

もう無視できない天然物資源

浅水 俊平

近年ゲノム情報へのアクセスが非常に容易になり、天然物化学の分野においてもこれまで「neglect」されてきた生き物が注目されている。「neglect」は無視するとか放置するという意味でつかわれる言葉であるが、実際には研究したくとも容易にアクセスできなかった対象がDNAシーケンスなどの技術革新により研究者の手に届くところまで来た、ということを言い表している。これまで未開拓であった細菌群の天然物資源としての可能性を示す研究例として、海洋動物の共生細菌^{1,2)}、嫌気性細菌³⁾、ヒトの常在細菌⁴⁾からの天然物やその生合成遺伝子クラスターの取得例を紹介する。

植物やカビ、放線菌などの細菌から生物活性物質シードが探索され、それらを基に医薬や農薬が開発され人々の生活に大きく貢献してきた。近年では多剤耐性菌への対抗策として天然物に抗生物質シードを探索する機運が再燃する気配がある。天然物の生合成では多くの興味深い酵素が触媒する化学反応が連続的に行われ、複雑な化学構造を作り上げており、それが化学者を魅了している。細菌、特に放線菌由来の天然物では生合成の“大筋”が解明されてきた感がある。しかしながら、培養可能な微生物は自然環境中に生息する数の1%に満たないと言われ、また培養できる微生物にもまだまだ発見されていない天然物が多くあることがゲノム解析から明らかになった現在、如何に多様な構造や、生物活性を有する可能性のある未知の天然物にアクセスするルートを構築できるかが大きなポイントの一つになる。

海洋資源からの有用化合物の取得を例にあげると、カイメンやホヤなどの動物が取得源であった場合、再度その化合物にアクセスするにはサンプル採取を繰り返すか、有機合成法を確立するという困難を伴いがちな方法しかなく、取得が一回限りのものになってしまうことが多い。また、生産者は恐らく共生細菌だろうと考えられてはきたが、本当の生産者が誰なのか？という疑問に対して実験的な証拠というものはなかった。カイメンの一種(*Theonella swinhoei*)からpolytheonamideという強力な細胞毒性を有する化合物が単離されているが、Pielらは*T. swinhoei*から抽出したメタゲノムの解析から「細菌様の遺伝子構造を有する」polytheonamideの生合成遺伝子クラスターを同定した¹⁾。さらに、シングルセルゲ

ノム解析によって、*T. swinhoei*に共生する*Entotheonella*属細菌の存在を明らかにし、この細菌の9 Mb程のゲノムには、polytheonamideだけではなく、これまでに*T. swinhoei*から発見されてきた多数の二次代謝産物の生合成遺伝子クラスターも存在することを明らかにした²⁾。これまでに海洋動物から発見された天然物の多くが共生細菌由来のものである可能性を初めて明らかにしたこの発見は、これまで“放置”されてきた重要な海洋天然物への再アクセスを可能にする大きな道筋を示した。

嫌気性細菌というと、培養するのに特殊な機材を揃える必要があり、あえてその機材を揃えて天然物の探索をやろうというにはハードルが高く、手を出しにくかった。しかし、病原性細菌も存在する偏性嫌気性細菌である*Clostridium*属細菌などのゲノムが明らかになると、その中に未知の天然物生合成遺伝子クラスターが多数存在することが明らかになった。Hertweckらは培養を工夫するなどして、偏性嫌気性細菌からclosthiamideという新しい抗生物質の単離に成功し³⁾、ポストゲノム時代以前は天然物資源として“無視”されていた細菌群にも“無視できない”ほどの天然物生合成遺伝子クラスターが存在することを明らかにし、ゲノム情報を利用した未利用資源からの天然物発掘の重要性を示した。

ヒトの皮膚や腸など常在細菌は多種多様で複雑な微生物群集(フローラ)を形成しているが、Fischbachらはヒト細菌フローラのメタゲノムから3318個もの天然物の生合成遺伝子クラスターを発見した⁴⁾。また常在細菌である乳酸菌*Lactobacillus gasseri*がlactocillinというチオペプチド系抗生物質を生産することを発見した。探索資源は極々身近な環境にも存在したのである。細菌フローラでの抗生物質の生産能がどのような生理機能を果たしているか興味深い。

天然物資源はどこにでもあることは明らかであり、ゲノム情報を足掛かりに今後は如何にアイデアをひねり独自のルートを開拓するか、というところが課題である。

1) Freeman, M. F. et al.: *Science*, **338**, 387 (2012).

2) Wilson, M. C. et al.: *Nature*, **506**, 58 (2014).

3) Letzel, A. C. et al.: *Nat. Prod. Rep.*, **30**, 392 (2013).

4) Donia, M. S. et al.: *Cell*, **158**, 1402 (2014).