

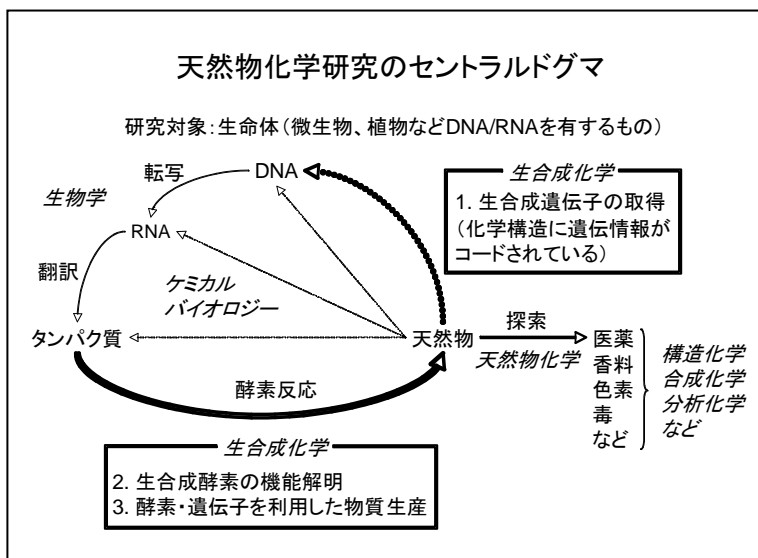
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

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	1-3-4. 生物有機化学

概要	
<p>天然有機化合物の生合成研究もポストゲノム時代を迎え、生合成酵素遺伝子の分子レベルでの機能解明が課題である。遺伝子工学と分析技術の進歩により、代表的な抗生物質の生合成が解明されつつある。しかし、機能推定可能な酵素に限定されており、氷山の一角に過ぎない。新機能を有する酵素が潜在的に多数あると期待され、その解明と応用は新学術・新技術に直結する。化学構造や生物種を問わず、生合成遺伝子の集積も重要である。</p>	
現状と最前線	
<p>多くの微生物ゲノムが解読され、天然有機化合物の生合成に関わる酵素遺伝子配列は、生産菌もしくは染色体DNAがありさえすれば比較的簡便に決定できる時代となった。代表的な二次代謝産物であるポリケチド、非リボソーム性ペプチド、β-ラクタム、アミノグリコシドに関しては、既に機能が確定している一次代謝酵素に関する知見を基に、その生合成酵素の機能解析が進められ、NMR や質量分析などの分析技術の進化とともに分子レベルで解明されつつある。また、遺伝子工学の進歩とともに、遺伝子・酵素を取り扱いやすくなってきており、これら二次代謝産物の生合成酵素の機能解析が世界中で推進されている。しかし、二次代謝産物の構造多様性のためか機能の全く予想つかない酵素が存在し、上記化合物の生合成に関しても解明されるべき課題が多い。また、代謝産物の化学構造と生物活性の多様性を左右する酵素触媒能・基質認識能に関する分子レベルでの解明も現在の重要課題である。</p> <p>まずは、天然有機化合物にコードされている生合成遺伝子の網羅的取得が最重要課題であろう。陸上微生物に限らず、海洋微生物、難培養微生物、未分離微生物由来のゲノムには新規な生合成遺伝子を含んでいると期待でき、世界中で盛んに取得されつつある。日本でも NITE のNBRC、理研のJCM、個々の天然物研究者が収集してきた微生物などから、重要な天然有機化合物の生合成酵素遺伝子を網羅的に特定するべきである。天然有機化合物にコードされる共通</p>	

生合成酵素遺伝子をプローブとして、多くの生合成酵素遺伝子を連鎖的に取得可能である。

連鎖的に取得した遺伝子がコードするタンパク質のうち、機能既知のタンパク質と相同性を有さない生合成酵素は、新規反応を触媒することで天然有機化合物の生合成に関与すると推定される。いわゆる、二次代謝生合成に秘められた新機能を有する酵素である。これらは、遺伝子破壊実験と予想される酵素反応を解析することにより機能解明が進められ、新規酵素機能が



相次いで発見されている。さらに分子レベルでの酵素化学的研究により、新学術や新技術が開拓されようとしている。

また、これら生合成酵素・遺伝子を利用した新規物質生産も行なわれるようになってきた。ゲノムにコードされる二次代謝酵素遺伝子を異種菌などで発現させて物質生産する手法である。未分離微生物由来と考えられる環境DNAを発現させて物質生産するメタゲノミクスという新領域も台頭してきた。これら物質生産を通じた新規酵素・遺伝子機能の発見も報告されている。我が国は歴史的に優れた発酵技術を有しており、生合成化学技術との融合により合理的な物質生産系の構築へと展開させることも重要である。

以上のように、生合成遺伝子の取得、生合成酵素の機能解明、それらを利用した物質生産の研究サイクルにより、天然有機化合物の生合成化学研究はますます発展するであろう。

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

1. 化学構造や生物種を問わず、重要な天然有機化合物の生合成酵素遺伝子の特定
2. 生合成酵素の触媒能・基質認識能に関する分子レベルでの解明
3. 物質生産に向けた遺伝子発現技術の改良

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 引き続き、新規生合成酵素遺伝子の取得と機能解明
2. 生合成化学技術による物質生産
3. 生合成化学研究から生命現象解明へのアプローチ

キーワード

生合成酵素、生合成遺伝子、酵素化学、二次代謝、物質生産

(執筆: 工藤 史貴)