

SICORP 日本-中国共同研究
「第2回生物遺伝資源」分野 事後評価結果

1. 共同研究課題名

「植物共生菌相互作用の包括的利用による二次代謝産物の網羅的解析」

2. 日本－相手国研究代表者名（研究機関名・職名は研究期間終了時点）：

日本側研究代表者

阿部 郁朗（東京大学 大学院薬学系研究科 教授）

中国側研究代表者

ガオ・ハオ（暨南大学 薬学院中薬・天然薬物化学研究所・教授）

3. 研究実施概要

天然では微生物、植物等、複数の生物種が共生している一方、研究室で行われる化合物単離研究は純粋培養によるものが多く、それによって微生物の化合物合成ポテンシャルが完全に発揮されない場合が多い。

本計画では、植物と微生物の生物間相互作用を利用し、微生物の物質生産ポテンシャルを最大限発揮し、物質生産を行うための手法の開発に取り組む。微生物内で通常の培養条件では発現しない”休眠遺伝子”を、生物間相互作用を活用して発現することで、物質生産の新技术を開発する。手法として、MS/MS ネットワーク、CRISPR、メタゲノム、エリシタースクリーニングなど最新の研究技術を用いて、化合物、遺伝子の網羅的解析を行うことで、物質生産へとつなげる。

具体的には

- 1) 薬用植物からの植物内生微生物の単離
- 2) 植物内生微生物からの低分子化合物の単離、構造決定
- 3) 微生物-微生物の複合培養を用いた新規物質生産
- 4) 生合成の手法を用いた代謝経路の理解とその改変
- 5) 休眠遺伝子を活性化するエリシターの探索

1-3 によって見出された化合物、菌体に対して 4 の手法で代謝経路の解析、改変を行い、新規天然物ライブラリーを取得する。得られたライブラリーを利用して、5 でさらに休眠遺伝子の発現に関わる化合物を取得する。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況、得られた研究成果及び共同研究による相乗効果

（論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況を含む）

本研究は、植物と微生物の生物間相互作用を利用し、微生物の物質生産ポテンシャルを最大限発揮し、物質生産を行うための手法の開発に取り組むことを目指した。そして、薬用植物からの植物内生微生物の単離、多種多様な生物活性物質の単離、複合培養による新規化合物の生産と同定、新規類縁体を迅速簡便に生合成するシステム構築を行うとともに、単独培養では得られないが異種混合培養

によって得られる化合物を誘導するような化合物を探索した。

本研究の第 1 の目的は、薬用植物から植物内生微生物を単離することであった。資源を保有する中国側が担当し、多様な風土から植物種を採取し、約 500 種の植物内生菌の取得に成功した。

本研究の第 2 の目的は、植物内生微生物から低分子化合物を単離し、その構造を決定することであった。微生物を保有する中国側が担当し、微生物を選別後、従来の解析例が少ない希少種を重点的に解析することで、多種多様な生物活性化合物の単離に成功した。

本研究の第 3 の目的は、異なった微生物を複合培養することで、新規物質を生産することであった。日本側において、複合培養に実績のある細菌、複合培養法の有用性を確認し、実績のある細菌と新たな細菌を複合培養することで、新規化合物の生産と同定に成功した。

本研究の第 4 の目的は、細菌が産生する物質の生合成経路を明らかにし、それを改変することで新規活性化合物の生産に役立てようとするのであった。日本側では、糸状菌 *spiroaspertirione A* の生合成経路を推定することに成功し、新規活性化合物合成に着手した。また、糸状菌 *austalide* の生合成経路についても大きく理解を進めた。一方、日本側の遺伝子発現系技術と中国側の遺伝子破壊技術を組み合わせることで、ヘルボール酸やフラノステロイド類の生合成経路を推定し、天然物活性を超える活性を持つ抗生物質や生物活性の高い新規類縁体を迅速簡便に生合成するシステム構築に成功した。

本研究の第 5 の目的は、単独培養では得られないが異種混合培養によって得られる化合物を誘導するような化合物を探索することであった。日本側の研究により、寄生糸状菌と放線菌を共培養することで、*beauvericin* が放線菌の物質生産を変化させることを発見し、研究を進めた。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、わが国の科学技術力強化への貢献

本研究は、生物間相互作用を利用することで、単独培養では得られない新しい化合物を取得するためのモデル研究となった。今後、本研究成果が波及し、さらなる新規化合物の同定が促進されるとともに、生合成経路解明、生合成酵素エンジニアリングによる新規化合物生産系を構築することにより、医薬品資源開拓に繋がりうる点で、社会にインパクトのある成果であるとともに、我が国の科学技術力強化に貢献した。さらに、中国の研究者と補完的な共同研究を行うことで、国際共同研究体制を強化するとともに、若手研究者の交流を通して、持続的共同体制への道筋を付けた。