

課題番号: **LS028**  
助成額: 172 百万円

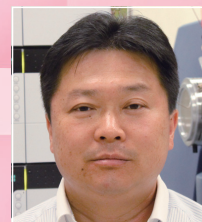
ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日  
～平成 26 年 3 月 31 日

# 生合成工学を駆使した抗インフルエンザウイルス活性物質と抗結核菌活性物質の生産

葛山 智久 東京大学生物生産工学研究センター 准教授  
Tomohisa Kuzuyama



専門分野  
天然物化学

キーワード  
生物活性物質／生合成／微生物／合成生物学

## 研究背景

既存の薬が効かない新型インフルエンザウイルスや結核菌が報告される現状、新しい作用メカニズムで効く薬剤の開発が望まれている。この状況下、インフルエンザウイルスと結核菌に効く新しい物質、ウィッケロールとカブラザマイシンが微生物の発酵物の中から見つかったが、これらの物質を効率良く生産する方法はない。

## 研究目的

ウィッケロールとカブラザマイシンが微生物の中でどのような仕組みで組み立てられるのかを明らかにし、効率良い生産方法を開発する。さらに、ウィッケロールとカブラザマイシンを生産する微生物のゲノムに加えて、産業上有用なその他の微生物のゲノムも解読し機能解析を行うことで、遺伝子資源の有効活用を目指す。

## 実績

代表論文: J. Am. Chem. Soc., 136, 4837-4840, (2014)  
J. Biol. Chem., 288, 9946-9956, (2013)  
Chembiochem, 15, 527-532, (2014)  
特許出願: 特願 2012-013149 「新規微生物及びカブラゾールの製造方法」 (2012 年 1 月 25 日)  
受賞: 日本学士院学術奨励賞、日本学士院 (2011 年 3 月)  
特記事項: 一般広報誌「弥生」、農学最前線「放線菌に秘められた機能を拓く」(2014 年 10 月)  
「マイナビニュース」、『東大、放線菌から新しいトリプトファン代謝経路を発見』(2013 年 4 月 12 日)

## 研究成果

### 抗結核剤製造のための中間物質を生産する微生物の作製に成功

カブラザマイシン誘導体は優れた抗結核菌活性を示すが、その誘導体はカブラゾールの化学修飾によって製造される。中間物質カブラゾールは、カブラザマイシン生産菌ストレプトミセス スピーシーズ MK730-62F2 株を培養して低生産量のカブラザマイシンを大量の有機溶媒を利用して精製した後、加水分解して調製しなければならない、このような煩雑な調製方法の改善が解決すべき課題となっている。本研究課題において、MK730-62F2 株からカブラザマイシンの生合成に関与する遺伝子クラスターを解析してエステル化酵素遺伝子を同定し、さらにその遺伝子を破壊することでカブラゾール生産微生物の作製に成功した。さらには、目的物質であるカブラゾールの生産量を野生株の3倍にまで増産させることに成功した (図1)。現在、カブラザマイシンの生合成遺伝子クラスターのさらなる解析を進め、カブラゾールの生合成機構の全容も明らかにしつつある (図2)。

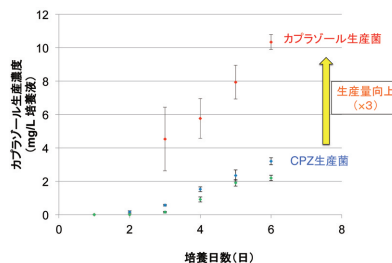


図1 カブラゾールの発酵生産

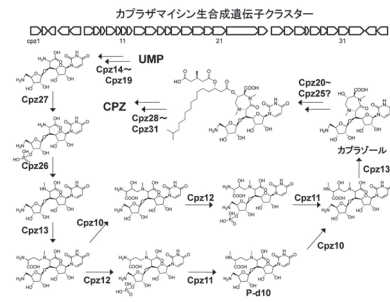


図2 カブラザマイシンの生合成経路

2020年の  
応用展開

本研究開発プロジェクトで解読される微生物のゲノム情報は、新しい抗インフルエンザウイルス物質や抗結核菌物質の開発につながるだけでなく、人類にとってより有用な医薬品

や化成品などの物質を、日本の得意分野である発酵生産という環境にやさしい方法で、将来つくりだすための貴重な遺伝子資源にもなると期待できる。