

生物工学とケミカルバイオロジー

平賀 良知

近年、ケミカルバイオロジー (chemical biology) という言葉をよく耳にする。ケミカルバイオロジーとは、生理活性を有する低分子化合物とそれを操る化学を起点として、生物学的な研究を行う複合的な研究分野である。特に、鍵となる生理活性化合物は、これまで天然から探索・供給されたものや、これまで見いだされた生理活性化合物から設計・化学合成されたものなど、さまざまな有機分子が対象となっている。生理活性化合物の分子標的と活性発現機構の評価・解明のため、ケミカルバイオロジーは、化学・生物学・医薬学などさまざまな研究分野の研究者が集結し、研究領域がますます拡大している。

ケミカルバイオロジーの対象となる化合物は、必然的に「薬」と直結する化合物が多く、特異な生理活性を有するものである。したがって、ケミカルバイオロジーにおいては、生理活性物質の標的分子と活性発現機構の解明が主目的となるが、そのためには、種々の生理活性化合物をどのようにして確保するかが重要な問題となってくる。可能な場合は、有機合成によって目的化合物や誘導体を供給できるが²⁾、複雑な化合物となると、生体試料である動物、植物、そして微生物から目的の活性成分を直接抽出することによって供給されている。

さらに、特異な生理活性化合物を求めて、さまざまな生物試料が用いられているが、近年では、陸上生物から見いだされてくる新規化合物の発見の確率が低くなっている。そのため、特異な生理活性物質を求めて、微生物や海洋生物が産生する二次代謝産物に注目が集まっている。その際、海洋生物が産生する化合物は、多くの場合、共生する微細藻類や微生物由来である可能性が高く、海洋微生物の培養法の確立が急務な課題となっている³⁾。

海洋生物が産生する二次代謝産物に注目すると、とりわけ微細藻類や微生物から、特異な骨格を有する有機化合物が単離されている^{4,5)}。なかでも、渦鞭毛藻などの微細藻類が産生する二次代謝産物、たとえばパリトキシンやシンビジオライドに代表される超炭素鎖巨大分子、プレバトキシンBやシガトキシン、ハリコンドリンBに代表される環状ポリエーテル化合物などは、抗癌剤など医薬品のリード化合物となっている。しかしながら、上記のような特異な生理活性物質は、全合成が達成されている化合物もあるが、ほとんどは、生産する生物から取り出す方法しかない。このような特異な化合物群が、産生する生物においてどのような遺伝子群が関与して生合成されているのか、そして、産生した化合物が、その生

物ならびに生態系においてどのような役割を果たしているのかという興味は尽きないが、遺伝子工学的手法による生産が待たれる。

ケミカルバイオロジーによる成果として、放線菌やカビの仲間が生産する有用な生理活性天然物、特に、免疫抑制剤であるFK506に代表される抗生物質は、生産する微生物の培養技術の確立によって、常に安定して供給されている。特に、FK506は遺伝子工学的な手法を駆使して標的タンパク質の解明、生理活性発現機構の解明がなされた⁶⁾。しかしながら、一般に微生物の培養は困難で、全微生物のわずか1%程度しか培養できていないといわれている。この課題を解決するため、生理活性物質の生産に関与する遺伝子(群)を特定し、ライブラリーを作製し、目的の遺伝子を大腸菌など培養の容易なバクテリアに導入して物質生産を行う研究が進んでいる⁷⁾。さらに、この手法の利点である有用な生理活性天然物の生合成に関与する遺伝子(群)のライブラリー化は、遺伝子群の改変によって非天然型新規生理活性物質の産生が可能となるものである⁸⁾。

ケミカルバイオロジーの展開によって、「創薬」の立場だけでも、従来の生体試料から生理活性天然物を探索する手法、精密な有機合成反応を用いて目的化合物を全合成する手法とともに、必要とする新規生理活性物質を遺伝子工学的に創生できる手法を手に入れたことを意味している。

以上、ケミカルバイオロジーという観点から、生理活性化合物を取り巻く今後の発展を展望してみた。有用な化合物産生に関わる遺伝子情報の特定・ライブラリー化は必然であり、生物工学の果たす役割は大きい。今後のケミカルバイオロジーの展開が注目される。

- 1) Fu, H.: *Chemical Genomics*, Cambridge Univ. Press (2012).
- 2) 福山 透ら: 化学, **59**, 12 (2004).
- 3) 工藤俊章ら: 難培養微生物研究の最新技術, CMC 出版 (2010).
- 4) 伏谷伸宏ら: 天然有機化合物の構造解析, シュプリンガー・フェアラーク東京 (1994).
- 5) 北 泰行ら: 天然物合成の最新動向, CMC 出版 (2009).
- 6) Schreiber, S. L.: *Science*, **251**, 283 (1991).
- 7) Clardy, J. et al.: *Chem. Commun.*, **47**, 7559 (2011).
- 8) Abe, I.: *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1505 (2008).