

2022 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	2022 年 4 月 1 日～2023 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、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。一方で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。2 年目は、1) 長鎖 DNA 合成手法の確立と 2) 巨大酵素の構造解析手法の確立を目指した。その結果、1) に関しては、モデル DNA において合成効率や変異導入率の点で既存の手法を凌ぐ長鎖 DNA 合成手法を確立することができたと考えている。一方で本手法は技術的に簡便であり高校生でも実験結果の再現が可能であった。今後は当該技術によりモジュラーPKS をコードする各種 DNA を順次合成する。2) に関しては、各種方法のうち特にクライオ電子顕微鏡による単粒子解析が有効であることが分かった。モデル PKS において既報の成果より高い分解能で 3D 構造モデルの取得に成功している。技術的にはさらに改良可能であると考えており、今後は解析条件を追加検討する予定である。