

抗寄生虫薬などとして期待されるアスコフラノンの生合成マシナリーの解明と  
選択的大量生産系の構築に成功  
-微生物由来抗生物質の工業スケールでの大量生産に向けて-

1. 発表者：

荒木 康子（キッコーマン株式会社 研究開発本部 研究員）  
淡川 孝義（東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻 講師）  
松崎 素道（理化学研究所 革新知能統合研究センター 遺伝統計学チーム 研究員）  
阿部 郁朗（東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻 教授）  
北 潔（長崎大学大学院 熱帯医学・グローバルヘルス研究科 研究科長、  
／東京大学 名誉教授）

2. 発表のポイント

- ◆抗寄生虫薬などとして期待されるアスコフラノンの生合成経路を解明し、さらに、遺伝子操作により、所望のアスコフラノンのみを選択的に大量生産するシステムの構築に成功した。
- ◆共通の前駆体より、アスコフラノンとアスコクロリン生合成へと分岐する、新規メロテルペノイド生合成経路を解明、さらに遺伝子操作による作り分けに成功した。
- ◆抗生物質を大量生産するスーパー微生物の創出によって、創薬研究の発展に貢献する。

3. 発表概要：

メロテルペノイド化合物(テルペンとポリケタイドの部分構造を併せ持つハイブリッド型化合物)は、コレステロール低下や免疫抑制活性など数々の生理作用を持つ天然化合物です。その複雑な骨格を化学合成するのは容易でなく、生物生産系による物質生産が期待されていました。

東京大学大学院薬学系研究科の阿部 郁朗 教授、淡川 孝義 講師、長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科の北 潔 研究科長（東京大学名誉教授）、理化学研究所革新知能統合研究センター遺伝統計学チームの松崎 素道 研究員、キッコーマン株式会社の荒木 康子 研究員、伊藤 考太郎チームリーダーらの研究グループは、抗寄生虫、抗腫瘍など多様な生理活性を持つ微生物由来のメロテルペノイド化合物アスコフラノンと、その類縁化合物であるアスコクロリンの生合成経路を解明し、アスコクロリン生合成経路を遺伝子破壊することで、1 L あたり 500 mg を超える高収量のアスコフラノン選択的生産系の構築に世界で初めて成功しました(図)。その生合成経路は、共通の前駆体から特異な酸化酵素とテルペン環化酵素によって二つの生合成系が分岐する、新規性の高い経路でした。

本研究成果は、医薬品シードとして極めて有望であるアスコフラノンの安価な大量生産が実現するに留まらず、新規骨格メロテルペノイド創出の基盤構築を通して幅広い創薬研究へ貢献することが期待されます。

4. 発表内容：

テルペンとポリケタイドの部分構造を併せ持つメロテルペノイド(注1)には、ステロイドコレステロール低下剤シードであるピリピロペンや、その誘導体が免疫抑制剤として用いられるミコフェノール酸など、有用生理活性化合物が多く含まれます。これらのうち、アスコフラノン(注2)は、抗寄生虫、抗腫瘍など多様な生理活性を持ち、医薬品シードとして極めて有望であることが知られていました。アスコフラノン生産系状菌(注3) *Acremonium*

*egyptiacum* は、毒性の強い類縁メロテルペノイド化合物であるアスコクロリン（注4）も生産するため、化合物の精製などのステップを簡便にし、安価に大量生産するためには、両化合物の生合成系を同定し、片方の経路を不活化する必要があります。そのためには、各生合成ステップを担う生合成酵素をコードする遺伝子を同定する必要があります。

本研究グループは、アスコフラノン生産培地と非生産培地における生産菌の遺伝子転写（注5）を比較し、これまでのメロテルペノイド生合成の知見と照らし合わせて詳細に解析することで、アスコフラノンおよびアスコクロリンの生合成酵素遺伝子群を発見しました。アスコフラノン、アスコクロリン遺伝子群はそれぞれ糸状菌ゲノム中の離れた場所に存在することも、通常の二次代謝遺伝子群とは異なる特徴でした。次に、独自に開発した生産菌での遺伝子破壊技術を用いることで、それぞれの生合成中間体を取得し、それぞれ単離、構造決定を行うことで、その生合成酵素、反応の同定を行いました。その結果、アスコフラノン、アスコクロリンの全生合成経路の同定に成功し、アスコクロリン生合成経路を欠損し、アスコフラノンのみを生産する有用物質生産微生物を人為的に作り出すことに成功しました。この株は、野生株を超える、500 mg/Lの高収量でアスコフラノンを生産する有用微生物であり、本研究でのバイオエンジニアリングで初めて創出されました。また、その過程で、テトラヒドロフラン（注6）生合成に関わる新規なテルペン環化酵素が同定され、新規な生合成の知見を与えました。

本研究では、糸状菌由来の高生理活性メロテルペノイド化合物であるアスコフラノン、アスコクロリンの生合成経路を初めて明らかにし、生産菌の物質生産経路を改変することで、より高収量でアスコフラノンを生産するスーパー微生物の創出に成功しました。また、生合成研究の過程で、新規なテルペン環化酵素の同定に成功しました。本研究を通して、有用物質生産糸状菌の遺伝子操作技術を確立し、その生合成を人為的に操作することで、生物物質生産システムの制御による、薬理活性二次代謝産物の生合成的手法による供給へとつながることが期待されます。

本研究は、文部科学省 科学研究費補助金（JP17H04763, JP17KT0095, JP17K15679, 23117004, JP16H06443, JP18K19139, 26253025）、新学術領域研究（研究領域提案型）「生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学（生合成リデザイン）」、科学技術振興機構（JST）戦略的国際共同研究プログラム（SICORP）日本-中国共同研究 第2回生物遺伝資源分野～植物-微生物共生系、微生物叢の機能と制御に着目した基盤技術の創出～「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」（日本側研究代表者：阿部 郁朗 東京大学 教授）の支援を受けて行われたものです。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

論文タイトル：Complete biosynthetic pathways of ascofuranone and ascochlorin in *Acremonium egyptiacum*

著者：Yasuko Araki, Takayoshi Awakawa, Motomichi Matsuzaki, Rihe Cho, Yudai Matsuda, Shotaro Hoshino, Yasutomo Shinohara, Masaichi Yamamoto, Yasutoshi Kido, Daniel K. Inaoka, Kisaburo Nagamune, Kotaro Ito, Ikuro Abe, and Kiyoshi Kita

DOI 番号：10.1073/pnas.1819254116

## 6. 問い合わせ先：

### 【研究に関するお問い合わせ】

東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻

教授 阿部 郁朗（あべ いくろう）

Tel：03-5841-4740

E-mail：abei@mol.f.u-tokyo.ac.jp

長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科

教授 北 潔（きた きよし）

Tel：095-819-7575

E-mail：kitak@nagasaki-u.ac.jp

理化学研究所 革新知能統合研究センター 遺伝統計学チーム

研究員 松崎 素道（まつざき もとみち）

Tel：03-6225-2482

E-mail：motomichi.matsuzaki@riken.jp

### 【JST事業に関すること】

科学技術振興機構（JST）国際部

金山 晋司（かなやま しんじ）

Tel：03-5214-7375

E-mail：jointcn@jst.go.jp

### 【報道に関するお問い合わせ】

東京大学大学院 薬学系研究科 庶務チーム

Tel：03-5841-4719

E-mail：shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

長崎大学広報戦略本部

Tel：095-819-2007

E-mail：kouhou@ml.nagasaki-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel：048-467-9272 / Fax：048-462-4715

E-mail：ex-press@riken.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel：03-5214-8404

E-mail：jstkoho@jst.go.jp

キッコーマン株式会社 コーポレートコミュニケーション部

Tel：03-5521-5811

## 7. 用語解説：

注1) メロテルペノイド：テルペンの部分構造を持つ天然物の一群。多様な生理活性をもつことから医薬品シード化合物として期待されています。具体的には、高脂血症治療薬のシード化合物として期待されるピリピロペンや、その誘導体が免疫抑制剤として用いられるミコフェノール酸などが知られています。

注2) アスコフラノン：カビの一種 *Acremonium egyptiacum* が生産する抗生物質です。ミトコンドリアのシアン耐性酸化酵素を阻害し、アフリカ睡眠病やナガナ病を引き起こす寄生原虫ブルーストリパノソーマに対する薬剤開発のリード化合物とされています。この化合物は試験管内の培養原虫や感染マウスおよびヤギで効果があります。最近、根治薬剤療法のないエキノコックス症にも有効であることが明らかになりました。またヒトのジヒドロオロト酸脱水素酵素の阻害によってある種のがん細胞の増殖を抑制することも示されました。

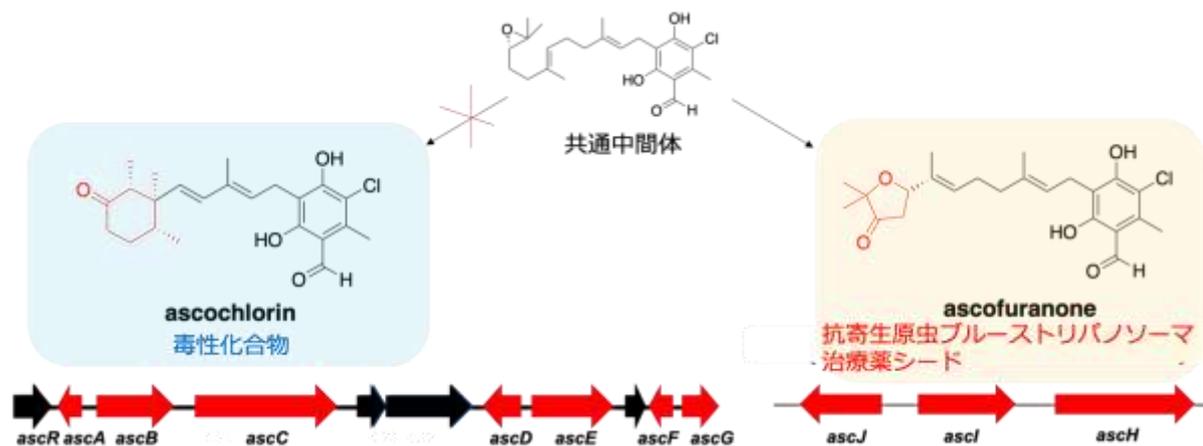
注3) 糸状菌：いわゆるカビと呼ばれる微生物の一種です。日本酒や醤油、味噌などの日本古来の発酵食品には欠かせないニホンコウジカビや、ブルーチーズを作るアオカビが含まれます。世界初の抗生物質として知られるペニシリンを合成するものや、血中コレステロールを低下させる薬物であるスタチン類や、カビ毒として知られるアフラトキシンなど、薬や毒としての効果を発揮する数多くの天然物を合成します。

注4) アスコクロリン：ミトコンドリア電子伝達系のうち複合体 III の阻害剤です。複合体 III にはユビキノールの酸化を行う **Q<sub>o</sub>** 部位と逆にユビキノンの還元を行う **Q<sub>i</sub>** 部位とが存在しますが、アスコクロリンはこの双方に結合して強力に阻害します。その結果、細胞内 ATP 濃度が低下し、細胞毒性を引き起こします。

注5) 転写：DNA（遺伝子）の塩基配列を元に、RNA（転写の産物）が合成されること。遺伝子が機能するための過程（遺伝子発現）の最初の段階にあたります。

注6) テトラヒドロフラン：飽和の5員環に酸素を1つ含んだ環状エーテル化合物です。常温・常圧では芳香を持つ無色の液体です。

8. 添付資料：



図：アスコクロリン、アスコフラノン合成経路の制御による薬用活性物質高生産系の創出