

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	1-7. 生物多様性に関わる化学と生化学
小項目	1-7-2. 海綿由来難培養微生物の遺伝子を利用した生理活性物質の創製

<p>概要</p> <p>海綿やホヤ等の海洋無脊椎動物より様々な生理活性物質が見出されているが、これらの多くは共生微生物が生産していることが予想されている。そのうち培養可能な共生微生物はごくわずかであることから、共生微生物の遺伝子を用いたメタゲノムライブラリーの構築が注目されている。構築したライブラリーの利用により難培養微生物由来の生理活性物質の創製が可能となり、新たな構造を有する化合物の発見に繋がる研究への展開が期待できる。</p>	<p style="text-align: center;">海綿由来難培養微生物の遺伝子を利用した生理活性物質の創製</p>
<p>現状と最前線</p> <p>微生物は極めて多彩な二次代謝産物を生産するため、生物活性天然物の探索の対象として、これまでに最も活発に利用され、数多くの有用物質を提供してきた。しかし、近年、新規な骨格を有した天然有機化合物の報告例が減少している。一方、人工培養により活性物質を生産する微生物群は希少種で微生物全体の0.1-1.0%に過ぎないことが報告され、未だに99%以上の優先種である微生物が難培養微生物であることからそれらに関する研究は立遅れていると言える。難培養微生物も培養可能な微生物と同様に多くの生理活性物質を生産するものと考えられる。微生物の二次代謝産物の生合成に関与する遺伝子は極めて多様であり、それは生産される化合物の化学構造や生物活性の多様性に繋がる。従って、難培養微生物が持つ二次代謝産物の生合成能をより積極的に活用して、新規有用物質を得るための手法を開発することは今後の天然物質及び生物多様性の理解に重要な意味を持つと言える。</p> <p>以上の背景より未分離微生物の二次代謝産物生合成遺伝子の多様性に注目し、それらの微生物を分離せずに生合成遺伝子のみを利用した新規化合物を生産する手法に関する研究例がこれまでに複数報告されている。Clardy、Handelsmanらのグループは土壌より抽出したDNAを用い大腸菌でコスミドライブラリーを作製し、枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> に対する抗菌活性物質生産を指標に組み換え体の解析を行い、それらの一つが新規 <i>N</i>-アシルチロシン類、新規 <i>N</i>-アシルフェノール類を生産することを見出した。また、同様に色素生産を指標としたスクリーニ</p>	

ングよりビオラセイン類を同定している。同じく、Davies らは宿主に放線菌を用いて土壌由来 DNA のコスミドライブラリーを作製し、その中に新規テラジン類生産株を見出している。これらの成果より未分離微生物が持つ二次代謝産物生合成遺伝子の有効性が証明された。

また、土壌微生物と同様に海洋無脊椎動物である海綿やホヤ等より興味深い生理活性物質が見出されており、これらの海洋生物が土壌放線菌等と同様に有用な生理活性物質の探索源として近年、注目されてきた。それらの生理活性物質の多くは共生微生物が生産していることが予想されているが、共生微生物のうち人工培養が可能なものはごくわずかな種類に限られるため生理活性物質の真の生産者が同定された例は少ない。従って、共生微生物の遺伝子を培養可能な微生物に導入したメタゲノムライブラリーを構築する試みが注目されている。作成したライブラリーについて生物活性を指標にスクリーニングを行うことで、共生微生物由来の生理活性物質の探索が可能となり、従来手法では得ることのできなかつた培養が困難である海洋無脊椎動物に共生する微生物由来の生理活性物質を得ることができると考えられる。

以上のように、環境中の微生物の多様性は膨大であり特に海洋無脊椎動物に共生する微生物にはほとんどアクセスできない状態であることから、それら未分離微生物の持つ二次代謝産物生合成遺伝子のポテンシャルは大きく、未分離微生物の生合成遺伝子を用いて異種宿主により二次代謝産物を生産させる方法で有効利用し新たな構造や生物活性を有する二次代謝産物の生産に結びつけることができれば、それらは新たな生物活性天然物質のソースとして極めて有望であると考えられる。さらに、これらの技術を応用しメタゲノムライブラリーより得られた生合成遺伝子の組み合わせを操作することで複雑な生理活性物質のデザインと創製への展開も可能となる。未分離微生物から得られた生合成遺伝子クラスターを大腸菌等の宿主において効率的に発現させ活発な二次代謝産物生産を行わせるには未だ多くの課題があるが、今後多くの有用生物活性物質を生み出すことが期待できる重要な技術となり得ることが予想される。

将来予測と方向性

従来利用されなかつた海洋無脊椎動物に共生する難培養微生物の遺伝子を資源として利用することで新規化合物の創製に繋がる独創的な研究を展開する。

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 海綿由来難培養共生微生物由来のメタゲノムライブラリーの構築
 - ・ 上記メタゲノムライブラリーを利用した物質生産方法の確立
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 各種海洋生物に応じた難培養共生微生物由来メタゲノムライブラリーの構築
 - ・ メタゲノムライブラリーより得られた生合成遺伝子を用いた複雑な生理活性物質のデザイン・創製方法の確立

キーワード

難培養微生物、海綿、メタゲノムライブラリー、生合成遺伝子クラスター、大腸菌

(執筆: 大野 修、上村 大輔)