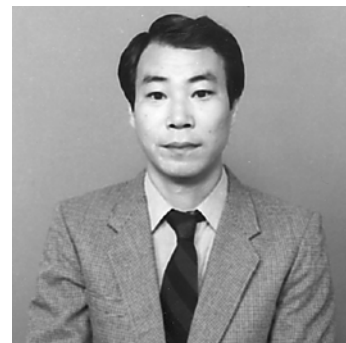


Molecular Analysis of the Initiation of Secondary Metabolite Formation and Its Application to Molecular Breeding of Producers

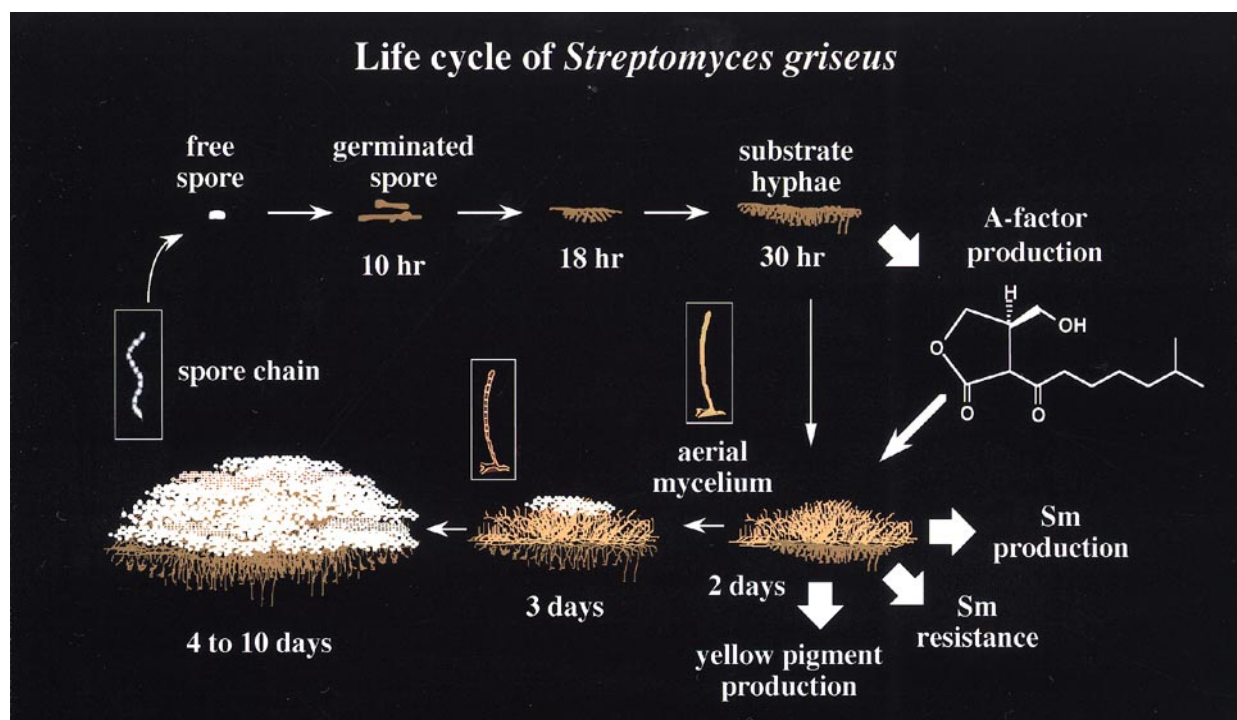
有用物質生産開始を決定する情報伝達の 分子解析と菌株分子育種への応用



プロジェクトリーダー 堀之内 末 治

東京大学

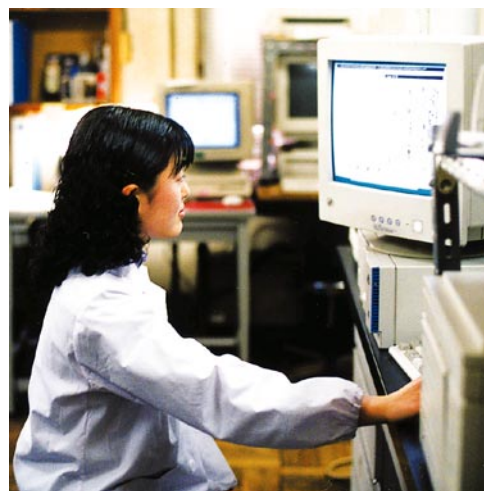
大学院農学生命科学研究科 教授



1. 研究の目的

抗生物質の登場は、不治の病と呼ばれた病気の数減らし、人類の平均寿命を飛躍的に延ばしてきました。最近では、癌の治療、予防のための理想的な抗癌剤、制癌剤の開発やエイズ等の抗ウイルス剤の開発が社会的に要請されています。また、血中コレステロールの低下剤など、健康維持のため人間の生理状態を正常に戻す多様な生理活性物質も望まれています。このような生理活性を有する低分子有機化合物の大部分は、放線菌と呼ばれる一群の微生物によって生産され、二次代謝産物と総称されます。

本研究は、放線菌の二次代謝産物がどのような制御機構で生産されるかを明らかにし、その知見を二次代謝産物の増産や新規二次代謝産物の生産に応用しようとするものです。特に、放線菌がどのようなきっかけで二次代謝産物の生産を開始するかに重点を置いています。我々は、ほとんどすべての放線菌では自身が生産するA-ファクターとよばれる低分子物質が「ホルモン」として機能し、この働きによって二次代謝産物の合成が開始され、さらには形態分化も開始されることを世界に先駆けて明らかにし、世界中の注目を集めながら本プロジェクトを推進しています。なお、放線菌はバクテリアの一種でありながら、菌糸状に生育し、最終的に数珠状に連なった胞子を形成するという複雑な形態分化を行い（上図参照）、生物の分化のモデルと言え、本研究を通じて基礎生物学的に重要な形態分化についての基礎的知見も得られるはずです。



2. 研究の内容

放線菌の二次代謝産物生産および形態分化の開始を「スイッチ・オン」するA-ファクターの信号を受け、最終的に二次代謝産物を生産し、胞子を着生するまでには複雑なシグナル（信号）伝達経路が働いています。この伝達経路を構成している多くのステップを分子レベルで解明し、その知見を有用物質を増産し、生産開始時期を早める等の実用に結びつけることが大きな目標です。またA-ファクター以外のスイッチとして、放線菌の外界の環境を感知して蛋白質のリン酸化を介して二次代謝、形態分化を開始させる信号伝達経路の存在も我々のグループで世界に先駆けて明らかにしており、本経路の解明も目標の一つです。これまでに明らかにしてきたA-ファクターによるホルモン制御や蛋白質リン酸化による信号伝達は、ヒトまで含めた高等生物に特徴的なものといわれてきましたが、これらの制御機構の研究をバクテリアである放線菌で行い、かつ研究対象が実用に直結したものであることが、本プロジェクトの大きな特色といえます。

放線菌ストレプトミセス・グリゼウスにおいて、A-ファクターは結核の特効薬であるストレプトマイシンの生産と形態分化を超微量で開始させます。これまでの研究で、A-ファクターによる複雑な調節ネットワークを提唱し、いくつかの制御ステップの分子機構を明らかにしてきましたが、本プロジェクトでこのネットワークをより精密に研究し、放線菌における「微生物ホルモン」による二次代謝産物生産・形態分化の開始機構の全貌を明らかにしつつあります。こうした制御機構の研究においては、プラスに作用する因子を増強し、あるいはマイナスに作用する因子を破壊することによって、二次代謝産物の大幅な増産が起こるという思いがけない実用上の成果がいくつか得られております。

一方では、バージニアマイシンという抗生物質を生産する放線菌においてA-ファクター様機能を発揮するバージニアブタノライドをめぐる制御機構の研究を行っています。二種類の放線菌を用いた研究は、お互いに補完的であり、密接な連携のもとに情報の交換によって優れた成果が期待されます。

また新規なA-ファクター様物質の探索研究も行っています。こうした物質を単離、構造決定し、他の放線菌に投与することによりその菌では「眠って」いた遺伝子を活性化し、新規な二次代謝産物を生産させ始めることを期待しています。同じようなことは、蛋白質リン酸化を介した信号伝達に役割を担っているそれぞれの蛋白質を他の放線菌で発現させ、新規物質の生産を引き起こそうという試みと同じです。事実、我々のグループは、ある遺伝子を他の菌で発現させることによって、その菌では「休眠」していた抗生物質合成の遺伝子を活性化させ、該抗生物質の爆発的な生産を観察しました。

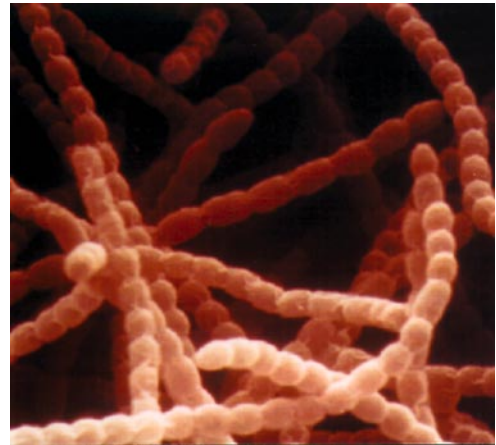
このような研究のためには、あらゆる研究手法が要求されます。遺伝子工学、蛋白質工学、免疫学的手法を駆使し、微生物遺伝学、分子生物学、天然物有機化学等の深い知識が必要です。本プロジェクトに参加して実際に実験を行っているポスト・ドクや多くの大学院生はこのような諸々の知識を身につけながら懸命に頑張っております。

3. 研究の体制

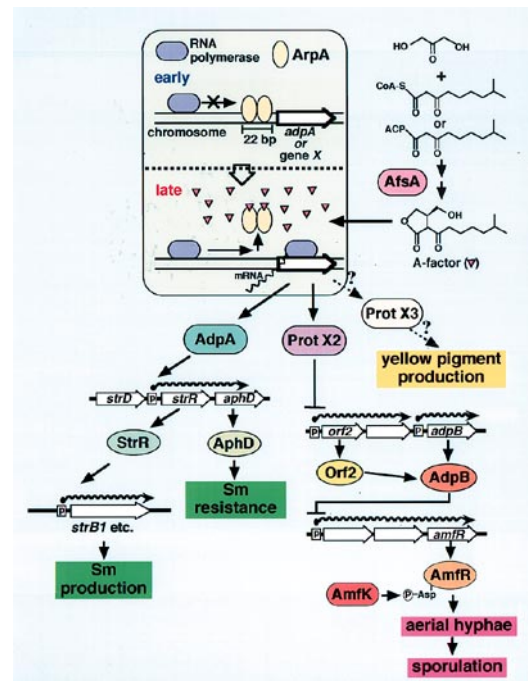
期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー2名、研究協力者10名（うち日本学術振興会研究員5名）で構成されています。このほか、それぞれの研究室に属する多数の大学院生が精力的にこの研究に参加しています。

実施場所：この研究の主拠点は東京大学大学院農学生命科学研究科堀之内研究室であり、日本大学生物資源科学部別府輝彦研究室、大阪大学大学院工学研究科山田靖宙研究室との協力方式で、密接な連携をとりながらプロジェクトを進めています。



ストレプトマイシンを生産する放線菌の胞子



A-ファクター調節ネットワーク
自身が生産するA-ファクターがいかに抗生物質生産、形態分化を開始させるかを示した信号伝達経路。