

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	2. 生物系天然物化学
中項目	2-3. 天然有機化合物の生合成と遺伝子工学
小項目	2-3-1. 放線菌代謝産物の生合成

**概要**

放線菌は、主に土壌中から見いだされ、その DNA の GC 含量が 60~70%程度を示す高 GC 含量のグラム陽性微生物の一群である。その中でも特に *Streptomyces* 属放線菌は、その培養のしやすさと代謝産物の多様性などから、天然物探索の主役の一角である。放線菌からの新規物質の報告数が激減しているが、我々の想像以上に多様な代謝産物を生産する能力を有することが明らかとなってきた。我々がまだ知らない多様な放線菌の能力を利用するためには、今までと全く異なる放線菌の利用法が必要となる。

**現状と最前線**

放線菌は、主に土壌中から見いだされ、その DNA の GC 含量が 60~70%程度を示す高 GC 含量のグラム陽性微生物の一群である。その中でも特に *Streptomyces* 属放線菌は、その培養のしやすさと代謝産物の多様性などから、天然物探索の主役の一角である。近年の天然物探索離れに加え、特に放線菌からの新規物質の報告数の減少が著しいが、放線菌のゲノム解析の結果が報告されるにつれ、放線菌が持っている多様な代謝産物生産能を我々はほとんど利用していないことがわかってきた。つまり、一株の *Streptomyces* 属放線菌は、20~30 個程度の二次代謝産物の生合成遺伝子群を有すると予想されることから、同程度の種類の代謝産物の生産能を有すると考えられるが、実際には何も生産しない株としてほとんどの株が捨てられている。

年	放線菌	カビ類	細菌類	その他	放線菌由来物質が占める割合 (%)
1951	100	0	0	0	100
1956	100	0	0	0	100
1961	100	0	0	0	100
1966	150	0	0	0	100
1971	200	0	0	0	100
1976	300	0	0	0	100
1981	400	0	0	0	100
1986	500	0	0	0	100
1991	600	0	0	0	100
1996	400	100	0	0	80
2001	200	100	0	0	67

放線菌が二次代謝産物を生産するためには、その生合成遺伝子群が発現するだけでなく、前駆物質や生合成に必要なエネルギーが供給されなければならない。しかし、通常「正常な代謝系」には、ある特定の代謝産物が大量に蓄積しないように巧妙な制御系が存在する。

我々が今まで利用してこなかった、あるいは見過ごしてきた、そのような放線菌の隠れた多様な代謝産物生産能を利用するためには、今までと違った方法を考えなければならない。まず一つは、生合成遺伝子を用いた直接的な方法が考えられる。すでに明らかになっている生合成遺伝子群の再構成や、酵素化学的見地を基にした基質特異性の改変等により、作成したい化合物に合致した生合成工程の構築技術の開発である。生合成酵素の反応機構解明だけでなく、基質認識の改変技術の開発、反応前後の酵素群との連携、さらには宿主に適した生産工場としての微生物の開発など、超えなければならない課題が多数考えられるが、目的達成への確実な方法かも知れない。もう一つは、放線菌の代謝制御を理解し、今まで利用してこなかった代謝産物生産能を利用する方法が考えられる。なぜ遺伝子を持っているにも関わらず我々は発現させ、代謝産物の生産につなげることができないのかを解明しなければならない。さらに多数の放線菌ゲノムを解明し、様々な代謝系がどのような環境でどのように制御されているかを明らかにすることが必須となる。そのためには、ゲノムだけではなく、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームと網羅的な解析を統合的に理解する必要がある。どのような結果が出てくるかは想像の域を超えるが、放線菌という生物そのものを理解することでもあり、さまざまな環境中の放線菌にも応用できる広い可能性を有していると考えられる。

これからの微生物を材料にした天然物探索は、今までの概念から脱却し、全く違う方向から進めなければならない。そうすれば、まだまだ微生物は我々に有用な代謝産物を提供し続けるであろう。

#### 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
  - 放線菌のゲノムがさらに解読され、それを用いた代謝の制御系をシミュレーション。
  - 様々な構造の生合成遺伝子群が明らかにされ、あらゆる「部品」が揃う。
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 生合成酵素の酵素化学的性質を自由にデザイン可能な技術開発。
  - 生合成に適した宿主微生物の開発。

#### キーワード

放線菌、二次代謝産物、生合成遺伝子群、

(執筆者：植木雅志、長田裕之)