

## 【基盤研究(S)】

理工系 (工学)



### 研究課題名 新規生理活性物質生産株の超ハイスループットスクリーニングプラットフォーム構築

早稲田大学・理工学術院・教授

たけやま はるこ  
竹山 春子

研究課題番号：17H06158 研究者番号：60262234

研究分野：プロセス・化学工学 生物機能・バイオプロセス

キーワード：ラマン分光、データベース、生理活性物質、シングルセル解析、難培養性微生物

#### 【研究の背景・目的】

創薬に資するリード化合物（生理活性物質）を微生物から探索する研究は長い歴史を有し、現在までに 20000 種以上の生理活性物質が発見されている。例えば、海綿動物からは数多くの生理活性物質が発見されるが、これらの多くは、海綿に共在している微生物が生産したものである。このような生理活性物質生産株の解析のために単離培養が試みられてきたが、未だ多くの共在微生物は難培養であり、その特性には多くの謎が残されている。生理活性物質生産に関与する代謝遺伝子群を理解することが出来れば、新たな創薬リード化合物の獲得や生産に繋げることができる。このためには、多様な微生物から新規の生理活性物質の生産者を効率よく探索し、ハイスループットに培養または代謝遺伝子群の取得を試みることができる新たなプラットフォームが求められる。

#### 【研究の方法】

本研究では、陸由来、海洋由来の豊富な生理活性物質生産微生物のライブラリーを元に微生物二次代謝産物のラマンスペクトラムデータベースを構築する。顕微ラマン分光法は非侵襲に物質の分子構造を明らかにできるため、代謝物を産生している菌体をシングルセルレベルで同定できる。

さらに、環境中の未知微生物から生理活性物質生産株をハイスループットにスクリーニングするために、ドロップレットを基礎としたシングルセルラマンスペクトラム取得と微生物単離の機構を統合する。また難培養微生物については、シングルセルからゲノム情報を取得する。このために、マイクロ流体デバイスを利用した微生物シングルセルのハイスループットハンドリング技術と情報科学的解析法を改良する。得られた新規生理活性物質遺伝子群の機能解析を進め、創薬リード化合物スクリーニングの分野で世界的なリーディング技術として確立する(図1)。

#### 【期待される成果と意義】

新規解析技術の開発において海外のリードを許している現状で、日本発信の革新的な技術・システムが期待されている。本研究のキーである顕微ラマン分光法による非破壊・非標識の二次代謝産物の *in vivo* 検出法は新しい分析技術として、世界を牽引する可能性を持つと評価されている。本研究で構築する *in*

*vivo* ラマンシグナルデータベースはこれを具現化するものであり、研究現場、創薬リード化合物スクリーニングの分野で多様な活用が見込まれ、世界的なリーディング技術として新産業へもつながる技術となり得る。また、シングルセルゲノミクスのプラットフォームは難培養、未知微生物等の未利用資源の有効活用を今までにはないスピード感をもって進展させるものである。このような超ハイスループットスクリーニングプラットフォームは、今後の創薬研究におけるリード化合物探索とその活用に必要な基盤技術となる。

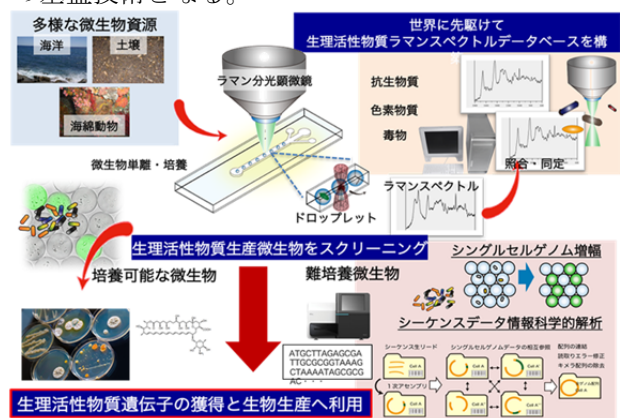


図1 生理活性物質生産微生物の高速スクリーニングと利活用

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Miyaoka R, et al. 2014. In situ detection of antibiotics Amphotericin B produced in *Streptomyces nodosus* using Raman microspectroscopy. *Marine Drugs*. 12(5), 2827-2839
- ・ Wilson MC, et al. 2014. An environmental bacterial taxon with a large and distinct metabolic repertoire. *Nature* 12959. 506(7486):58-62

#### 【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度 157,700千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.f.waseda.jp/haruko-takeyama/>  
[haruko-takeyama@waseda.jp](mailto:haruko-takeyama@waseda.jp)