

微生物酵素のこれから

今井 岳志

有名な物理学の未解決問題があるように、生物学上の未解決問題のリスト¹⁾があるのはご存じだろうか。その中には脳や意識、寿命や病気、生物の進化の謎に至るまでさまざま、先端的な研究テーマが勢揃いする。だが、生物学上における謎はもちろんこのリストに収められているものだけではなく、ごく身近にも存在する。たとえば地面の土を一握り掴んだとき、その中に何種類の細菌が存在しているかというシンプルな問いである。実は正確にこれを測定する技術はまだなく、不明確なままである^{2,3)}。細菌の種類一つをとってもこのような状況であり、細菌の遺伝的多様性を反映して生み出される多種多様な低-高分子群に至ってはその機能や種類がほんの一部しかまだ解明されていない。一説では土1g中に約100万種いるともいわれる細菌群であるが、これまでに多くの研究者がこの天然の化合物ライブラリーから多くの成果物を得ている。特に生体触媒である酵素の利用は、その基質特異性の高さや、エネルギーコスト上のメリットから食品や日用品、工業分野で多用されてきた。そしてその利用は今も拡大し続けている。とりわけ近年、医療分野への貢献はめざましい。

ヒトの体内や分泌物中に特定の疾患の発症などと連動する因子（たとえば健康診断でおなじみの血糖など）が存在していることが明らかになり、それらの因子の検出・定量を目的とした検査薬が登場した。その後さらに、プロテオミクスやメタボロミクスといったオミックス関連の研究が進展するにつれ、そういった因子はバイオマーカーという概念でくくられ、医薬品業界で一つのトピックとして再認識されるに至っている。現在では数多くの検査薬が開発され、抗原抗体反応を中心とした検出方法や、酵素法を応用した検出方法が存在する。とりわけ、生体中の低分子の網羅解析を基盤としたメタボロミクスにより見いだされるバイオマーカーは増え続けており³⁾、低分子の簡便で特異的な検出を得意とする酵素法の適用がさらに広がる可能性がある。たとえば、最近ではうつ病のバイオマーカーとして見いだされたエタノールアミンリン酸の検出キットに細菌由来のアミノ基転移酵素の一種が用いられる例が登場している。また、すでに報告されている低分子のバイオマーカーの中には、簡便な検出法が見いだされていないものもいくつか存在する。今後関連研究の成果により、さまざまな低分子バイオマーカーが見いだされ、その都度に最適な酵素を付した

検出試薬が時間差で登場することが予想される。

さらに酵素はそれ自身が治療薬となりうる可能性も有している。たとえば消化に関連し、多くのプロテアーゼ類が医薬品化されている。しかしながら、こういった例は限られている。プロテアーゼは消化器内で機能するため非侵襲的な経口投与が可能であり、負担が少なく免疫原性のリスクが少ない。また、ターゲットの分子も細胞外に存在するので、高分子につきものの細胞膜透過の課題をクリアする必要がない。逆説的にいえば、これらの課題をクリアできればプロテアーゼのようにさまざまな酵素が医薬品となりうるのだが、関連技術は発展途上にある。幸い、近年の抗体医薬品や核酸医薬品といった高分子医薬品の登場は同時に、いかに大きな分子を標的の細胞内部に送達するかというドラッグデリバリーシステムに関する研究の発展を促している。まだ現時点においてはさまざまな問題を抱えているものの、いずれこれらの技術が進展し酵素やその遺伝子にも適用されるようになれば、標的となる細胞や組織内で特定の反応を賦活あるいは抑制する目的で応用されることだろう。実際に、Cas9と呼ばれるタンパク質を応用して特定の遺伝子を動物に導入する研究成果が次々に出ており⁴⁾、実験動物レベルでは比較的大きな遺伝子の導入・タンパク質の発現がすでに報告されている⁵⁾。また、昨米国においてヒトに対する臨床試験が認可されるなど、その応用が着々と進んでいる。Cas9（実はこのタンパク質自体も細菌由来の酵素だが）により導入される遺伝子が単に酵素の発現を狙ったものばかりとは限らないが、かつて微生物由来の低分子のスクリーニングが広く実施され、タクロリムス、ラバマイシン、種々の抗生剤などが見いだされ、大きな成果を残した経緯を考えると、バリエーション豊かな微生物酵素に将来白羽の矢が立つのは想像に難くない。

- 1) Dev, S. B.: *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **117**, 232 (2015).
- 2) Vigdis, T. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **56**, 782 (1990).
- 3) Jason, G. *et al.*: *Science*, **309**, 1387 (2005).
- 4) Johnson, C. H. *et al.*: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **17**, 451 (2016).
- 5) Platt, R. J. *et al.*: *Cell*, **159**, 440 (2014).
- 6) Ruan, J. *et al.*: *Sci. Rep.*, **5**, 14253 (2015).