



研究領域名 生合成マシナリー:生物活性物質構造多様性創出システムの解明と制御

研究期間 平成22年度～平成26年度(5年間)

北海道大学・大学院理学研究院・教授 **おいかわ ひであき 及川 英秋**

【本領域の目的】

最近必要なゲノム情報が短時間で入手可能となったほか、遺伝子発現系の整備が進み、生合成酵素を使った多様な有機化合物の合成が可能な時代を迎えました。この状況をふまえ、本研究領域では、従来の有機合成とは全く異なる方法論による有用物質生産法を提案します。すなわち標的化合物の構造およびバイオフィンフォマティクスを駆使してゲノム上の設計図(生合成遺伝子)を解読し、論理的に反応経路や出発物質を推定する方法論を開発する予定です。

次いで多段階の変換反応を解き明かしながら、既存の手法、新たに考案された遺伝子導入法を用いて代表的骨格合成酵素と典型的修飾酵素からなる生合成マシナリーを再構築して有用物質の生産を行うとともに、分子進化的に興味深いその多様性創出機構を探ることを目的とします。

【本領域の内容】

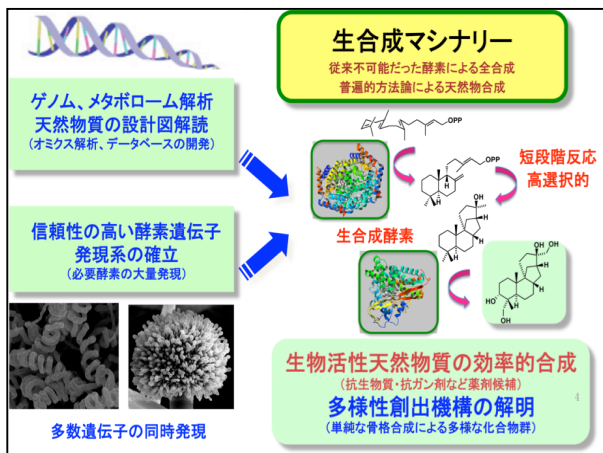


図1 研究計画の概念図

生物が持つ多様な物質生産システムである生合成マシナリーを解析および再構築して活用する方法論を開発するためには、以下のような方法論の確立が必要となります。すなわち、1) 微生物ゲノムや植物メタボロームなどの研究者が中心となり、ゲノム、メタボローム情報等を、生化学反応および化学構造に還元して天然物の設計図を解読する；2) 微生物遺伝学者等により、実用に堪える複数遺伝子の導入法および協調発現系を提供する；3) 有機化学者が生合成経路の個々の反応を

検証しながら、設計図を基に論理的に化学構造を組み立てる生合成マシナリーを構築し、このシステムが持つ多様性創出機構を検証するなどの方法論です。

これらを達成するため、A01 生合成マシナリーの構築および多様性創出機構の解析；A02 生合成マシナリー構築のための多種遺伝子発現系および最適化宿主の構築；A03 ゲノム、メタボローム解析情報に基づく二次代謝産物設計図の解読の3種の研究項目を設定しました。本学術領域研究では、多方面の研究者が得意とする分野で連携しながら共同研究を行い、一つの学問領域の創成を目指しています。

【期待される成果】

目的とする物質生産法の開発や多様性創出機構の解析が達成されれば、近い将来訪れる感染症薬の枯渇、新たな抗ガン剤など薬剤開発、さらには高い付加価値を持つ機能性物質の生産など多くの分野に多大な影響を与えることが期待されます。今後、天然物の化学構造とその生合成マシナリーの情報を実験的に対応させることができれば、既知分子だけで数十万個といわれる膨大な数の天然物が、なぜ、どんな目的で作られるのかという分子進化と生物進化に関する根源的疑問にも答えることが可能になるはずです。

【キーワード】

- 物質生産
- 二次代謝産物
- 抗生物質
- 抗腫瘍性物質
- 生合成
- 化学酵素合成
- バイオフィンフォマティクス
- メタボローム
- ゲノム