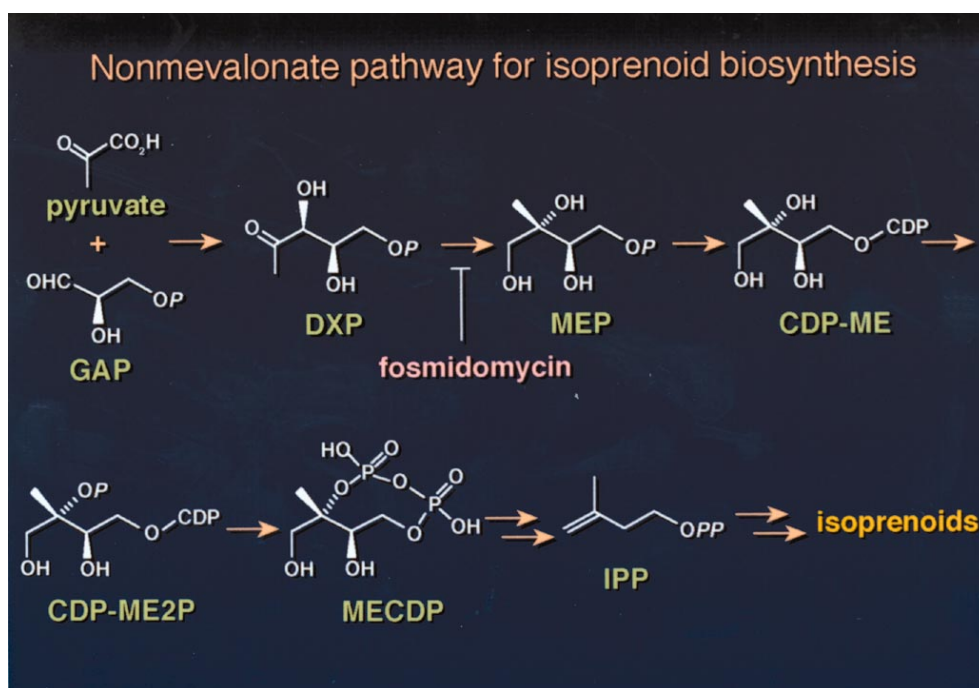


Production of Bioactive Natural Products, and
Analysis and Application of its Molecular
Mechanism to Biosynthetic Engineering
活性天然物の生産とその分子機構解析
および生合成工学への応用



プロジェクトリーダー 早 川 洋 一

東京大学 分子細胞生物学研究所 助教授



1. 研究の目的

生物が生産する多種多様な有機化合物は、医薬、農薬、香料などとして人間生活に広く利用されるとともに、近代有機化学の発展に大きく貢献してきた。生物が持つ多彩な生合成能に注目し、生理活性物質を天然有機化合物から探索する試みは、現在も幅広く展開されている。一方、生物資源が有限であることを考慮すると、生物の生合成能を積極的かつ自在に活用し、新規有用化合物の生産体系を確立することが今後の課題である。そのためには、物質生産に関与する酵素や遺伝子などの情報を蓄積し、個々の生合成機構を有機化学的精密さをもって解析することによって、生合成工学を発展させることが重要である。

本プロジェクトでは、新しい生理活性物質創製のため、最新の生命科学的手法を用いて活性天然有機化合物を探索するとともに、生合成の分子機構を解明し、生物による有用物質生産の新世代技術確立することを目的としている。本プロジェクトで得られる成果は、学術的にも社会的にも求められている新有用物質生産に直接結びつくものであり、天然有機化合物を介した生命現象の解析を通して、生命科学全般の発展に大きく貢献できるものと考えられる。



2. 研究の内容

本プロジェクトでは、カビ、細菌、放線菌などの微生物や、海綿や軟体動物などの海洋生物を用いて、その生産物から有用物質の探索を行っている。探索の対象となる活性物質としては、医薬として応用できる物質のみならず、生命現象を解明するためのツールとなりうる物質をも目指している。現在、抗癌物質や神経細胞保護物質などを目的として、以下の探索系を稼動している。

1) 癌細胞に対して特異的にアポトーシスを誘導する物質の探索

アデノウイルスE1A癌遺伝子を導入した細胞において、生理的な細胞死であるアポトーシスを特異的に誘導する物質を探索している。本系において放線菌の生産する20員環マクロライド apoptolide などを見出している。

2) DNAトポイソメラーゼ阻害剤の探索

いくつかの重要な制癌剤が標的とするDNAトポイソメラーゼの阻害剤の探索により、海綿の生産する新しい不飽和脂肪酸 amphimide 類などを得ている。

3) グルタミン酸毒性抑制物質の探索

脳梗塞などの虚血性脳障害の原因と考えられている神経細胞に対するグルタミン酸毒性を抑制する物質を探索している。本系においてカビの生産するグルタミン酸レセプター拮抗物質 kainocephalin などを見出している。

4) TGF- β 様作用物質の探索

細胞保護作用を有する成長因子TGF- β と同様な作用を発揮する物質の探索により、カビの生産する新しい環状ペプチド dihydroheptin などを見出している。

また、本プロジェクトでは、以下のそれぞれ異なった視点より、生合成機構の解析を行っている。特に、放線菌による物質生産においては、抗生物質などの生合成系に関する基礎的な知見が現在急速に蓄積されつつあり、プロジェクトのメンバーにより独自性の高い研究が進められている。

5) ホスホマイシンの生合成機構解析

抗生物質として化学療法上有用であるだけでなく、分子内にC-P結合やエポキシ環を有する有機化学的にも興味深い化合物であるホスホマイシンの生合成機構について、遺伝子レベル、酵素レベルでの解析を行っている。その結果、生合成遺伝子、反応機構、耐性機構などを明らかにしている。

6) 放線菌が生産するイソプレノイドの生合成機構解析

本プロジェクトのメンバーにより、放線菌は2種類のイソプレノイド生合成経路を持つことが解明されている。それらの生合成遺伝子の取得と機能解析を行い、これを基に生合成工学による新有用物質の創製を試みている。その過程で、放線菌ではじめて、メバロン酸生合成系におけるHMG-CoA還元酵素の遺伝子を同定している。

7) カビの物質生産機構解析

本プロジェクトのメンバーは、*Aspergillus* や *Penicillium* 属のカビに対して、それらの育成には影響を与えずに、物質生産を調節する物質 aflatoxin を、放線菌の代謝産物より見出している。そこで、その作用機構を解析し、それを手がかりに、真菌における物質生産機構全体像の解明を試みている。

3. 研究の体制等

期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者10名（内ポストドクトラルフェロー4名）

実施場所：

東京大学分子細胞生物学研究所

東京大学大学院農学生命科学研究科

東京大学大学院理学系研究科

名古屋大学農学部

富山県立大学工学部

