

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	浅井 禎吾
研究機関名	東北大学
所属部署名	大学院薬学研究科
役職名	教授
研究課題名	合成生物学を基盤とする革新的天然物創製研究
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

本研究では、ゲノムマイニングと異種発現を基盤とする合成生物学的手法を用いる革新的天然物創製研究により、天然物の探索、天然物の構造展開、天然物の供給を高度化することで、天然物創製研究にイノベーションを起こすことを目的として研究を開始した。初年度では、合成生物学的手法を基盤とした天然物探索研究を行なった。

糸状菌 *Eupenicillium shearii* のゲノム上に機能未知ジテルペノイド生合成遺伝子クラスター (esdp クラスター) を発見した。バイオインフォマティクス解析の結果、新規天然物をコードしている可能性が高いことが示唆されたため、esdp クラスターをモデル宿主である麴菌内で再構築した。その結果、9 種の新規ジテルペノイドピロン類の獲得に成功した。得られたジテルペノイドピロン類について、アルツハイマー病の原因と考えられている A β 42 の凝集に対する阻害活性を評価した。その結果、A β 42 の凝集を顕著に抑制するジテルペノイドピロンの発見に成功した。

次に、新規ペプチド天然物を標的としたゲノムマイニングを行なった。高還元型ポリケタイド合成酵素 (HR-PKS) 遺伝子と非リボソーム型ペプチド合成酵素 (NRPS) 遺伝子の両方を含む生合成遺伝子クラスターを探索したところ、*Chaetomium mollipilium* のゲノム上に HR-PKS 遺伝子、NRPS 遺伝子、acyltransferase 相同酵素遺伝子および AMP 結合ドメイン含有酵素遺伝子からなる cmlp クラスターを見出した。バイオインフォマティクス解析の結果、新規デプシペプチド天然物をコードすることが強く示唆されたため、cmlp クラスターの異種発現を行なったところ、期待通り、L-トリプトファン、L-ロイシンおよびポリケタイドからなる新規環状デプシペプチドの獲得に成功した。