

未培養微生物（微生物ダークマター）研究への期待

藤江 昭彦

国内の天然物創薬研究を取り巻く環境は年々厳しさを増している。最近ではさまざまな学会においても創薬シーズにつながる天然物由来化合物の発表は少なく、国内の製薬企業が天然物創薬研究から距離を置きつつある。はたして、このような状況で微生物などを探索源とした天然物創薬研究には将来性がないのだろうか？ 土壌中の微生物の利用率が現在までに10%に満たないとされている。つまり、微生物資源は人類に新しい発見をもたらしてくれる宝庫であり、新たな微生物培養法の開発、創薬標的の発見、アッセイ方法が開発されれば、引き続き天然物創薬研究から新しい医薬品の誕生が期待できる魅力的な創薬資源であると筆者は考える。

未培養微生物（微生物ダークマター）からの 創薬シーズ創出の課題

Newmanらは、これまでに市販された医薬品(1,562個, 1981–2014年)¹⁾の起源は、天然物や天然物誘導体が全体の5割以上を占めており、天然物は人智の及ばない多彩な化学構造を有する物質の宝庫であることを提唱している。その中で微生物代謝物は、培養による化合物の大量製造が可能であり、微生物の生命活動に伴って生産される化合物には、生物活性を有するものが多く、これまでも新薬の重要な供給資源として利用されてきた。2015年に*Nature*誌に発表された「iChip」という培養法を開発した欧米の研究チームは、細菌の細胞壁合成において、これまでにない新規な2つの標的をもつ新規な化合物「テイクソバクチン (teixobactin)」を難培養微生物である細菌「*Eleftheria terrae*」の培養液中より見いだした²⁾。新技術を開発し、適切に活用すれば、微生物資源から新規物質を発見できることを証明した例である。したがって、培養が困難なために利用できていない未培養微生物（微生物ダークマター）は、創薬研究における貴重な探索資源として手つかずの状態で見捨てられていると言える。このように、未培養微生物（微生物ダークマター）の潜在能力への期待は膨らむが、一方、創薬への活用を考える場合、天然物創薬は新規の生理活性物質の取得効率が向上することが重要であるとしばしば指摘される。そこで、未培養微生物を活用する創薬研究では、かかる手間、時間、コストを上回る価値を生み出す化合

物を発見するため、まず以下に述べる課題(1)～(4)をクリアしていく必要があると考える。

課題(1) 未培養微生物の分離法や培養方法の独自ノウハウの開発

課題(2) 天然物用スクリーニングアッセイ系の構築：未培養微生物の(夾雑物を含む)培養サンプル用のアッセイ方法

課題(3) 未培養微生物が生産した化合物の分析、単離、構造決定

課題(4) 評価試験用に化合物を取得するための未培養微生物が生産する化合物の生産性向上、大量培養法や精製方法の確立

さらに、未培養微生物の潜在能力を十二分に引き出すためには、下記の課題(5)～(7)の基礎分野の課題についても研究を進め、実用化に耐えうる技術に深化させておく必要があると思われる。

課題(5) 未培養微生物の安定な長期保存法の確立

課題(6) 複合微生物系における未培養微生物群の挙動、機能、未知有用物質生産の仕組みの解明

課題(7) 複合微生物系における未培養微生物群の培養制御やそれを利用した高効率な物質生産プロセスの開発

現在、筆者が所属する国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development; AMED) の創薬戦略部 (Department of

創薬戦略部が策定した知財戦略、研究戦略に基づき、創薬支援ネットワークが保有する創薬技術や設備等を活用し、基礎から臨床までを切れ目なく支援し、企業導出、治験などへの橋渡しを実施する事業

◆支援対象

- 大学や公的研究機関に所属し、実用化の可能性が高いと判定された創薬シーズ（新標的・新物質）を保有する研究者（Principal Investigator: PI）
- 創薬シーズ：First in Classの創薬に注力（医療機器は対象外）
- モダリティ：低分子化合物、中分子（ペプチドなど）、天然物、核酸、抗体など
- 疾患領域：がん、感染症、難病・希少疾患、肝炎、糖尿病、脳心血管系疾患、精神神経疾患、小児疾患など
- 研究ステージ：標的検証～非臨床開発ステージ

図1. 創薬総合支援事業（創薬プースター）

Innovative Drug Discovery and Development；以下、iD3）の創薬総合支援事業（創薬ブースター）（図1）では、国内のアカデミアにおける創薬シーズの実用化支援を主業務としている。この事業では、アカデミア発の創薬シーズに対して、①標的検証〔前期：研究仮説を検証するための試験，その他創薬戦略部が必要と認めた試験（1年）&後期：研究仮説の確からしさを検証するための試験，HTSおよび最適化に利用可能なアッセイ系の作製，その他創薬戦略部が必要と認めた試験（2年）〕，②スクリーニング，③リード最適化，④前臨床開発の4つの研究ステージの支援を通じて，最終的には企業導出を目指して支援を行っている。筆者は主に感染症領域を担当しているが，現在国が策定した「薬剤耐性（Antimicrobial Resistance:AMR）対策アクションプラン（2016–2020）」においてAMEDはAMR対策に関する創薬研究開発を推進する役割も担っていることもあり，AMR関連の創薬テーマを複数支援している。

そこで，課題（1）への取組みについては，AMR創薬研究における新規化合物や母核の枯渇化が課題となっていることから，感染症関係の学会でも注目している天然物資源を用いた検討を，スクリーニングステージのテーマで始めたところである。

課題（2）～（4）に関しては，未培養微生物ではないが，天然物創薬の創薬ブースター支援が可能な体制を構築している。具体的には，現在支援中の天然物由来の抗菌剤のテーマにおいては，外部研究機関（Contract Research Organisation：CRO）を利用した薬効試験や安全性試験，薬物動態試験などの研究支援のみならず，知財確保のための戦略策定，実用化には必須となる生産菌株の生産性

向上検討を含む生産技術の確立などの総合的な支援を創薬支援ネットワークの仕組み（図2）で実施している。

したがって，アカデミアだけで前述の課題（1）～（7）をすべて克服し，創薬に取り組むことは，現状では困難であるが，iD3の創薬ブースターなど公的創薬支援事業を活用しながら成果を創出し，産学官連携や学会などをハブにしたコンソーシアムの構築が課題解決のための有効な手段になると思われる。

さらに8番目の課題として，感染症や天然物科学の領域の研究者の育成，技術の伝承があげられる。

課題（8） 研究者の育成，技術の伝承

昨今，国内の製薬企業も基礎研究，探索研究を自ら実施しないところが増えてきていることは，読者も業界誌などのメディアを通じてご存知と思われる。その影響を受け，アカデミアにおけるバイオ系の進路を目指す学生の今後の減少を筆者は危惧している。この分野は今後の医療を支えていくうえで重要な分野であるので，引き続き優秀な人材が集まる研究領域として育ててきて欲しいところである。そのため，現在，本領域に取り組みされている（あるいは本特集をご覧になり，興味をもたれ，これから本領域に参入される）生物工学会誌の読者の皆様には是非成果を出していただき，魅力的な研究領域であることをアピールして欲しいと思う。

未培養微生物を活用した創薬研究の今後と期待

筆者は，未培養微生物（微生物ダークマター）を活用した創薬研究の展開において，新規物質発見の基本はユ

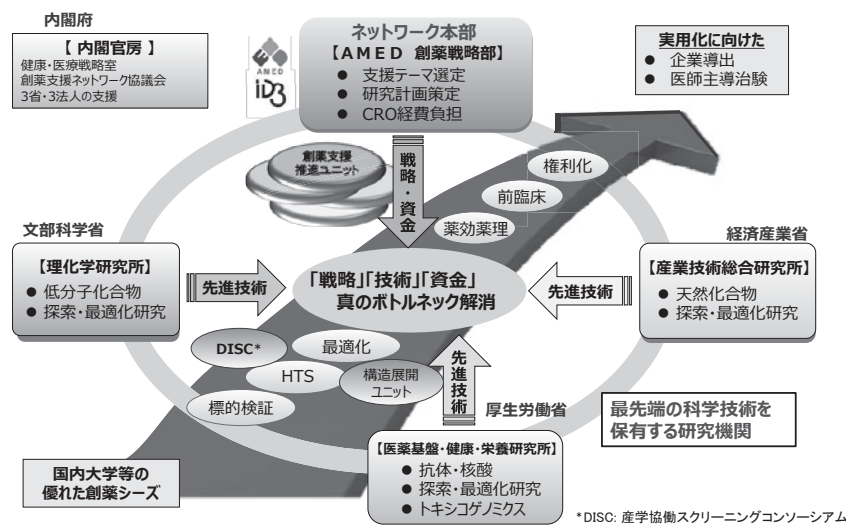


図2. 創薬支援ネットワークの体制

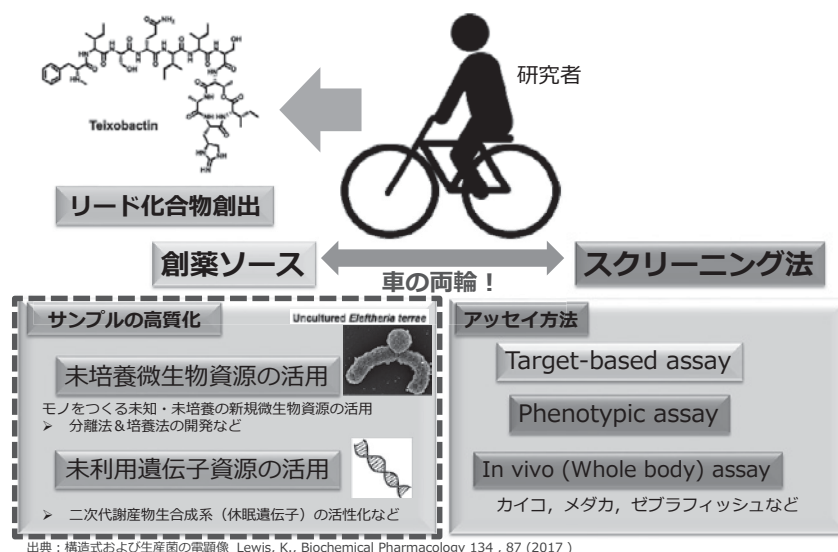


図3. 新規化合物を天然物から見つけるために

ユニークなサンプルと堅牢で独自性のあるアッセイ法が車の両輪となると考えている(図3)³⁾。微生物ダークマターは、いまだ手つかずの状態で見逃されている。新たな分離法、培養法、二次代謝産物の生合成遺伝子クラスターの異種発現などの新技術の開発によって、微生物ダークマターが今後の創薬に貢献できる可能性が大きく膨らむであろう。

現在までに、phenotypic assayにより発見されたペニシリンをはじめ、数々の抗生物質、エバーメクチン、ケミカルバイオロジーの先駆けとなったタクロリムスなど多くの化合物が、標的未知であっても活性の強さ、作用のユニークさが評価され、医薬品として世に出ている。現在、High-throughput Screening (HTS) での創薬の限界が叫ばれるなか、生体内反応の複雑さの再認識やゲノムにおける非コードDNA領域やRNA領域における科学の進歩により創薬標的の幅が広がり、近年、phenotypic assayが再評価されてきている⁴⁾。

未培養微生物サンプルなど種々の工夫を凝らしたユニークなスクリーニングサンプルと創薬標的にとらわれないphenotypic assayや生物個体を用いたwhole body assay (ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、カイコモデルなど)と組み合わせることにより新たなシーズの獲得が期待できるであろう。

創薬研究には、科学の進歩と社会のニーズに合わせて展開される側面もある。たとえば、抗菌剤の研究は80年代で研究のピークが過ぎた感があるが、近年、国際的に人の行き来が益々活発になるにしたがって、わが国においても熱帯感染症 (Neglected Tropical Diseases ; NTDs)

や薬剤耐性菌が身近な問題となる可能性がでてきている。現実には欧米を中心に薬剤耐性菌の問題が大きな社会問題としてとらえられており、日本のこの分野におけるグローバルな貢献が求められている。多くの抗菌薬を含む医薬品のルーツは天然物にあるので、今後、新規母核を見いだす可能性がある天然物創薬研究は世界からも期待されており、感染症領域における天然物活用が新規骨格を有する化合物創成の鍵になるであろう。

さらに、最先端の再生医療の領域ではiPS細胞を利用して有効な治療法のない各種疾患における病態モデルが構築されつつある。これらと未培養微生物由来の天然物サンプルを組み合わせることによっても、新たな天然物創薬の展開が図れると考える。

以上述べたように、筆者は、未培養微生物 (ダークマター微生物) の今後の研究展開には大きな期待を寄せるとともに、是非、具体的な成果を出しつつ、今後、魅力溢れる研究領域に育っていくことを期待する。

筆者も微力ではあるが、未培養微生物の有効活用の発展に貢献できればと思う。読者のみなさん、是非、一緒に日本の創薬研究を盛り上げていきましょう！創薬ブラスターへの提案をお待ちしています！

文 献

- 1) Newman, D. J. and Cragg, G. M. *et al.*: *J. Nat. Prod.*, **79**, 629 (2016).
- 2) Ling, L. L. *et al.*: *Nature*, **517**, 455 (2015).
- 3) Lewis, K.: *Biochemi. Pharmacol.*, **134**, 87 (2017).
- 4) Swinney, D. C. and Anthony, J. *et al.*: *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 507 (2011).