

訪問日 2025 年 6 月 6 日

九州大学 高等研究院 牛丸 理一郎 准教授

研究題名：異常アミノ酸生合成経路解明と合成生物学的アプローチによるペプチド合成

九州大学牛丸先生の研究室に訪問して、これまでの研究や助成研究についてお伺いしました。（図 1）

助成研究の概要

この研究は有機化学と生化学の間みみたいな分野になります。アプローチとしては、具体的な機能や効果をイメージするものではなく、化合物を生成する過程を明らかにすることで、作られてこなかった化合物を簡単に作るとか大量に作るとかを目指して研究しています。この研究で対象としているのは、非常に特殊な修飾がされていて、生合成のメカニズムが既存の知識とか、既存のものでは説明ができない分子だったので、これを調べれば面白い酵素とかが見つかるんじゃないかという着想で始めました。シネフンギンとファセオロトキシシという 2 つのペプチドです（図 2）。まず、このペプチドの生合成機構を明らかにする、さらにアミノ酸を繋いでいる天然の酵素を同定し、どのように繋いでいるのかを明らかにしたいと考えています。最終的には、アミノ酸を自在に繋げていき、多様で人の役に立つ化合物を作れるようにしたいと思っています。

取組内容

ペプチドやその誘導体を作るには、生合成がわからないと進みませんが、問題となるのは、遺伝子をゲノムの中からどのようにして見つけられるかということです。1 つのゲノムだけを見ていてもよくわからないので、複数の異なるゲノムを手に入れました。これらを比較解析することで、酵素の配列がわかるようになりました。シネフンギンの例では 7 ～ 8 つあることがわかりました。それらを 1 つずつ見ていくと面白い酵素がありました。この酵素をシネフンギンを作らない放線菌に与えるとシネフンギンに似た骨格が出来上がっていました（図 3）。この酵素がアミノ酸の生合成に大きな影響を与えていることがわかり、生合成の経路解明に近づいたと言えます。

バックグラウンド

学生時代は有機合成とか有機反応の開発をしていました。ただし、特定の分野に没入することはない状態でした。そんな折、留学先のテキサス大学で天然物化学に触れました。古いイメージがあったのですが、やってみると本当に面白いと感じました。遺伝子を見て、化学の知識を入れて、パズルを解くように生合成を明らかにしていくことに非常に魅力を感じていました。

苦労話

この分野に限ると、生合成を調べたいときに、基質が必要になってきますが、この基質が微生物を育てて手に入れればいいですけど手に入らない場合が結構多いんです。そういうときは化学合成で作って、反応させたいんですけど、その化学合成で作ることがそもそも、すごく難しい場合もあって、私がアメリカにいたときに最初の 1 年とか 2 年は、それしかしてなかったですね。生合成の中間体を作るところで、有機化学の技術を高めて、そこから生合成の研究に入るみたいな感じでした。

この研究に限りますと、類似したゲノムを見つけてくるところがすごく大変でした。この作業は実験というより

コンピューターの中でおこなう解析なんですけど、見つけてくるのに1年かかりました。ゲノムって、放線菌ですと6000から8000個ぐらいの遺伝子があるんです、それを細かく見ていって、この隣がどうなってるかとか遺伝子がセットになってるかとか、そういうのを細かく見ます。共通しているところを見つけましたって簡単に言いましたが、一次代謝の遺伝子は全部共通しています。なので、一次代謝の遺伝子をすべて排除するのですが、一次代謝と二次代謝の遺伝子をパッと見分けることがすごく難しい。周りを比べながらとか、すでに知られている遺伝子とどれほど類似性があるかっていうのを見ていながら、というところに結構時間がかかりました。

化合物自体すごく面白い化合物で、昔からずっと研究されているもので、時間はかかりましたけど出来たことに達成感を感じています。

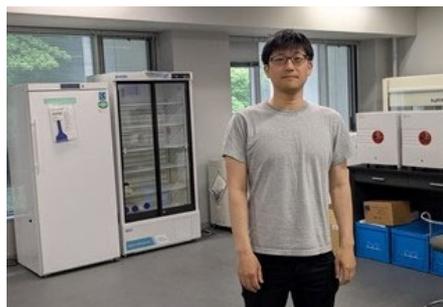


図1 牛丸先生

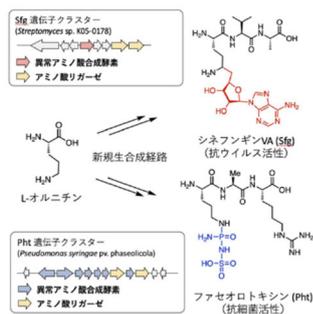


図2 研究対象のペプチド

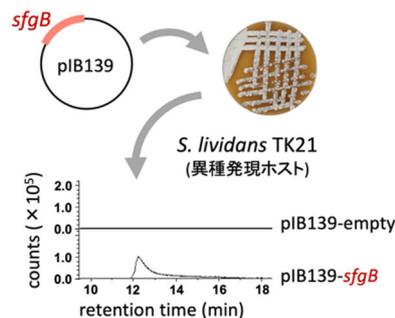


図3 生合成遺伝子の発現解析