

1. 研究領域名：(2207) 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
2. 研究期間：平成22年度～平成26年度
3. 領域代表者：及川 英秋（北海道大学・大学院理学研究院・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

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生物活性天然物質の合成が可能な時代を迎えた。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する。まず標的化合物の構造およびバイオイ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ある。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する。本学術領域研究では、バイオインフォマティクス、微生物学および有機化学など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る。目的とする物質生産法が開発されれば、近い将来枯渇する感染症薬や抗がん剤など薬剤開発、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る。今後、天然物質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質が、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になるはずである。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本領域では、2年余りの間に以下のことを達成した。まず増大するゲノム情報を迅速に処理してマシナリー構築に必要な情報を抽出するWebツールや配列情報から近縁酵素の機能が検索し、生成する骨格が予測可能なデータベースの基本形の構築が行われた（Web上で公開）。ゲノム上に散在する植物の生合成遺伝子を同定するため、遺伝子発現や代謝物のパターンを詳細に取り込んだ統合オミクスデータを自在に扱い、必要情報を見出す方法論を開発しながら、アルカロイド生合成の鍵酵素遺伝子の特定などに成功した。またゲノム解析が終了し、産業利用されている微生物に対する多数遺伝子の一括導入法（放線菌）、逐次導入法（麹菌）を開発し、改良を加えた。多数遺伝子の同調発現の制御に工夫を加えるなど、この発現系を利用して十数種の天然物質の合成に成功した。さらに酵素と基質／生成物の関係を明確にして個々の反応を明らかにしながら順次遺伝子導入する方法論を用いて、医薬品として重要な成分を含めて、構造が複雑で有用な生物活性を持つ天然物質の酵素合成を達成した。本方法論は、*in vivo*の知見が*in vitro*で確認でき、容易に酵素遺伝子が入替え可能な点で、様々な応用展開が可能である。また酵素機能の人工的改変の例として、骨格構築酵素の論理的改変で多様な物質を合成に成功した。このほか生合成マシナリーを駆使した酵素合成を行うためには、酵素反応機構の解析は重要であるが、その一環として天然物質の重要グループの普遍的な骨格構築機構を解明した。

5. 審査部会における所見

A （研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

1. 総合所見

本研究領域では、汎用的な生合成マシナリーを構築して有用物質の合目的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の機構を探ることを目的としている。実際に計画されていた物質が合成され、その成果が著名な国際学術誌への掲載やシンポジウム等を通じての公表に繋がるなど着実に成果を挙げている。よって、本領域は当初の目的に照らし、期待通りの進展が認められると判断する。今後さらに研究を発展させ、新しい技術基盤としての生合成マシナリーの確立を期待する。

2. 評価の着目点毎の所見

(1) 研究の進展状況

「既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、有用物質生産のため、生合成、バイ

オインフォマティクス、遺伝子工学、微生物工学などの各種手法を融合し、生合成マシナリーを構築する点で進捗が見られる。設定した方法論で様々な物質を生産する目的に対し、着実に成果が出ている。また、研究成果が著名な国際学術誌へ掲載されるなど、有用な成果もいくつか得られており、期待通りの進展が達成されていることが認められる。今後、A01 班、A02 班、A03 班の3分野のさらなる相互発展的研究より、本研究目的である生合成マシナリー領域が創成されることが期待される。また、「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、他領域への波及性が期待される効果も生まれつつある。

(2) 研究成果

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、個々の研究者の各論レベルでは、順調に成果が生み出され、インパクトの高い論文も発表されており、また、シンポジウム等を通じての公表も多くなされている。数は少ないが共同研究による成果も挙げられ、広く公表されている。今後さらに多くの共同研究により、オリジナリティーの高い成果が生み出されることが期待される。

(3) 研究組織

発展中の分野であり、さらに新たな段階に展開する期待が大きい。領域代表者及び計画研究に強力なメンバーが揃っており、また公募研究においても、生合成、バイオインフォマティクス、微生物工学などの多様な研究者の参画が見られる。現時点では、異分野連携による研究の進展は、多くは無いものの、異分野研究者のコミュニケーションの円滑化により、今後の進展が期待される。

(4) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(5) 今後の研究領域の推進方策

材料調製と理論解析が連携し新規知見の取得に役立っており、領域の意義がある程度認められる。今後は本領域研究の世界的位置づけを明確にし、創薬分野など異分野へも波及する技術基盤の確立に寄与して欲しい。そのため、既存物質ばかりではなく、有機合成化学のように「狙ったものを正確に作る」という、設計した物質を作る方法論への展開なども視野に入れるべきではないか。