

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	湯澤 賢
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	政策・メディア研究科（先端生命科学研究所）
役職名	特任講師
研究課題名	合成生物学的手法による抗生物質の自在合成基盤の確立
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

抗生物質の約 8 割は天然物あるいはその誘導体であり、天然の化学工場として知られるモジュラーポリケチド合成酵素（モジュラーPKS）は、エリスロマイシンやフィダキソマイシンなど多数の抗生物質をこれまで世に送り出してきた。一方で近年報告された新規天然物の約 9 割は、これまでに報告された天然物と構造が酷似しており、天然物は枯渇の危機に瀕している。したがって、今後も天然物を抗生物質のソースとして頼ることはリスクが大きく新たな戦略が必要である。また多剤耐性菌の出現により抗生物質自体も枯渇し始めているため、新しい化合物ソースを発見・創出しなければ抗生物質のない厳しい時代に逆戻りする可能性が高い。そこで、本研究ではモジュラーPKS という超巨大酵素の構造と機能の相関を徹底的に理解し、野生型酵素と同等の活性をもつ改変 PKS を人為的に生み出すことで、既存の抗生物質等のアナログを効率よく短期間で微生物生産する枠組みの構築を目指す。3 年目は、1) 長鎖 DNA 合成手法の確立と 2) 超巨大酵素の構造解析手法の確立を目指した。1) に関しては、最大で 50 kb の長鎖 DNA の構築に成功している。また我々はこれまで 25-50 kb の様々な長鎖 DNA を合成しているが変異はこれまで一度も検出していない。現在は 50 kb を超える DNA の合成を試みている。当該技術はほぼ確立できたと考えている。2) に関しては、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析に焦点を当て、様々な条件で 3D 構造モデルの取得を行なった。その結果、1 モジュールのモデル PKS において各種条件で既報の成果より高い分解能で 3D 構造モデルの取得に成功しているものの、全体の 6-7 割しか構造が見えないという課題がある。より広範囲の構造を可視化するために、現在モデル PKS の変異体を作製しており、来年度以降に技術の確立を目指したい。