

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

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	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

抗感染薬（抗菌薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬など）の約 7 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機能改変 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。

本研究課題の核となる技術として長鎖 DNA 合成があり、技術開発に取り組んでいる。今年度は当該技術を活用した長鎖 DNA の多重編集に成功するなど更なる進展があった。また、本研究課題の重要なマイルストーンとしてモジュラーPKS の構造解析を掲げており、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析を行っている。今年度はついに標的 PKS の構造解析に成功し、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た。これらの研究成果を活用して、来年度以降は機能改変 PKS の創造し、既存の抗生物質等の各種アナログの生産を目指す。