天然物全合成と生合成

北海道大学大学院理学研究院教授 及川 英 秋
Hideaki Oikawa

私は、学生時代、生理活性天然物の単離構造決定、全合成研究を行う研究室に所属し、天然物合成をテーマに研究を行った。天然物の全合成は、その複雑な構造を研究者の有機合成の知識、技術を総動員して、如何に効率良く達成するか、研究者の腕の見せどころであり、その困難さゆえに多くの優秀な研究者が競い合う研究領域である。私の場合、方法論にこだわった経路をとったためか、単純な構造ながら合成がうまくいかない状況だった。こんな中で、文献で読んだトロピノンやカルパノンなどの biomimetic (生合成模倣的) な合成のエレガントさに触れてから、その源となった生合成に興味を持った。

当時、生合成研究といえば同位体標識の前駆体を生産生物に投与して、その標識パターンを調べるもので、経路の概略がわかる程度であった。しかし、80年代半ばに遺伝子側から酵素反応を調べることが出来るようになると、それまで謎とされていたポリケタイドやテルペンなどの医薬品の供給源となる、複雑な天然物の生合成反応の各過程が次々と酵素レベルで明らかにされていった。2000年以降、生物のゲノム情報が入手されると天然物の設計図とも呼ぶべき遺伝子のセットが、網羅的に取得可能になるとともに、実は数多く眠っていることがわかってきた。最近では次世代シーケンサーの出現により、微生物ゲノム情報が個人レベルでも手が届く値段になっている。当然のように、遺伝子発現により調製した酵素により、*in vitro* や *in vivo* での天然物の合成例が報告され始めた。もはや biomimetic ではなく、まさに生合成的に天然物が供給出来る時代を迎えつつある。私は、若い時に感動した一挙に骨格構築を行う酵素反応を対象に合成的手法を取り込んでこの分野の研究を進めてきたが、縁あって文科省科研費新学術領域研究“生合成マシナリー”を立ち上げ、この分野を先導する研究者とともに、以下を実践する機会が与えられている。ゲノム解析データから天然物の設計図を短時間で見出す手法を開発し、遺伝子を放り込めば天然物を作ってくれる便利な微生物宿主を用意して、培養困難な微生物由来の物質、生産量の少ない稀少天然物、ゲノム上に眠る新たな

天然物の発掘を進めている。

多数の先駆的研究から、いったん反応機構が調べられた酵素は、遺伝子の配列相同性から、類縁酵素の機能が推定可能になる。これにより典型的な天然物生合成は、骨格合成(10種類程度)、骨格修飾(水酸化、アシル化、アルキル化、糖転移)、特殊な部品の合成に大別され、これら反応の組み合わせという驚くほど単純な方法論で多様な物質を生産すると予想されている。天然物生合成の概要がわかるにつれ、多様性を生み出す原動力が、上流の酵素の変異によって生じた中間体モドキを下流の酵素が変換するという柔軟なシステムが支えていることが容易に想像できる。この生物が選択した進化可能なシステムを人工的に利用できるかは、今後の課題である。

人工的制御下での生合成による天然物合成は、いま始まったばかりであり、化学合成にとって代わる状況にはない。しかし、発酵法によりペニシリンやバンコマイシンが大量生産されることを考えると、将来的に実用化されるものと思われる。全合成でもリパーゼを使った光学分割が組込まれることがあり、酵素あるいは微生物変換を用いた合成の論文が、時々本誌にも掲載されてきたため、合成屋にも多少は酵素に対する理解があると信じる。遺伝子工学の進歩により合成遺伝子の発注が可能であり、制限酵素フリーのクローニングなどを利用すれば、酵素の調製は化学者にもさほど困難なく出来る時代である。酵素を使って原料合成を簡便に行い、こだわりの反応に十分時間を使えるなど、長くてつらい全合成に多少なりとも貢献できる日がくるかもしれない。化学合成の素晴らしさは、医薬品の開発などで特に必要とされる誘導体合成の容易さであり、設計の自由度であろう。酵素合成は、そうした化学合成における補完的なプロセスとなることを期待したい。

以上、研究開始当初、趣味的な研究と揶揄され、研究者人口の少なさを嘆いていた分野が、いまや最先端の研究と脚光を浴びている。若い研究者諸氏には勇気を持って興味ある分野に飛び込み、有機合成の新たな境界領域を開拓して頂きたい。

(2012年10月5日受理)