

## 抗生物質の生産に適したホストの開発

木谷 茂

抗生物質は、抗菌剤や免疫抑制剤として幅広い分野で利用されている化学物質である。しかし、多様な化学構造から構成されている抗生物質には、有機化学的手法により全合成が可能な抗生物質もあれば、生物の力を借りなければ作り出せない抗生物質もある。前者の抗生物質は単純な化学構造をもつ場合に多いが、その全合成には多段階の有機化学反応を必要とするため、環境に優しいとは言えず、生物の力を利用して合成の方が生産現場の有害性または危険性回避の観点から好ましいと考えられる。一方、後者の抗生物質の場合、生産性が低いことが多く、実用化には高生産株を育種する問題をクリアしなければならない。そこで、抗生物質を生産するオリジナルの生物を育種の出発点に用いるのではなく、遺伝子工学的または発酵工学的に扱いやすい生物に抗生物質の生合成遺伝子を付与し、抗生物質の高生産化を図る研究が盛んになってきた。

抗菌剤エリスロマイシンは、呼吸器感染症や皮膚感染症などの治療薬として用いられている。また、エリスロマイシンの化学構造を鋳型にして、第二、第三世代エリスロマイシン型治療薬が開発されている。エリスロマイシンは土壌微生物である放線菌により生産されるが、Pfeiferらはその基本骨格を合成する遺伝子を汎用ホストである大腸菌にて発現させたり<sup>1)</sup>。その結果、オリジナルの生産菌が示す値にまで、エリスロマイシン基本骨格の生産性を高めることに成功した。しかし、本結果はわずかな成功例ではないかと考えられる。その理由として、抗生物質の約7割を放線菌が生産するが<sup>2)</sup>、その生合成遺伝子のGC含量は約80%までにおよび、大腸菌のコドン出現頻度に合わず、生合成酵素が発現しにくい点や、抗生物質の原料となる基質化合物の種類と量が放線菌では限られる点が挙げられる。事実、放線菌に由来する抗生物質を大腸菌で生産させた例は数少ない。そこで、抗生物質の生産能力が高い放線菌により、抗生物質を異種的に生産させる概念が生まれてきた。

熱帯病治療薬エバメクチンを生産する放線菌 *Streptomyces avermitilis* は、初めてゲノム情報が解読さ

れた産業放線菌である<sup>3)</sup>。そのゲノム上には生育に必要なとされない二次代謝産物の生合成遺伝子が多くあることから、遺伝子発現と基質供給の両面から抗生物質の異種生産に適したホストであると推測された。小松らはまず、生産させる抗生物質に基質またはエネルギー供給を振り向けるため、二次代謝生合成遺伝子の多くが座乗するゲノム左側領域の約20%と主要生産物の生合成遺伝子をゲノムより欠失させた<sup>4)</sup>。次に、構築したゲノム再構成株にアミノグリコシド系抗生物質ストレプトマイシンまたはβ-ラクタム系抗生物質セファマイシンの生合成遺伝子群を導入したところ、生産菌（遺伝子供与菌）の数倍もの生産性を示した。また、生合成遺伝子の発現を調節する制御遺伝子のプロモーター部位を改変した結果、抗生物質の生産性がさらに向上した。一方、マクロライド系抗生物質プラジエノライドの生合成遺伝子群のみの導入では、その生産が見られなかったが、制御遺伝子の強制的発現により、プラジエノライド生産に成功した。最後に、植物由来テルペノイド系化合物アモルファジエンの異種生産にも挑戦している。アモルファジエンは抗マラリア薬であるアルテミシニンの原材料である。放線菌のコドン出現頻度に合うように人工的に合成したアモルファジエン生合成遺伝子を導入したところ、アモルファジエンの生産が確認された。これにより、付加価値の高いアルテミシニンの生産効率が上がると予想される。

今までは、1つの抗生物質の生産性をいかにして高めるかに研究の焦点が当てられてきた。しかしながら、上述のように多彩な抗生物質の生産に適したホストが開発されたことにより、次世代型も含めた抗生物質が大量かつ安価に供給されることが期待される。

- 1) Pfeifer, B. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 3287 (2002).
- 2) Bérdy, J.: *J. Antibiot.*, **58**, 1 (2005).
- 3) Ikeda, H. *et al.*: *Nat. Biotechnol.*, **21**, 526 (2003).
- 4) Komatsu, M. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 2646 (2010).