

Mechanistic Analysis and Engineering of Secondary Metabolism Directed toward the Designer Enzyme Systems

特異二次代謝酵素の精密解析と 人為制御による有用物質生産



プロジェクトリーダー 柿 沼 勝 己

東京工業大学

大学院理工学研究科 教授



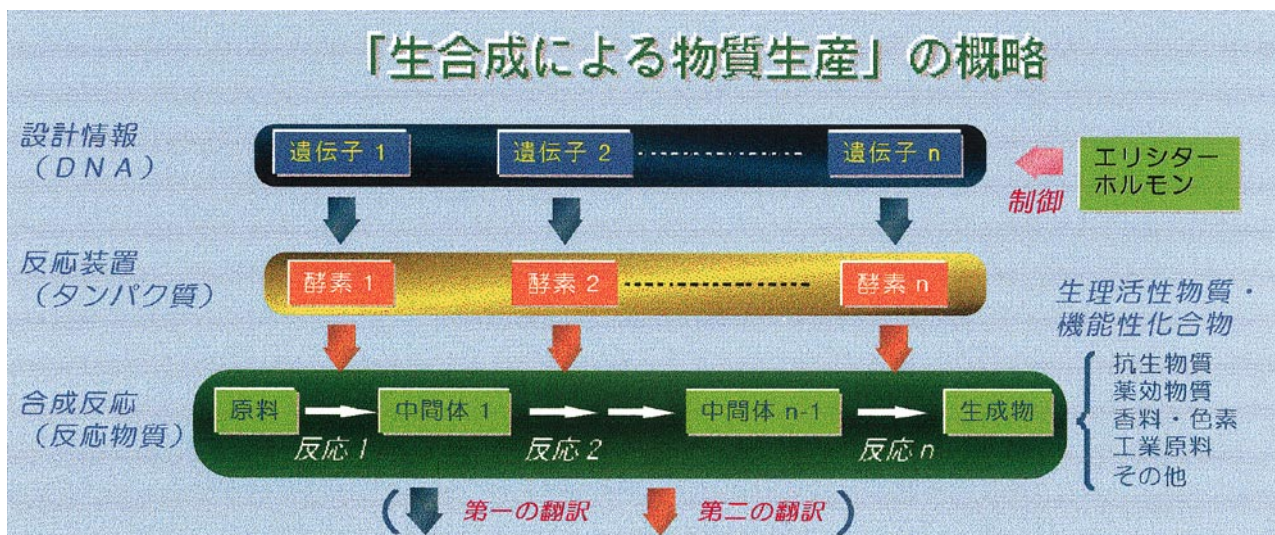
1. 研究の目的

生物は栄養を外界から取り入れ、さまざまな化学反応によって（「化学する」という言葉を使いたい）自ら生長し、新世代を生み、そして物質を外界に放出する。その全容を化学式で表すことは不可能だ。細胞は微細ながら最新の化学コンビナートをも超えるシステムとして多彩な化学的能力を持つ。人類は動植物や微生物から有用な物質を選び出し、自然の恵として医薬・農業・食品・香料等々として使ってきた。もう一段高い使い方はあるだろうか。

細胞の化学する力は遺伝子DNAに書き込まれた設計図をもとに行われる。四半世紀前遺伝子組み換え技術が誕生した時、抗生物質の生産や新薬の創製は飛躍的に増大すると期待された。インシュリン・インターフェロン等の医薬やチーズ生産の凝乳酵素がこの技術で生産され、最近では遺伝子組み換え食品が出現するまでになった。しかし現在まだ、設計図の変更は原理として可能でも有用物質を創造するまでには至っていない。設計図から物質生産に至るコンビナートシステムにある二段階の翻訳過程がそれを複雑にしているからであろう。（裏面の概念図参照）。

DNAから反応装置である酵素タンパク質を作る第一の翻訳過程は生命科学により分子レベルでかなり詳細に解明されてきた。しかしタンパク質反応装置に織り込まれた情報を別の化学式に転換する、いわゆる化学反応という第二の翻訳過程はまだ手探りの状態だ。この翻訳には使い易い化学辞書が重要だ。一つ一つの反応装置からシステム全体までを設計変更する指針の整備が生物の持つ化学する能力（生合成）を自在に使いこなす鍵となる。

このプロジェクトでは、枯渇の危機される将来の化石資源を見据えつつ、環境に適応して穏やかな条件で行なわれている生物の化学する力を21世紀の技術の一つとして生物科学と化学の手段の融合によって開拓したいと考えている。特に、生合成の第二の翻訳過程を分子・原子のレベルで化学的に精密解析すること、そして生命科学の方法論による設計変更と化学的検証を積み重ねて物質生産システムの設計基盤を明らかにすることが目的である。抗生物質や薬用植物の有効成分、特異なアミノ酸やアルカロイド、さらには有用な化学工業材料となる物質等々を産み出す生物の化学する力を中心に研究を展開し、それを活かした新たな有用物質の生産体系の構築を目指す。



2. 研究の内容

1. 微生物二次代謝酵素の解析と制御による物質生産

(1) 医薬として重要な抗生物質等は特異な微生物二次代謝で作られる。各種のポリケチド抗生物質に注目しその生合成遺伝子の解析と相互組み換え、変異酵素生産等を検討し、キメラ抗腫瘍性物質等々の有用物質生産を開拓する。(2) アミノ配糖体抗生物質生合成系の酵素及び酵素遺伝子の解析を行い、人工基質の利用などを検討してハイブリッド型物質の創製を目指すとともに、特異酵素による糖質からの化学工業材料生産の可能性を追求する。

2. 植物二次代謝システムの解析と制御による物質生産

(1) 薬用ニンジンなどの植物代謝について、テルペノイド環化酵素と糖転移酵素を中心に酵素と遺伝子を解析して、ハイブリッドや変異導入酵素の作成などにより新型酵素の創製と有用物質の開発を目指す。(2) 高等植物には含硫アミノ酸誘導体やアルカロイド、有用色素等の有用物質生産系がある。各反応過程の酵素の単離と酵素遺伝子の解析、さらにシステム制御系を明らかにし、酵素遺伝子及び制御遺伝子を植物に導入して新しい物質生産系を構築する。

3. 特異環境に生育する微生物の物質変換酵素による物質生産

(1) 特異な化学的極限条件を人為的に設定して微生物を検索し、有用な反応を触媒する酵素を探索する。新しい酵素として発見したオピン脱水素酵素の単離と結晶構造解析に成功しており、引き続き合理的変異設計及びランダム変異を検討して酵素改変の基本指針を明らかにするとともに、新有用物質生産系に展開する。(2) 同様に土壌微生物に新しい反応酵素を検索し、ニトリル代謝に関係する酵素群の単離と利用により、化学工業材料となる各種ニトリル合成法を樹立する。(3) 高温、高塩あるいは高酸性環境下で生育する古細菌の特異な膜脂質生合成反応を活用し、基礎研究に役立つ各種の脂質の生産について検討する。

3. 研究の体制

期 間：平成 8 年 10 月～平成 13 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14名（内日本学術振興会研究員3名）で構成されており、下記の研究室の大学院生も多数この研究に参加している。

実施場所：研究の主拠点は東京工業大学大学院理工学研究科にあり、東京大学大学院薬学系研究科海老塚研究室、千葉大学薬学部齊藤研究室、富山県立大学生物工学研究センター浅野研究室を副拠点として協力方式で進めている。この他の大学や海外の研究者とも情報を交換しながら研究が行われている。

