

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	湯澤 賢
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	政策・メディア研究科（先端生命科学研究所）
役職名	特任講師
研究課題名	合成生物学的手法による抗生物質の自在合成基盤の確立
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

抗生物質の 8 割は天然物あるいはその誘導体であり、天然の化学工場として知られるモジュラーポリケチド合成酵素（モジュラーPKS）は、エリスロマイシン、アベルメクチン、モネンシン、ロイコマイシン、ナイスタチンなど多数の抗生物質をこれまで世に送り出してきた。しかし、毎年世界で報告される新規天然物の総数は 1990 年代からほぼ変わらず約 1000 程度であり足踏み状態が続いている。さらに近年報告された新規天然物の約 9 割は、これまでに報告された天然物と構造が酷似しており、天然物は枯渇の危機に瀕している。したがって、今後も天然物を抗生物質のソースとして頼ることはリスクが大きく、新たな戦略が必要である。また多剤耐性菌の出現により抗生物質自体も枯渇し始めているため、新しい化合物ソースを発見・創出しなければ抗生物質のない厳しい時代に逆戻りする可能性が高く、我々の子孫に豊かな未来を約束できない。そこで、本研究ではモジュラーPKS という超巨大酵素の構造と機能の相関を徹底的に理解し、野生型酵素と同等の活性をもつ改変 PKS を人為的に生み出すことで、化学合成が困難な天然物様の人工化合物を微生物により効率よく短期間で大量生産する枠組みの構築を目指す。初年度は、1) 長鎖 DNA 合成の反応条件の最適化と 2) モジュラーPKS の構造解析を主に実施した。その結果、1) に関しては数十 kb のモデル DNA を多数のフラグメントから高い成功率で取得する条件を見出すことができた。今後は、さらに長い DNA をより高い効率で取得できるよう反応条件をさらに最適化する予定である。また、2) に関しては 3 種類の構造解析手法をモデル PKS に対して実施し、このうち 2 種類の方法に関しては 3D 構造モデルの取得に成功している。今後は、残り 1 種類の方法に関しても構造を取得できるよう解析条件をさらに検討する予定である。