依存酵素にPPI認識モチーフを移植し、これらの酵素をPPI依存性に改変する。

第二の対象酵素は新型テルペン合成酵素BTSである。BTSは既知のテルペン合成酵素で保存されている活性残基モチーフ配列を持たない。また、既知酵素が基質としていないC25程度以上のプレニル二リン酸も基質とする。このBTSの反応触媒機構を結晶構造解析等で解明する。得た活性残基の情報に基づき、新しいテルペン合成酵素を探索する。見つかった多数の酵素の基質認識部位を改変し、報告例の少ないC25を超えるテルペン合成酵素を多数得ることを目指す。



A01-13

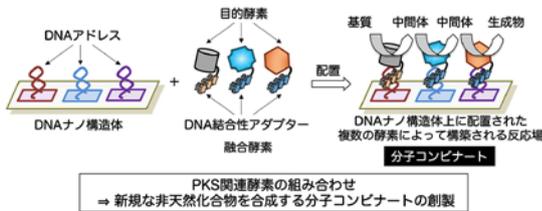
酵素間距離を制御する分子コンビナートを用いた非天然化合物合成システムの創製

Construction of Non-natural biosynthetic system in vitro



准教授 中田 栄司 : Associate Professor Eiji Nakata
 京都大学 エネルギー工学研究所
 Institute of Advanced Energy, Kyoto University
<http://www.iae.kyoto-u.ac.jp/material/index.html>

微生物が有する天然化合物の合成システムを模倣して、非天然骨格を有する有用な生理活性物質を合成的に生成するシステムを試験管内で構築します。そのために、我々が「分子コンビナート」として開発してきた試験管内での高効率な物質変換システムを応用します。「分子コンビナート」では、DNAナノ構造体を足場とし、その上に複数の酵素を空間的に制御して配置することができます。具体的には、任意の位置に酵素を配置するためのDNAアドレスを導入したDNAナノ構造体を調製します。また、そのDNAアドレスに対して高選択的に結合するアダプター (DNA結合性アダプター) と目的酵素の融合酵素を調製します。これにより、DNAナノ構造体上の任意の位置に複数種類の酵素を配置した「分子コンビナート」が創製できます。実際にこの方法を利用して、キシロース代謝に関わる2種類の酵素を配置した「分子コンビナート」を調製し、その空間配置を変化させることで代謝反応の効率を高めることに成功しています。本研究では、これらの知見を例えばPKS関連酵素に応用することで、単純に混ぜ合わせただけでは合成されないような非天然化合物を、試験管内で高効率に合成することができる「分子コンビナート」を創製することを目指します。



A01-15

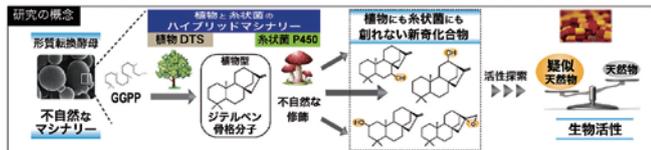
不自然なハイブリッドマシナリーがつくる新奇多彩なジテルペン

Development of artificial metabolic machineries for production of diterpenoids



准教授 一瀬 博文 : Associate Professor Ichinose Hirofumi
 九州大学大学院農学研究院
 Faculty of Agriculture, Kyushu University
<http://bm.wood.agr.kyushu-u.ac.jp>

糸状菌に由来するシクロムP450モノオキシゲナーゼ (P450) の潜在機能を探究し、植物型ジテルペノイドを例とするモノ創り新戦略を創発する。植物ジテルペノイドは防虫・抗菌活性に優れるほか、ヒトへの生物活性を示すものも多い。すなわち、該天然物は植物が巧みに生み出す機能分子であり、その多彩な構造に秘められた可能性は極めて大きい。生物の進化戦略を模倣し、多種多様な疑似天然物を創り出すことを可能にすれば、ユニークな生物活性化合物の発掘も加速する。本研究では、生物学的には不自然な合成マシナリーを築くことで新奇ジテルペノイドの合成に挑み、植物にも糸状菌にも創れない様々な疑似天然物を産出して有用化合物の発掘に挑む。具体的には、①植物ジテルペン合成酵素 (DTS) と糸状菌P450を非目的に組み合わせ、植物と糸状菌の「ハイブリッドマシナリー」を再現して「新奇多彩なジテルペノイド」を獲得し、②多種多様な疑似天然物に潜む生物活性を探索し、③有用ジテルペノイドを与えるP450に改良を加えて合成効率の向上に至る。



A01-14

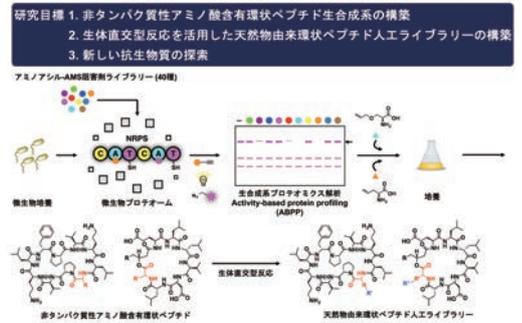
大環状ペプチド人工生成系を基盤とした生理活性中分子ライブラリーの構築

Construction of an artificial peptide library by a combination of non-ribosomal peptide biosynthesis and bioorthogonal chemistry



講師 石川 文洋 : Lecturer Ishikawa Fumihiko
 近畿大学薬学部
 Faculty of Pharmacy, Kindai University
<https://www.phar.kindai.ac.jp/orgchem/>

非リボソームペプチド合成酵素 (NRPS) は、アミノ酸を選別する adenylation (A) domain の基質特異性の高さから、様々な種類のペプチドを含む化合物ライブラリーの構築には適していないとされている。一因として、実験事実に基づいた A-domain の酵素化学的性質 (基質認識の厳密性と寛容性) の理解が乏しいことが挙げられる。また、NRPS は複数の酵素ドメインが繋がった超巨大タンパク質 (Mw: 300-1600 kDa) として存在している。このようなタンパク質を活性型として発現・精製することは、簡単なことではない。いかなるタンパク質であっても、本来の機能をもって自在に発現できる遺伝子発現系を構築することが理想であるが、実現するのはまだ難しい。我々は、A-domain 選択的ラベル化剤を活用し、内的に発現するすべての NRPS (A-domain) の基質特異性に関する情報を速やかに読み出す技術を確認した。さらに、基質特異性プロファイルを活用することで、非タンパク質性アミノ酸のペプチド系天然物への部位特異的導入に成功している。そこで、本研究では、非天然型環状ペプチド骨格の効率的な人工生成系を確認し、有機合成化学を組み合わせ、天然由来ペプチド系化合物の人工ライブラリーを構築することを目的とする。



A02-1

植物におけるタンパク質大量発現システムを用いた植物ホルモン大量生産系の確立

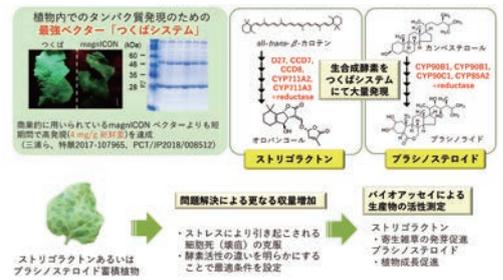
Production of phytohormones by using massive protein expression system in plants



教授 三浦 謙治 : Professor Miura Kenji
 筑波大学生命環境系 / つくば機能植物イノベーション研究センター
 Faculty of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba / Tsukuba-Plant Innovation Research Center (T-PIRC)
<https://sites.google.com/view/tsukubapmc>

寄生雑草の発芽に関わるストリゴラクトンや植物成長を促すブラシノステロイドは、植物ホルモンとして農業利用が期待されているが、化学合成では高価であるために実用的には利用されていない。我々は、これまでに植物細胞において一過的にタンパク質を大量発現させることができる「つくばシステム」の開発に成功した。このシステムを用いれば、4 mg/g植物体のタンパク質生産量を達成し、これは異種タンパク質発現システムである大腸菌や酵母とも遜色ない発現量であり、しかも色素体と呼ばれる植物特有のオルガネラを活用できるという利点がある。

本研究では、「つくばシステム」を用いて合成酵素を大量発現させることで、稀少であるブラシノステロイドおよびストリゴラクトンを大量に生産させることを目的とする。この際に、大量発現により植物体にストレスがかかり壞境が引き起こされることがあるため、壞境を克服する方法を見出して、生産量が増加できるように研究開発を行う。また、これらの植物ホルモンを植物に投与するバイオアッセイを行い、ブラシノステロイドによる成長促進やストリゴラクトンによる寄生雑草の発芽に寄与するかを明らかにする。



A02-2

ゲノム編集育種による麹菌における天然物大量生産プラットフォームの構築

Development of genome editing-based technology for rapid and multiple gene modification in heterologous production of secondary metabolites in *Aspergillus oryzae*



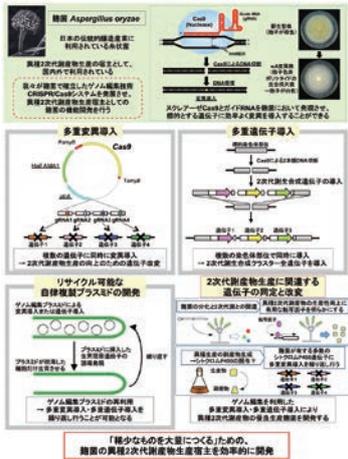
特任准教授 丸山 潤一: Associate Professor Jun-ichi Maruyama
 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 醸造微生物学(キッコーマン) 寄付講座 Donated Fund Laboratory of Brewing Microbiology (KIKKOMAN CORPORATION),
 Department of Biotechnology, The University of Tokyo
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/Brew-Microbio/>

麹菌は日本の伝統的な醸造産業のみならず、酵素や異種タンパク質の生産において世界的に利用されている産業的に有用な糸状菌である。さらには近年、異種2次代謝産物生産の宿主として国内外で使用されるようになってきている。研究代表者らは最近、麹菌において初めてCRISPR/Cas9システムによるゲノム編集技術を利用した変異導入技術を確立した。本研究では、このゲノム編集技術を発展させ、異種2次代謝産物生産宿主としての麹菌の機能開発を行う。

複数の遺伝子に対し同時に変異を導入することによる2次代謝産物生産向上のための遺伝子改変技術、ならびに複数の染色体部位に2次代謝産物合成クラスター全遺伝子を同時に導入する技術を開発する。また、リサイクル可能なゲノム編集用プラスミドを開発し、多重変異導入および多重遺伝子導入を繰り返し行うことができるようにする。

さらに、麹菌の分化と2次代謝との関連から、異種2次代謝産物の生産性向上に有用な転写因子を明らかにする。さらに、異種生産の副産物生成を抑えるため、麹菌が有する多数のシトクロムP450遺伝子について多重変異導入を繰り返し行い、異種2次代謝産物の優良生産宿主を取得する。

以上により、麹菌を用いた異種2次代謝産物生産の効率化や生産性向上を目標とする。



A02-3

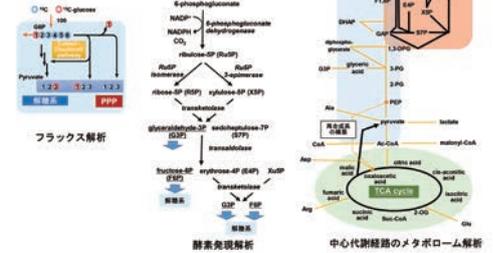
放線菌代謝ロジックに基づく有用物質生産基盤の構築と未知生成遺伝子の機能解明

Construction of biosynthetic platform based on metabolism logic of actinomycetes and functional elucidation of unknown biosynthetic gene



ユニットリーダー 高橋 俊二: Unit Leader Takahashi Shunji
 理化学研究所環境資源科学研究中心
 RIKEN Center for Sustainable Resource Science
<http://www.npbrt.riken.jp/index-e.html>

植物・微生物は様々な有用テルペノイド化合物を生産し、医薬品、芳香剤、エネルギー資源など多岐に亘る需要がある。立体特異的構造をもつため化学合成が困難であり、大量生産には生物の生合成系の活用が必須である。放線菌は、構造多様性を持つ有用2次代謝物を高生産する能力を有するためテルペノイド化合物生産への応用が期待されているが、大腸菌や酵母のような実質的な高生産システムの開発には至っていない。本研究では、放線菌テルペノイド生合成プラットフォームを開発・高度化するとともに、合成生物学的手法を駆使して未知遺伝子機能を解明し、新規テルペノイド化合物を創出する。放線菌 (*Streptomyces reveromyceticus*) の中心代謝経路の解析データを収集することによって、培養後期に駆動する一次代謝酵素遺伝子のプロモーターを見出し、テルペノイド生産システム構築に活用する。また、バイオバクテリウムを用いた生合成基質の再合成系構築、テルペノイド特異的トランスポーター開発によって生産性向上を図り、未知遺伝子の機能解明及び新規化合物生産に適応できる高度な生合成プラットフォームを構築する。



A02-4

メタノールをメチル基供与体としたS-アデノシルメチオニン再生技術の開発

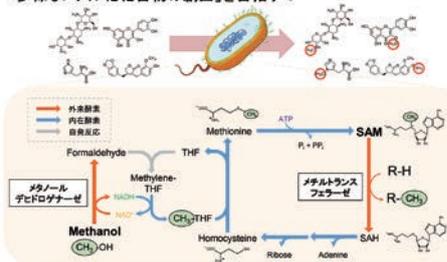
Construction of a S-adenosylmethionine-regeneration pathway using methanol as a methyl donor



助教 岡野 憲司: Assistant Professor Okano Kenji
 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻
 Graduate School of Engineering, Osaka University
<http://www.bio.eng.osaka-u.ac.jp/be/index.html>

S-アデノシルメチオニン(SAM)依存型メチラーゼは、多様な代謝物のメチル化反応を担う酵素群であり、複雑骨格機能分子の構造・機能の多様性創出に重要である。しかしながら、生体内におけるSAM再生の困難性から、メチラーゼ反応を利用した物質生産の工業化事例は無い。そこで、本研究課題では、大腸菌を宿主としてメタノールデヒドロゲナーゼ(MDH)とメチラーゼを共発現することで、メタノールをメチル基供与体としたSAM再生経路の構築を行う。本経路ではMDHが大腸菌内在性の(酵素)反応により、メタノールに由来するメチル基が次々と転移し、SAMが再生し、メチル化反応に利用される。また、本経路の構築を行うとともに、SAM生合成の制御系の解除や、SAM合成・再生酵素群の発現強化、メチル化反応に特化した培養制御技術の開発にも取り組む。これら一連の代謝改変や培養制御により、SAM再生技術を「機能性メチル化合物の大量生産に資するレベル」へと昇華させる。SAM再生経路が強化された大腸菌をプラットフォーム株とし、人工代謝経路や新奇メチラーゼを導入することで、「機能性分子の大量生産」および「多様なメチル化合物創出」が可能となるであろう。

SAM再生プラットフォーム株を創製し、「機能性分子の大量生産」と「多様なメチル化合物の創出」を目指す!



A02-5

生合成工学と輸送工学を統合したプレニル化ポリフェノールの生合成リデザイン

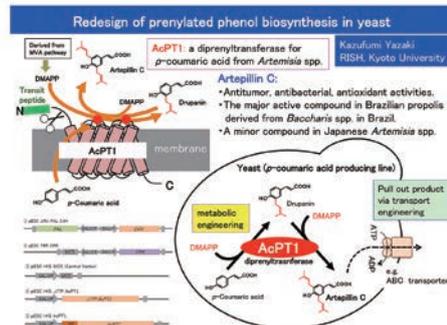
Redesign of biosynthetic machinery for prenylated polyphenols via integration of metabolic and transport engineering



教授 矢崎 一史: Professor Kazufumi Yazaki
 京都大学 生存圏研究所
 Research Institute for Sustainable Humanosphere, Kyoto University
<http://www.rish.kyoto-u.ac.jp/lpge/>

植物のプレニル化フェノール類は、抗腫瘍、抗酸化、抗菌活性など多様な生理活性をもち、機能性食品や医薬原料などとして極めて有望である。一方、天然における含量は低く単離にコストもかかるため、高効率の生産系の確立は、基礎研究分野のみならず産業界からも高いニーズがある。

本研究では、植物由来のユニークなジプレニル化酵素AcPTIと、その細胞内基質のp-クマル酸供給をPAL、C4H、CPRの3遺伝子を用いた生合成デザインにより、ブラジル産 *Baccharis* の生理活性成分 artepillin C の生産を目指す。カワロモギ由来のAcPTIが膜タンパク質なのでホストは出芽酵母とする。さらに、産物の細胞外輸送を制御するLTP遺伝子を利用し、全体として artepillin C の代謝から輸送・蓄積までをリデザインした合成生物学を行う。本研究の特徴の一つは、単一の酵素でフェニルプロパンに2つのプレニル基を導入できるユニークな新規植物酵素AcPTI遺伝子を利用することにある。



A02-6

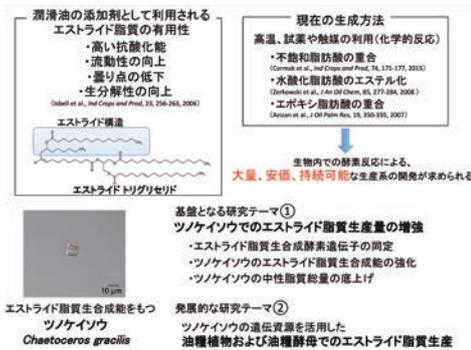
脂質代謝制御と新規代謝経路開拓による 実用藻類および油糧植物での有用脂質生産

Efficient production of useful estolide lipid in microorganisms
and oilseed plants



講師 梶川 昌孝 : Lecturer Kajikawa Masataka
近畿大学生物理工学部
Department of Biotechnological Science, Kindai University
<https://research.kindai.ac.jp/profile/ja.a512b81b12f9d87.html>

エストライド脂質は水酸基をもつ脂肪酸に他の脂肪酸が1分子エステル結合して連結した二量体構造を含む脂質である。エストライドは化学的、薬理的に優れた特性をもつため、生成経路の解明と安定的な供給システムの構築が求められている。しかしその生成経路は明らかにされていない。申請者らは魚介類の餌として国内で市場を持つ実用藻類ツノケイソウに水酸化脂肪酸のリシノール酸を生産させた場合に、エストライド脂質として細胞内のトリアシルグリセロール分子内に蓄積したことから、エストライド化酵素遺伝子をツノケイソウより同定し利用することを着想した。本遺伝子が同定されれば、ツノケイソウで発現強化することでエストライド脂質の蓄積量を増大させることが可能となる。それに加えてツノケイソウの脂質量代謝経路を遺伝子破壊あるいは外来遺伝子導入により強化し、中性脂質量の底上げを図る。さらに多角的なエストライド脂質生産システムの構築を目指し、油糧植物のナガミノアマズナ種子および油糧酵母母においてもエストライド化酵素をヘテロ発現させ、エストライド脂質生産の基盤を整える。



A03-2

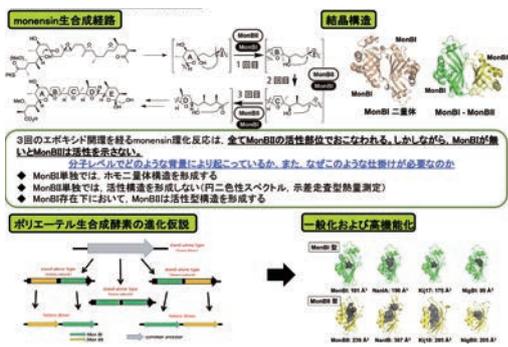
必要時に可逆的立体構造形成する新規ペア型 エーテル環化酵素の解析と再設計による応用

Molecular dissection and modification of a novel paired type enzyme
involved in polyether ring formation pathway



准教授 尾瀬 豊之 : Associate Professor Ose Toyoyuki
北海道大学大学院先端生命科学研究所
Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University
URL: <http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/index.html>

Monensin合成をモデルケースとしてポリエーテル骨格構築機構の解明に取り組んできた。多様性を決定づけるエーテル環の導入は、エポキシド加水分解酵素ホモログである環化酵素が担う。Monensinの場合、その骨格を構築するために3回の5-*exo*環化反応が必要である。しかしながら、モノニン合成遺伝子クラスター中には、環化酵素と相同性を持つ遺伝子が *monBI*, *monBII* の2つしか存在しないため、この2つの蛋白質がどのように3回の環化反応を触媒するかを解明することが、複雑なポリエーテル骨格構築メカニズムを一般化することと同義であると考えた。活性定量から、環化反応を担っているのは *monBII* であることがわかってきた。興味深いのは、*monBI*, *monBII* ともに単独で水溶液中に存在できるにもかかわらず、*monBII* の酵素活性は *monBI* の存在下においてのみ発現されるという事実である。すなわち、*monBI* は *monBII* 活性化のための補助的な役割を果たしている。この *monBI* 機能の実体を解明するため、両蛋白質の生化学的解析およびX線結晶解析・NMR解析をおこなっている。



A03-1

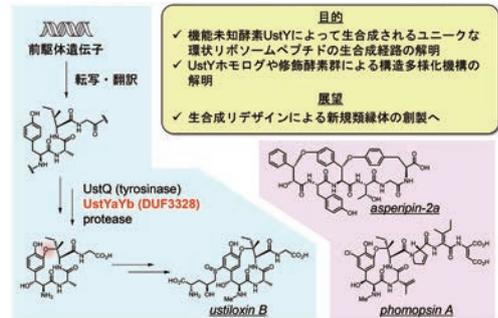
植物病原菌が生産するペプチド系化合物の 構造多様性創出機構の解析

Structural diversification of peptide natural products derived from
fungal phytopathogens



助教 尾崎 太郎 : Assistant Professor Ozaki Taro
北海道大学大学院理学研究院
Faculty of Science, Hokkaido University
<https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~yuhan/>

リボソームペプチドは、遺伝子の転写・翻訳により合成された前駆体の翻訳後修飾によって生成されるペプチド系天然物であり、生物活性物質が多い魅力的な化合物群である。また、その生成酵素には基質特異性が寛容なものが多く、生成経路のリデザインによる新規類縁体の創製が期待される。近年、リボソームペプチドの生成が盛んに研究されているが、糸状菌での解析は限定的であり、利用が進んでいない。唯一、ustiloxin Bの生成経路が詳細に調べられており、本化合物に特徴的な環状骨格の形成にUstYa/UstYbが関与することが明らかにされている。UstYのホモログは他の生成遺伝子クラスターにも広く保存されていることから、関連化合物の生成に共通する重要な酵素だと考えられる。植物病理との関連が指摘される例もあり、未知の生物活性物質の生成に関わる可能性も示唆される。一方で、その反応機構は未解明であり、生成酵素を利用するうえでの妨げとなっていた。本研究では、未開拓の天然物資源と言える糸状菌由来リボソームペプチドの生成について研究を行う。特にUstYの機能に着目して研究を進め、関連化合物の構造多様性創出機構を明らかにする。



A03-3

フラボノイド異性化マシナリーの 機能構造解析と応用

Functional analysis of the flavonoid-converting machinery



教授 小林 達彦 : Professor Kobayashi Michihiko
筑波大学 生命環境系
Faculty of Life and Environmental Sciences
<http://www.global.tsukuba.ac.jp/people/michihiko-kobayashi?language=ja>

フラボノイドはポリフェノール的一种で天然に存在する有機化合物である。主に植物の葉、茎、幹などに含まれており、数多くの種類があり、活性酸素除去などの抗酸化作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、血小板凝集抑制作用など多様な生理活性を有する。また、抗菌・抗ウイルス効果、老化予防が期待できる報告もあり、食品・健康分野で広く利用されている。しかし、(微生物を始め)生物によるフラボノイド代謝に関しては幾つか中間代謝産物の報告があるものの、代謝に関わる酵素の詳細な解明が行われているとは言い難い状況にある。このような状況の中、我々は単一炭素源培地を用いた集積培養によりフラボノイド化合物代謝能をもつ微生物を単離し、フラボノイド化合物を異性化する酵素を発見した。

本研究では、フラボノイド化合物を異性化する代謝経路とそれに関わる酵素を新規マシナリーと捉え、その機能・構造を解明することを目的とする。さらに当該酵素の基質特異性を利用して、様々なフラボノイド化合物を基質としたそれぞれの異性体の酵素的合成法も検討し、様々な化合物の生産を目指す。



- ・フラボノイド異性化酵素の精製と機能解析
- ・フラボノイド異性化酵素遺伝子のクローニング
- ・フラボノイド異性化酵素の大量発現系の構築
- ・フラボノイド異性化酵素の結晶化・立体構造解析
- ・フラボノイド異性化酵素を利用したフラボノイド類異性体の合成

公募研究の内容紹介

A03-4

ニッケル含有補欠分子族F430の生合成酵素の触媒機構解明

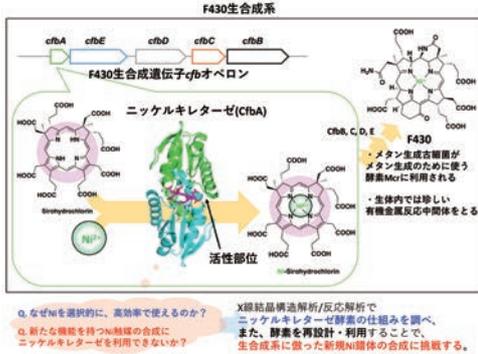
Unraveling the catalytic mechanism of the nickel-prosthetic group F430 biosynthetic enzyme



助教 藤城 貴史 : Assistant Professor Fujishiro Takashi
埼玉大学理工学研究科
Graduate School of Science and Engineering, Saitama University
<http://park.saitama-u.ac.jp/~tougyo/Home.html>

本研究では、生体必須金属としてはユニークなニッケルを含む補欠分子族であるF430の生合成の触媒機構の解明を目指します。

F430は、生物にとって重要な補欠分子族の1つであるヘム鉄の仲間であり、メタン生成古細菌のメタン生成を担う酵素の活性中心として発見されました。近年、化学/生物学の両面からF430の研究が急速に進展し、メタン生成酵素反応中間体としてのF430のNi-炭素間の有機金属結合の形成や、F430の生合成遺伝子群が同定されています。本研究では、F430生合成酵素のうち、ニッケルイオンをF430生合成系に組みこむ鍵酵素「ニッケルキターゼ」に焦点を当て、その酵素の立体構造と触媒反応の解析を行います。これらの解析を通して、ニッケルキターゼが、なぜ、そして、どのように、生体内でごく僅かしかないニッケルを選択的、かつ高効率でF430生合成系に利用できるかを調べます。また、明らかとしたメカニズムを参考にして、天然と異なる基質特異性を示す改良型ニッケルキターゼを作成し、それらを利用した様々なF430型の人工有機金属触媒の合成にも挑戦します。



A03-6

対称分子から非対称環状骨格へのトリテルペン生合成マシナリーの解析とリデザイン

Redesigning biosynthetic machineries of triterpenes



准教授 佐藤 努 : Associate Professor Sato Tsutomu
新潟大学大学院自然科学研究科・農学部
Faculty of Agriculture and Graduate School of Science and Technology, Niigata University
<http://www.agr.niigata-u.ac.jp/~satot/index.html>

本研究では、申請者が独自に見出した、対称分子から非対称骨格への変換を行うトリテルペン環化酵素のリデザインにより、複雑構造機能分子を創出する。具体的には、生合成マシナリーの解析とアンブレイン(マッコウクジラ由来龍涎香の主成分)類縁体ライブラリーの構築から、天然物を凌ぐ有用な機能を備えた分子を発掘することを目的とする。申請者は、先の新学術領域研究、生合成マシナリーの解明を含む、生合成関連研究において新規セスキテルペン合成酵素の機能解析と天然にはない分子合成を達成してきた。これまでのテルペン生合成における研究蓄積をもとに、今回新たにアンブレイン合成酵素のリデザインに基づき、複雑骨格機能分子の生合成研究を行い、アンブレインを凌ぐ香料や薬理活性物質を創出する。



A03-5

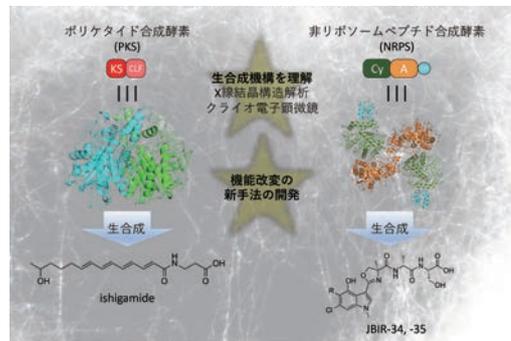
チオテンプレート酵素の持つ生合成機構の精密機能解析

Study on biosynthetic machineries of thio-template enzymes



准教授 勝山 陽平 : Associate Professor Katsuyama Yohei
東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 醜酸学研究室
The Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/hakko/>

非リボソームペプチドやポリケチドには多くの重要な医薬品が含まれる。しかし、それらを医薬品資源として有効活用するには、構造の修飾による最適化のプロセスが必要となる。そのため、これらの化合物の生合成酵素を改変し、新規な誘導体を創出する技術開発が求められる。その実現にはそれらの合成を担う非リボソームペプチド合成酵素(NRPS)とポリケチド合成酵素(PKS)の持つ酵素マシナリーを理解することが必須である。これらの酵素はいずれも基質や中間体がキャリアータンパク質(CP)ドメインに結合し、その上で生合成が起こる。そのため、これらはチオテンプレート酵素と総称される。本研究では我々がこれまで研究を進めてきたNRPS、FmoA3とII型PKS、Iga11-Iga12(ketosynthase-chain length factor)を題材とし、X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡などのツールを用いてNRPS、PKSの持つ生合成メカニズムをより深く理解することを目指すとともに、mRNAディスプレイ法などを利用して酵素改変の新しい技術開発に取り組む。



A03-7

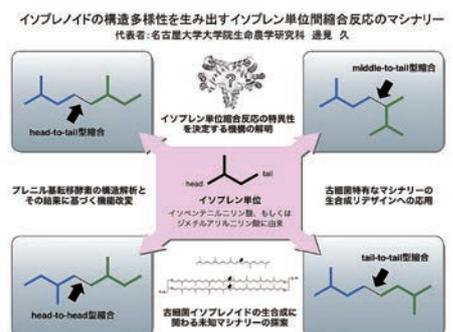
「緩い」基質認識が可能にするプレニル基転移反応のリデザイン

Machinery of condensation reactions between isoprene units that generate the structural variety of isoprenoid



准教授 邊見 久 : Associate Professor Hisashi Hemmi
名古屋大学大学院 生命農学研究科
Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University
<https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~bmm/>

本研究では、古細菌に存在するイソプレノイド単位間縮合反応のマシナリーを新規に同定、もしくは構造解析の結果を元に既知のマシナリーの機能を改変し、生合成リデザインの重要なターゲットの1つであるイソプレノイドの分子骨格形成機構に関する新たな知見を得ることを目的とする。古細菌は、その膜脂質に代表されるように、他生物には見られない独特な構造のイソプレノイドを、特有かつ新奇性の高い生合成酵素の働きにより生産している。これまで我々は古細菌のプレニル基転移酵素に関する研究を精力的に進めており、例外的な縮合反応を触媒する酵素を見出している。さらに同種酵素の解析を進め、古細菌独特のイソプレノイド単位間縮合反応、特にmiddle-to-tail, tail-to-tail, head-to-head型の縮合反応に関わる新奇酵素を見出すと共に、その反応機構を明らかにする。それらの古細菌に特有な生合成マシナリーは、多様な生物由来の酵素を組み合わせて人工的な代謝経路を構築する際、生産されるイソプレノイドの構造多様性の拡張に貢献するはずである。



A03-8

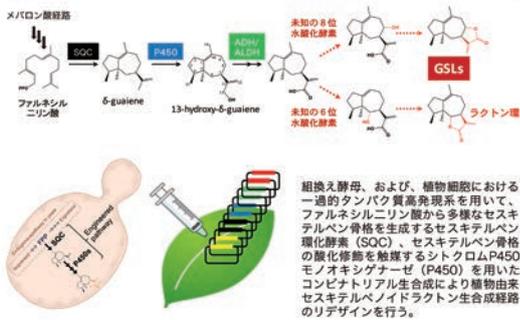
植物由来セスキテルペンラクトンの生合成リデザイン

Redesign for biosynthetic machinery for plant-derived sesquiterpenoid lactones



准教授 関 光 : Associate Professor Seki Hikaru
大阪大学大学院工学研究科
Graduate School of Engineering, Osaka University
<http://www.bio.eng.osaka-u.ac.jp/pl/index.html>

本研究では、高等植物が生産するセスキテルペノイドラクトンの生合成に関する酵素群を明らかにし、コンビナトリアル生合成手法によるセスキテルペノイドラクトンの生合成リデザインを行う。なかでも、抗ガン活性を有するGuaianolide Sesquiterpene Lactones (GSL) や抗マalaria薬原料であるアルテミニンの類縁化合物に着目し、セスキテルペノイドの共通基質であるファルネシル二リン酸から多様なセスキテルペン骨格を生成するセスキテルペン環化酵素、セスキテルペン骨格の酸化修飾を触媒するシトクロムP450モノオキシゲナーゼ (P450) 等の修飾酵素の合目的な組み合わせ、さらにはP450の機能改変により、組換え酵母におけるセスキテルペノイドラクトン生合成経路のリデザインを行う。さらに、植物におけるタンパク質大量発現系として開発されたジェミニウイルス複製システムを利用したベクター系を二次代謝産物生合成経路の構築に適用し、パンサミアナタバコやレタス等の異種植物ホストにおける一過的な生合成酵素群の高発現によるセスキテルペノイドラクトン生合成経路の再構築とリデザインを試みる。



A03-9

テルペン生合成酵素の機能解析と含窒素化合物合成への応用

Synthetic Study of Acyclic Terpene Probes to Elucidate the Reaction Mechanism of Terpene Biosynthesis



教授 品田 哲郎 : Professor Tetsuro Shinada
大阪市立大学大学院 理学研究科 物質分子系専攻 分子変換学研究室
Graduate School of Science, Osaka City University
<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/henkan/>

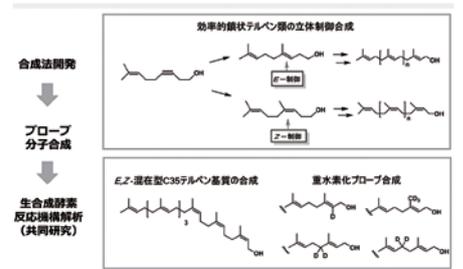
生合成を駆使してテルペン類を自在合成するためには、マクロからマイクロに至る生合成関連分子種(ゲノム、酵素、基質)の構造・性質・反応機構を理解し、それらをもとに精密な設計図を描くことが鍵となります。本研究では、テルペン生合成基質の観点から生合成反応機構を探ることを目的とした、プローブ分子合成法の開発とプローブ分子を用いた生合成反応機構の解析研究を行います。

(1) 鎖状テルペン生合成合成方法論の開発
3置換オレフィンの幾何異性を制御し、かつ合成工程数を大幅に削減する鎖状テルペン類の合成法を確立します。

(2) 生合成機構の解析に資するプローブ分子合成
上記合成法を駆使して、マイコバクテリウム属由来のテルペン生合成酵素基質であるC35鎖状テルペンを立体選択的に合成します。あわせて、ヒドリド転位過程の追跡を容易位にする重水素化テルペン分子プローブを自在合成する方法論の開拓に取り組みます。

(3) 反応機構解析
プローブ分子を用いた生合成反応機構の解析を共同で実施し、複雑なテルペン分子が生合成される反応過程を明らかにします。これらの研究を通じて精密な生合成設計図を描くための情報を提供します。

テルペノイド生合成機構の解析に資する鎖状テルペン分子プローブの効率合成



A03-10

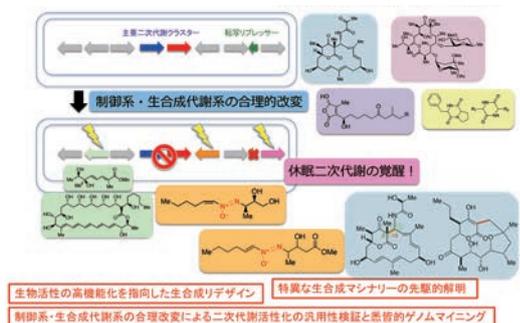
合理的代謝経路改変に基づく微生物二次代謝産物の創成および機能分子リデザイン

Creation and structural redesign of microbial secondary metabolites through rational modification of metabolic pathway



准教授 荒川 賢治 : Associate Professor Arakawa Kenji
広島大学大学院統合生命科学研究所
Graduate School of Integrated Sciences for Life
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/mbiotech/5lab/Arakawa/intro-J.html>

放線菌は、抗生物質に代表される二次代謝産物を生産し、そのゲノム上には1菌株あたり20-30種類もの二次代謝生成遺伝子クラスターがコードされているが、通常培養条件下で生産されるのはわずか数種類であり、8-9割はゲノム中に「眠っている」といえる。すなわち、放線菌は天然物の宝庫とも言え、その潜在能力に注目が集まっている。我々は、シグナル分子制御系の改変および主要二次代謝生成系の遮断を組み合わせた「休眠二次代謝の発現活性化」を遂行し、アゾキアルケン化合物KA57-Aを含めた休眠二次代謝産物の取得に成功した。本研究課題では、代謝経路の合理的改変により獲得した二次代謝産物のうち、特異なアゾキン結合形成メカニズムの先駆的解明を中心とし、生物活性の高機能化を指向した生合成リデザイン、ポリケチド化合物/オリゴペプチド化合物骨格構築酵素の探索と分子構造リデザインを行うとともに、制御系・生合成代謝系の合理的改変による二次代謝活性化の汎用性および悉皆的ゲノムマイニングの可能性を追究する。



第六回公開シンポジウム

令和1年5月25日・26日 北海道大学学術交流会館講堂

2019年5月25日、26日にわたり、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」の第六回公開シンポジウムを北海道大学で開催しました。本領域が立ち上がって早くも3年が経過しましたが、新たな公募班のメンバーも加わり、大きな盛り上がりを見せています。今回の公開シンポジウムは北海道での開催でしたが、100名を超す参加者に集まって頂くことができました。

今回の公開シンポジウムでは東北大学の田先生と東京大学の吉田先生をお招きし、特別講演を行って頂きました。田先生には、植物ホルモンジャスモン酸類のシグナル伝達機構の制御に関して、構造異性体を用いた選択的アゴニストの開発に関し、未発表データも含めた最新の研究成果をご発表頂きました。吉

田先生は、ゲノム解析だけでは有用性がわからなかった新たな標的分子の探索における天然物の有用性などについてご発表頂きました。天然物の有用性を再認識できる印象深い発表が続き、大いに刺激を受けました。これらの特別講演に加えて、計画班員である脇本(北大院薬)、梅野(千葉大院工)、大利(北大院工)、阿部(東大院薬)、南(北大院理)、池田(北里大院感染制御科学府)、公募班員である丸山(東大院農)、大栗(農工大院工)、中田(京大エネルギー理工研)、永野(鳥取大院工)、矢崎(京大生存圏研究所)、藤橋(京大院理)、加藤(理研環境資源科学研究センター)、森田(富山大和漢研)、品田(阪市大院理)、姚(北大院先端生命科学)が成果報告を行いました。

シンポジウム発表題目

【特別講演】

上田実(東北大学大学院理学研究科・生命科学研究科)

「天然物を用いる植物ホルモンジャスモン酸類シグナル伝達機構の制御」

吉田稔(理化学研究所環境資源科学研究センター、東京大学大学院農学生命科学研究科)

「天然物化学遺伝学による創薬標的探索研究」

【口頭発表】

脇本敏幸(北海道大学大学院薬学研究院)

「難培養微生物を起源とする希少医薬品資源の量産」

梅野太輔(千葉大学大学院工学研究院)

「二次代謝経路の一次代謝化による希少機能分子の高効率生産系」

大利徹(北海道大学大学院工学研究院)

「精密機能解析に基づく多価不飽和脂肪酸生合成酵素の機能改変」

阿部郁朗(東京大学大学院薬学系研究科)

「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」

丸山潤一(東京大学大学院農学生命科学研究科)

「ゲノム編集育種による麹菌における天然物大量生産プラットフォームの構築」

大栗博毅(東京農工大学大学院工学研究院)

「サフラマイシン類の化学・酵素ハイブリッド全合成・機能改変・機能創出」

中田栄司(京都大学エネルギー理工学研究所)

「酵素間距離を制御する分子コンビナートを用いた非天然化合物合成システムの創製」

永野真吾(鳥取大学大学院工学研究科)

「ラグラリ脂質の梯子状疎水基を構築する生合成マシナリーの構造基盤の解明」

矢崎一史(京大大学生存圏研究所)

「生合成工学と輸送工学を統合したプレニル化ポリフェノールの生合成リデザイン」

藤橋雅宏(京都大学大学院理学研究科)

「立体構造を基盤にした生合成酵素の探索ならびに機能の解析と改変の新展開」

加藤直樹(理化学研究所環境資源科学研究センター)

「環化付加反応を触媒する酵素と基質のリデザインによる非天然型機能分子の創製」

森田洋行(富山大学和漢医薬学総合研究所)

「ポリケイタド閉環酵素とバイヤービリガー酵素の機能改変と新規化合物の創出」

品田哲郎(大阪市立大学大学院理学研究科)

「テルペン生合成酵素の機能解析と含窒素化合物合成への応用」

姚園(北海道大学大学院先端生命科学研究院)

「非天然機能性分子生合成のための新触媒酵素の AI 設計・創製ツールの開発」

南篤志(北海道大学大学院理学研究院)

「ポリケイタ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成」

池田治生(北里大学大学院感染制御科学府、北里生命科学研究所)

「非天然型 RiPPs 化合物の新たな創製法および生産量の改善」

新学術領域「生合成リデザイン」 第三回若手シンポジウム

令和1年8月31日-9月1日 リソル生命の森

新学術領域研究「生合成リデザイン」第3回若手シンポジウムが、リソル生命の森で開催されました。本領域に参画する22のグループから総勢57名が参加し、10題の一般講演と31題のポスター発表が行われました。前回までの若手シンポジウムとは異なる研究グループからの参加がみられたことが印象的でした。一般講演は、発表12分・討論8分でしたが、各演題において活発な質疑応答が行われました。ポスター発表では、次代を担う博士課程の学生が自身の研究をアピールしたり、他研究者と積極的にディスカッションしている様子が見られました。前回までと同様、特別講演も行いました。今回は、東京大学の内山真伸先生と理化学研究所の津川裕司先生をお招きし、ご発表いただきました。講演では、理論化学や、質量分析を用いたメタボローム解析等、生合成研究とも関係が深い話題をわかり

やすく解説していただきました。質疑の時間が終了した後も活発な議論が続いており、参加者は大きな刺激を受けたようでした。本シンポジウムが、若手研究者間での新たな人脈形成、交流、情報交換が活発に行われ、活躍の場を広げる契機となることを期待します。



領域シンポジウム・班会議のお知らせ

第七回公開シンポジウム

日時: 2019年12月6日-2019年12月7日

会場: 北里大学プラチナタワー

(第8回総括班会議及び第6回班会議を開催)

http://www.fu-tokyo.ac.jp/tennen/bs_index.html

日中韓生合成セミナー

日時: 19 September, 2020

会場: 東京大学

<http://www.fu-tokyo.ac.jp/tennen/CKJMeeting2020.pdf>

2nd German-Japanese Joint Symposium on the Biosynthesis of Natural Product Biosynthesis (第八回公開シンポジウム)

日時: 2020年4月2日-2020年4月3日

会場: 静岡県コンベンションアーツセンター

http://www.fu-tokyo.ac.jp/tennen/bs_index.html

第九回公開シンポジウム

日時: 11月14日・15日

会場: 東京大学

http://www.fu-tokyo.ac.jp/tennen/bs_index.html