

中分子天然化合物の革新的な母核改変技術開発と人工新奇天然化合物生産に関する研究

研究代表者	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・総括研究主幹	
	新家 一男 (しんや かずお)	研究者番号:20251481
研究課題情報	課題番号: 23H05474	研究期間: 2023年度~2027年度 キーワード: 天然物化学、中分子、遺伝子工学、生合成

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

中分子天然化合物を有機合成法で合成するのは極めて困難な場合が多々あり、生合成を基盤とした構造改変技術の開発が強く望まれている。これまでの研究で、我々は「モジュール編集技術」と命名した革新的な生合成遺伝子改変技術の開発に成功し、意図した改変骨格を持つ中分子天然化合物を創製することが可能となった。本研究では、より広範囲の天然化合物に適用可能であり、迅速かつ効率的に構造ユニットを改変する技術を確立し、基礎および応用研究の両面における社会ニーズに貢献することを目指す。

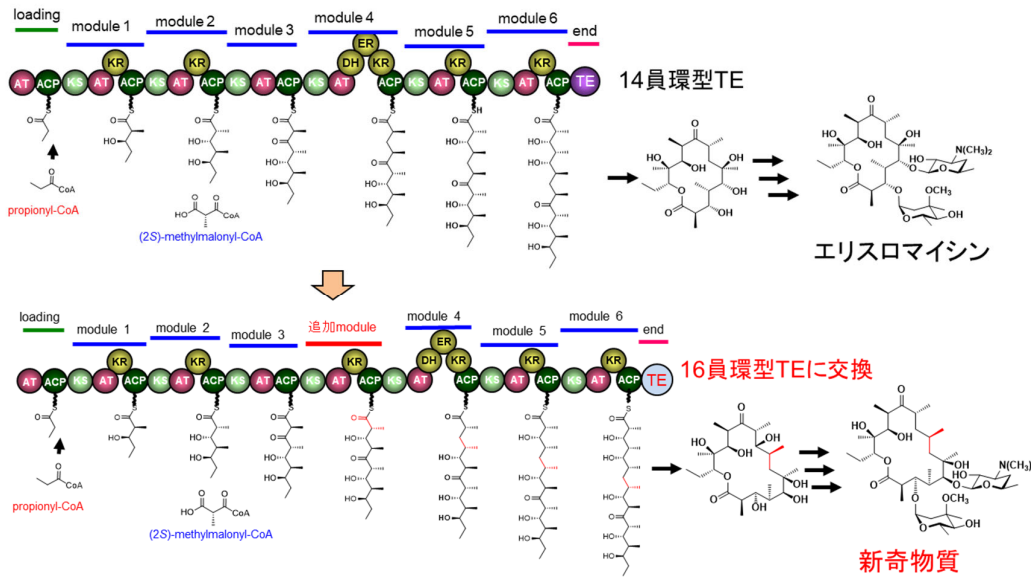


図1 本研究の核となるコンセプト。「モジュール型」生合成酵素を自由自在に改変することで、意図した骨格を持つ人工新規天然化合物を創製する。

● 本研究の学術的背景・目的

アスピリンやH2ブロッカーなど低分子化合物や、抗体医薬(ハーセプチンやオプジーボ)や生物製剤(インスリンやエリスロポエチンなど)などの高分子の間を埋める、分子量400から2,000程度の中分子と呼ばれる化合物群が、新たな医薬品リソースとして注目されている。多様な構造からなり、かつ強力な活性が担保されている中分子天然化合物は、中分子化合物ライブラリー構築のための理想的なリソースであると考えられている。しかしながら、中分子天然化合物を有機合成法で誘導体展開することは容易ではない。そこで、合成生物学的構造改変技術の開発が最も有効な戦略・方法と考えられる。このような課題に対して、ポリケチド合成酵素や非リボソーム型ペプチド合成酵素といった「モジュール型」酵素の活用は、多くの天然物化学者が夢見てきた解決策であるが、各論的研究が多数を占めており、実用的な方法論は未だ存在しない。したがって、プレイクスルを生み出すには、これら有用「モジュール型」酵素の機能を制御するための技術や、高効率な分子デザインのための構造生物学を包括的に研究することが必要である。以上を踏まえ、本研究は、モジュール型酵素を利用した実用的なコンビナトリアル(組合せ論的)生合成技術を開発することを目的としている。

	低分子化合物	中分子天然物 (マクロライドやペプチド)	高分子 (抗体医薬)
構造	 例: アスピリン 分子量: 180	 例: ラパマイシン 分子量: 900	 例: ハーセプチン 分子量: 148,000
分子量	500以下	500~2000	15万程度
分子式	C ₉ H ₈ O ₄	C ₅₁ H ₈₁ N ₁₂	軽鎖: C ₁₀₃₂ H ₁₆₀₃ N ₂₇₇ O ₃₃₅ S ₆ (214 AA) 重鎖: C ₂₁₉₂ H ₃₃₈₇ N ₅₈₃ O ₆₇₁ S ₁₆ (449 AA)
生産方法	主に有機合成	有機合成あるいは生合成 (微生物および植物)	生合成 (動物細胞)
遺伝子サイズ	-	107 kbp	642 bp (軽鎖) + 1,347 bp (長鎖)
反応数 (タンパク質合成は除く)	3	有機合成: 34工程、収率2% (~5年) 生合成: 反応数 80 (約一週間で生産) 遺伝子数 (酵素数): 75個	生合成: 反応数: 0 (糖鎖付加を除く) 遺伝子数: 2個
基本骨格構造の デザイン	比較的容易	困難 (人智を超えた構造)	容易 (20個のアミノ酸の配列で多様性を出す)

インスリン: 分子量5807, C₂₅₇₇H₃₈₃N₆₅O₇₅S₆ (21 AA+30 AA)

図2 中分子天然化合物の他のモダリティの比較

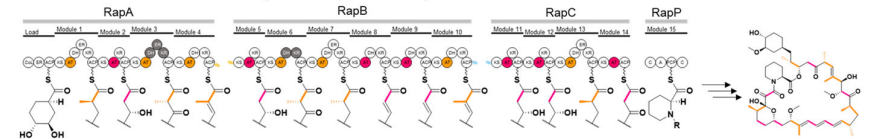
この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 独自技術を活用したコンビナトリアル生合成の実現

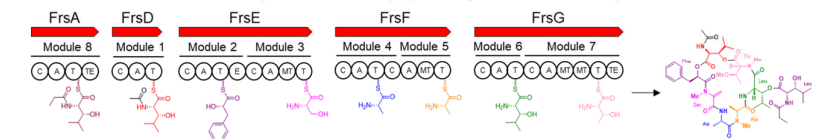
モジュラー型酵素は、酵素ドメインの集合であるモジュールが多数連なった巨大酵素であり、車の生産ラインのように次々に生合成中間体を受け渡してポリケチドやペプチドの骨格を形成する。そのため、モジュールに対応する遺伝子領域を交換、削除、追加することにより、母核改変が可能となると考えられてきた。しかし、遺伝子の巨大さと、各モジュールの高い類似性のために従来の遺伝子操作技術では自由自在な遺伝子改変は不可能であった。我々が開発したモジュール編集技術はこの問題を克服し、化合物構造デザインと遺伝子改変が1対1に対応した合目的な中分子天然化合物の母核改変技術を達成した。この独自技術を基盤として、モジュール間での中間体受け渡しを効率化するための理論を構築し、理論に基づく実用的なパーツを開発することで、あらゆるモジュラー型酵素を活用したコンビナトリアル生合成を実現することを目指す。

本研究は、産業利用が期待されている「合成生物学的手法」を、幅広い分野で応用可能な技術に高めるものと考えている。我々は、我が国の強みとする微生物ライブラリーや、天然物化学に対する知識ノウハウ等を最大限に活用し、創薬をはじめとする様々な分野での「バイオものづくり」への貢献を目指す。これにより、我が国のバイオ産業の競争力強化・新産業の創出を促進し、国際的優位性の確保に繋がることを期待している。

cis-AT 1型ポリケチド生合成 (cis-AT Type I PKS) ... C-C結合形成



非リボソームペプチド生合成 (Nonribosomal peptide synthetase, NRPS) ... ペプチド結合形成



trans-AT 1型ポリケチド生合成 (trans-AT Type I PKS) ... C-C結合およびペプチド結合形成

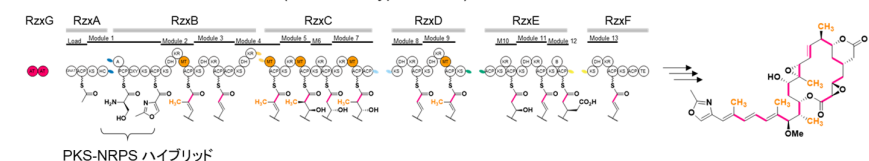


図3 「モジュール型」中分子天然化合物生合成機構