

創発的研究支援事業

終了報告書

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～2023年3月31日

研究成果の概要

本創発研究プロジェクトでは、合成生物学を基盤として「天然物の探索」、「天然物の構造展開」および「天然物の供給」にイノベーションを起こすことで、天然物を再び医薬品開発の主要なモダリティにすることを目的として研究に取りくむこととした。フェーズ1の研究では、特に「天然物の探索」と「天然物の構造展開」に焦点を絞った研究を展開することにした。まず、本研究計画の全ての共通資源となる糸状菌のドラフトゲノムライブラリーの拡充を進めた。独自に分離した植物や昆虫の内生糸状菌30種の糸状菌のゲノム解読を実施し、累計50種の糸状菌のドラフトゲノムライブラリーを整備し、ユニークな骨格形成遺伝子や生合成遺伝子クラスターを多数発見した。その中で、様々な活性が期待される骨格に着目したゲノムマイニングを実施し、新規メロテルペノイドや新規デプシペプチドの探索創製し、アミロイド β の凝集を抑制する天然物の発見に成功した。また、ユニークなドメイン構造を有するポリケタイド合成酵素 DiapA に着目したゲノムマイニングでは、植物以外で初めてとなる糸状菌のカルコン合成酵素の発見に成功した。本研究で発見した糸状菌カルコン合成酵素 DiapA は、植物や藻類で普遍的に存在する単一ドメインからなる III 型ポリケタイド合成酵素とは異なる反復型 I 型ポリケタイド合成酵素であり、天然物生合成のこれまでの概念に一石を投じる結果である。さらに、有用天然物の一群である植物フラボノイドの共通前駆体である *S*-ナリンゲニンに関して、本研究で発見した DiapA に加えて酵母由来のチロシンアンモニアリアーゼと植物由来のカルコン異性化酵素を共発現させることで、糸状菌である麹菌を宿主とした *de novo* 生合成に成功した。これをプラットフォームとして、植物遺伝子や糸状菌の様々な修飾酵素遺伝子を導入することで、多様な天然型や非天然型フラボノイドの生産が期待される。

以上、本研究では、独自に収集した糸状菌の遺伝子資源を材料として、新規天然物の合理的な探索および有用天然物の構造多様性拡充に向けたプラットフォームの構築を達成した。