

微生物の英知を生かす

高橋 俊二

土壌中では多くの微生物が相互に作用しながら、さまざまな有機物の分解や二次代謝物の生産を行っている。微生物が作り出す天然化合物の中には、アオカビが生産するペニシリンをはじめ、私たちにとって有益な生理活性物質も含まれている。人類は微生物代謝物から、抗生物質や抗がん物質などの生理活性を持つ化合物を探し出し、薬として利用してきたが、近年は微生物から薬の種となる新規の生理活性化合物を取得することは困難となってきた。しかし一方で、遺伝子配列解析技術の向上により、さまざまな微生物ゲノム情報が解読され、物質生産に関わると予想される多くの未利用遺伝子群の存在が明らかとなっている。微生物が基本的な生命現象に関わる多岐にわたる物質を生産することで、長い進化の過程で生存競争を生き抜いてきたと考えれば、未利用の遺伝子群の機能を解明し物質生産に活用することは今後の重要課題である。

微生物の二次代謝物は、生体内の多様な酵素反応により生産される。有機化学的に行うことは困難であるが、酵素的には容易に行われるユニークな反応も存在する。これら生合成遺伝子群の解析から、二次代謝物に生理活性を付与する酵素の機能を解明し、もの作りに活用することが期待されている。本稿では、微生物が生産する二次代謝物の中でも複雑な構造を有するポリケチド化合物に生理活性を付与するユニークな酵素について紹介したい。

臨床的に重要な薬剤として使われているエリスロマイシン、エポチロン、ラパマイシン、FK506などは、微生物が生産するポリケチド化合物であり、I型ポリケチド合成酵素（PKS）により生合成される。I型PKSはモジュール型酵素であり、ケトシンターゼ、アシルトランスフェラーゼ、アシルキャリアータンパク質の基本構造に加え、ケトレダクターゼ、デヒドラターゼ、エノイルレダクターゼのそれぞれのドメインから構成される。各

ドメインに基質が順に受け渡され、還元や脱水をうけた炭素鎖が正確に伸長される。しかし、生合成されたポリケチド炭素骨格は、そのままでは活性を示さず、さまざまな酵素により構造修飾を受けることで初めて生理活性を獲得する。

ポリケチド化合物の構造修飾の中で、スピロアセタール形成は非常に興味深い。スピロアセタール化合物はバクテリア、渦鞭毛藻、海綿動物から広く見いだされており、その特異な立体構造により、破骨細胞へのアポトーシス誘導、駆虫作用、イオノホア、プロテインホスファターゼ阻害、抗菌活性など広範囲の生理活性作用を引き起こすことが知られている(図1)。有機化学的に立体特異的なスピロアセタール構造を合成する場合には多段階のステップが必要であり、酵素による常温常圧下での効率的な反応を解明することができれば、新しい物質生産手法への道が開く。

これまでに知られているスピロアセタール生合成反応は大きく2つに大別でき、一つは、ポリエーテル化合物のモノニンシンA生合成で証明されているエポキシド・ケトン中間体経由の環化反応¹⁾がある。もう一つは、ジヒドロキシケトンを経由する脱水環化反応があるが、この反応にはいくつかのパターンが存在する。エバーメクチン²⁾、トウトマイシン³⁾の生合成ではI型PKSが環化の前駆体であるジヒドロキシケトン⁴⁾を直接生成するが、スピランギエンAの生合成ではI型PKSはトリオール構造を生成し、その後にP450がジヒドロキシケトンを誘導する⁵⁾。一方、リベロマイシンAの生合成では、スピランギエンAと同様にトリオール構造を生成するが、その後のジヒドロキシケトン生成には脱水素酵素が関わり、さらに興味深い事に、スピロアセタール構造は新規の立体制御酵素によって形成される⁶⁾。長い間、ジヒドロキシケトン生成に続く脱水環化反応は、熱力学的に安定な立体構造が非酵素的に選択されると考えられていたが、このようなユニークな酵素（ジヒドロキシケトン合成酵素、スピロアセタール立体制御酵素）を活用することで安定なトリオール前駆体から薬の種となるスピロアセタール構造構築が原理的に可能であり、生命科学および医薬に貢献する生理活性化合物の創製が期待される。本稿ではスピロアセタール環形成を例に挙げたが、微生物ゲノム情報を利用して新規酵素を発掘し、生理活性化合物を自在に作り出す研究が今後ますます進展するだろう。

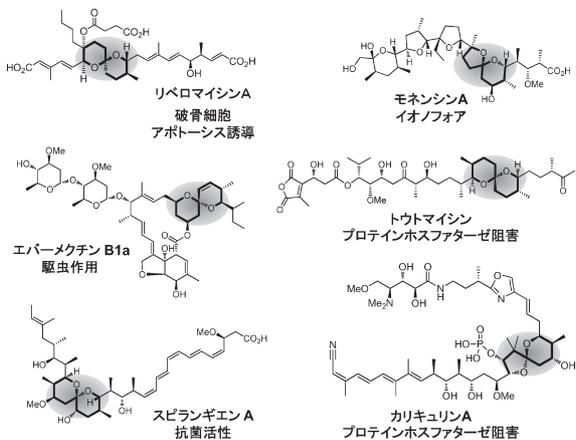


図1. スピロアセタール構造を有するポリケチド化合物

- 1) Oliynyk, M. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **49**, 1179 (2003).
- 2) Ikeda, H. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 9509 (1999).
- 3) Li, W. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **283**, 28607 (2008).
- 4) Frank, B. *et al.*: *Chem. Biol.*, **14**, 221 (2007).
- 5) Takahashi, S. *et al.*: *Nat. Chem. Biol.*, **7**, 461 (2011).