

Journal Club (No. 369) Combinatorial Biosynthesis の将来性

放線菌をはじめとして、生物材料から機能的で有用な天然物（代謝産物）を探索することは、新規物質を見つけることの困難さ（新規物質じゃないと優先権を取得できない）や、精製の煩雑さ、誘導體化・大量精製の困難さなど、さまざまな理由で、多くの研究者にとって魅力的ではなくなっており、徐々に下火になりつつある。なかでも放線菌からの新規代謝産物の報告数が減少の一途で、特に製薬企業はより簡便で多量な化合物を準備できる **Combinatorial Synthesis** にシフトしていった。われわれのように、例えば微生物の代謝産物を徹底的に取得しようとする試みは、天然物探索を再び魅力的にする方法の一つではあるが、今日紹介する **Combinatorial Biosynthesis** も上記の問題を解決に導く手法として非常に有用である。

Combinatorial Synthesis で生み出される化合物には無い多様性が、天然物がある。つまり、人の想像力・技術力を超えた、構造を我々に提示してくれる。しかし、これまで放線菌は多様な代謝産物を我々に供給し続けてきたが、環境中に存在する放線菌の約 80%の種はすでに分離できていると言われることもあって、新規物質を見出す機会はまれになってきている。これは、ある意味、放線菌が作り出せる代謝産物の限界かもしれない。そこで、生合成遺伝子へのアクセスのし易さに、遺伝子工学的手法を駆使して、望む化合物を意図的に作成したり、放線菌の代謝産物では見られなかった類縁体のライブラリーを作成するなど、有用物質(natural and unnatural product)の探索手法が変わりつつある。これが、**Combinatorial Biosynthesis** である。

今日は、未来の天然物（小[低]分子 small molecule）創製の一手法として、**Combinatorial Biosynthesis** の現状とこれからの考えてみたい。

紹介文献：

Heinz G. Floss.

Department of Chemistry, University of Washington

Combinatorial biosynthesis --- Potential and problems

J. Biotechnol. **124**, 242-257(2006) [Review Article]

要旨：

天然物は、その生態学的機能からすると、進化するうちに生物学的システムや受容体との相互作用という点で最適化されている。しかしながら、それら天然物はわれわれが望んでいる薬の性質として最適化されているわけではなく、しばしば構造を改変することによって改良される。このレビューでは、生合成経路の遺伝子改変などコンビナトリアル生合成によって、天然物の構造的多様性を増加させる可能性をまとめた。ここでは、類似構造のライブラリーを構築といった狭義のコンビナトリアル生合成と、ある特定の構造アナログの生成する代謝工学とを区別している。これらのアプローチに向けての問題点や限界点などもあわせて、議論する。われわれの研究室で行われている Ansamycin 系抗生物質に関する研究を例に示す。

結論

In conclusion, combinatorial biosynthesis in principle has considerable potential for drug discovery, optimization and production. However, as the above examples and many others illustrate, there are substantial problems to be overcome and much more work needs to be done to derive practical applications from this approach. (中略) Finally, combinatorial biosynthesis/metabolic engineering should be viewed as a complement to, not a substitute for, the screening for natural product libraries and extracts.

結論として、コンビナトリアル生合成は、原理的には、創薬や薬剤の最適化、生産に非常に可能性を開く手法である。しかし、これまでに挙げた例や他の例を見ても、超えなければならない本質的な問題があり、この手法から実際的な応用に向かうにはやらなきゃいけないことがまだまだある。(中略) 最後に、コンビナトリアル生合成と代謝工学は、天然物ライブラリーや天然抽出物を用いたスクリーニングにとって変わるのではなく、それらを補うものとして扱われるべきである。

→ 我々は遺伝子情報や酵素化学的知見に関して、すでにかかなりの情報量を有しているが、自由な化合物の創製を行うにはまだまだ不足している。しかし、いずれ遺伝子を組み合わせれば、ほしい化合物を作り出すことが可能になると考えられるし、それが究極の **Combinatorial Biosynthesis** であると考えられる。