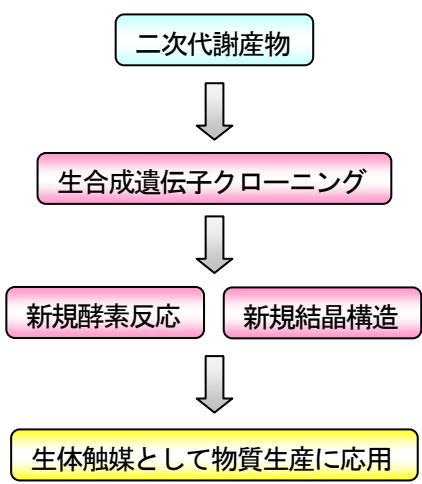


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-3. 天然有機化合物の生合成と遺伝子工学
小項目	1-3-2. 二次代謝産物の生合成解明と物質生産におけるその応用

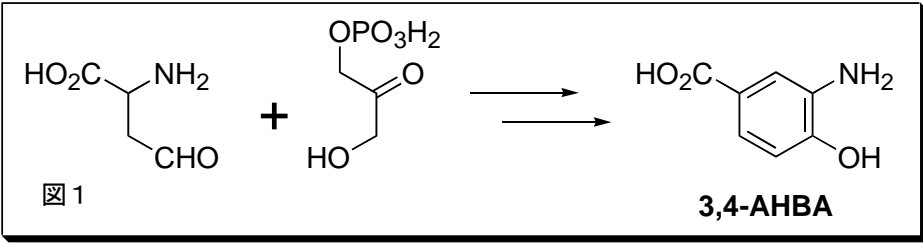
概要

多様な二次代謝産物の生合成を解明することにより新規な生合成経路や新規酵素、タンパク質の新規折畳み構造が発見されている。さらには、それらの生合成遺伝子を利用して、微生物変換や生体触媒反応により難化学合成化合物ライブラリーや有用物質を生産する技術も開発されつつある。今後も、二次代謝産物の発見で世界をリードしてきた日本において、生合成酵素の機能解明と物質生産への応用研究がますます発展すると考えられる。



現状と最前線

東京大学の堀之内グループは、放線菌 *Streptomyces griseus* が生産する二次代謝産物の一つである gr ixazone の生合成経路を解明し、その経路に関わる生合成遺伝子のクローニングに成功した。さらには、生合成中間体である 3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸 (3,4-AHBA) は gr ixazone 生合成遺伝子群のうちの2つの遺伝子のコードする酵素から構成される新規芳香環合成反応経路によって合成されることが明らかにされた (図1)。3,4-AHBA は強度と耐熱性に優れた性質を示す機能性ポリマーであるポリベンズオキサゾールの原料となる化合物であり、現在、上記2つの遺伝子を *S. griseus* で高発現させ、実用化に向けて、さらなる大量生産を目指す研究が行われている。

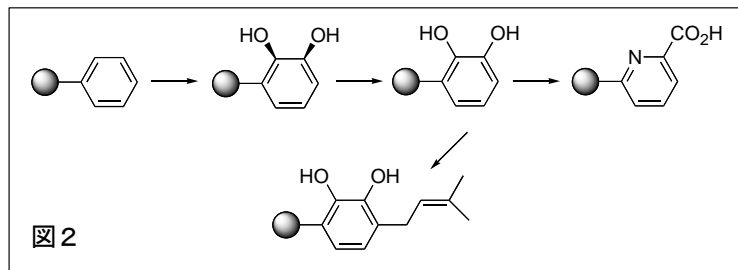


(株) 海洋バイオテクノロジー研究所の三沢グループやメルシャン(株)の有澤グループは、多

様な微生物からオキシゲナーゼ等の酸化酵素やシトクローム P450 モノオキシゲナーゼをコードする遺伝子群を取得し、必要に応じて分子進化学技術により機能を向上させ、その種々の組み合わせを発現した組換え大腸菌の細胞を用いたバイオコンバージョン反応により、安価な化学合成基質から難化学合成化合物ライブラリーを効率的に生産するための技術や、様々な化合物の水酸化体の製造技術を開発し

ている（図2）。 東京大学の葛山のグループは、ポリケタイドとテルペノイドの融合化合物の生合成経路を解明し、芳香族化合物を基質にするプレニル基転移酵素を発見した。本酵素は広い基質特異性をもっており、各種フラボノイドや植物ポリケタイドといった様々な骨格をもつ化合物にプレニル基を付加することを見出した（図2）。本酵素の寛容な基質特異性を利用することによりプレニル化合物ライブラリー構築に利用できると考えられる。また、本酵素の立体構造は新規な折畳み構造であり、基礎研究としても重要な知見を与えた。

以上のように、二次代謝産物の生合成解明を通して、新規反応を触媒する酵素や新規立体構造をもつ酵素を発見できるだけでなく、物質生産にも応用が可能である。



将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

二次代謝産物の生合成経路は複雑で生物によって多様であるので、その解明は遅れている。以下の課題の解決が望まれる。

1. できるだけ多くの二次代謝産物の生合成遺伝子がクローニングされ塩基配列が公開されること。
2. それら二次代謝産物を生産する生物や遺伝子が研究材料として提供されること。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1. できるだけ多くの二次代謝産物の生合成酵素の機能が解明されること。
2. できるだけ多くの二次代謝産物の生合成酵素の結晶構造が解明されること。
3. 新規酵素を有用物質生産に活用すること。

これまで多くの二次代謝産物の発見で世界をリードしてきた日本において、それらの生合成酵素の機能解明と物質生産への応用に関する研究がますます発展し世界をリードしていくと考えられるし、そうあるべきである。

キーワード

二次代謝、生合成酵素、生合成遺伝子、物質生産、タンパク質の結晶構造

(執筆者： 葛山 智久)