

Journal Club (No. 433)**Genome mining for novel natural product discovery**

世界中のメガファーマが、創薬資源の探索源として天然物から合成化合物へと移行したと言われて久しい。天然物探索が非常に下火になったことは、明らかであるが、決してその火が消えなかったことも事実である。それは、創薬を目標にしている研究者の誰しもが、天然物でしか見られない構造多様性とそれらがもつ活性多様性に気づいていた、また魅力を感じていたからに他ならない(と私は信じている)。天然物探索から離れていった理由として、精製が煩雑の割には既知物質に遭遇する機会が多い、合成展開が困難な場合が多い、微量しか取得できない、などいくつか挙げられるが、後者 2 つの理由は近年の合成法の発展や、遺伝子工学的手法などによって、解決できるようになってきた。分析機器の発展に伴って、既知物質をより早く微量で検出できるようにはなったが、「遭遇する機会」が減ったわけではない。これが、天然物探索への回帰を躊躇させている最大の理由ではなからうか。

天然物探索の主たる探索源は微生物の代謝産物であるが、ここ数年のゲノム解析の速度はすさまじく、すでに 500 種以上の微生物ゲノムの解析が終了している。さらに、700 以上の微生物ゲノムが解析中であると言われている。様々な微生物ゲノムが明らかになるにつれ、微生物が持つ多様な代謝産物の潜在的な能力が明らかとなってきた。つまり、一株の微生物が多様な代謝産物を生産する能力を有しているながら、そのほとんどを我々は利用してこなかった(気づいていなかった)ことが明らかとなった。その潜在能力を活用する(発揮させる)方法は、様々検討されているが、本日のセミナーでは、天然物探索への回帰のきっかけになる一つの方法として **Genome Mining** を紹介する。

References

General

1) G. L. Challis.

Genome mining for novel natural product discovery.
J. Medicinal Chemistry **51**, 2618-2628 (2008) Miniperspective

Cited

2) S. Lautru, R. J. Deeth, L. M. Bailey, G. L. Challis.

Discovery of a peptide natural product by *Streptomyces coelicolor* genome mining.
Nat. Chem. Biol. **1**, 265-269 (2005)

3) H. Gross, V. O. Stockwell, M. D. Henkels, B. Nowak-Thompson, J. E. Lopwe, W. H. Gerwick.

The genomisotopic approach: a systematic method to isolate products of orphan biosynthetic gene clusters.
Chem. Biol. **14**, 53-63 (2007)

4) A. L. McClerren, L. E. Cooper, C. Quan, P. M. Thomas, N. L. Kelleher, W. A. Dock

Discovery and in vitro biosynthesis of haloduracin, a two-component lantibiotic.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **103**, 17243-17248 (2006)

5) S. Tohyama, T. Eguchi, R. P. Dhakal, T. Akashi, M. Otsuka, K. Kakinuma.

Genome-inspired search for new antibiotics. Isolation and structure determination of new 28-membered polyketide macrolactones, halstoctacosanolides A and B, from *Streptomyces halstedii* HC34.
Tetrahedron. **60**, 3999-4005 (2004)

6) A. H. Bonskota, J. B. McAlpine, D. Sorensen, A. Ibrahim, et al., E. Zazopoulos.

Genomic analyses lead to novel secondary metabolites. Part 3 ECO-0501, a novel antibacterial of a new class.
J. Antibiotics. **59**, 533-542 (2006)