G2-10　巨大酵素の精密改変による複雑分子の骨格編集技術の開発

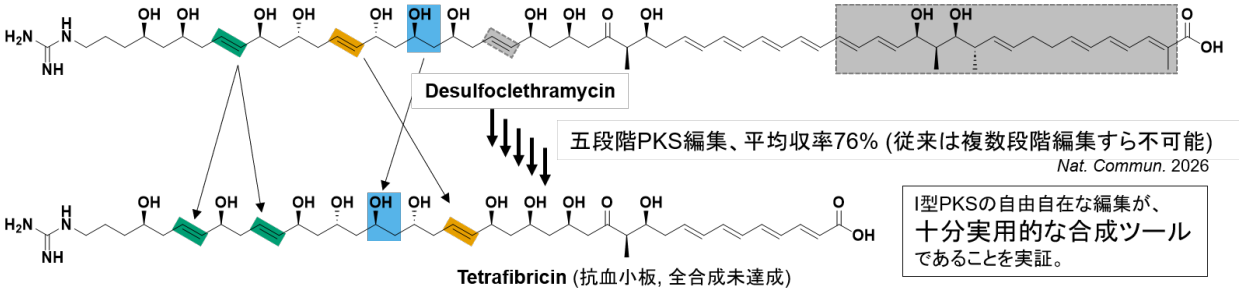
○工藤慧[1]・新家一男[2]（産総研 細胞分子[1]、産総研 モレキュラーバイオ[2]）

天然化合物は人知を超えた複雑な骨格を有し、様々な生物活性を示す医薬品の源泉として利用されてきた。しかし多数の不斉点を持つような化合物骨格は現代の有機化学をもってしても依然として誘導体展開が困難であり、生合成を活用した骨格改変技術が切望されてきた。

複雑な天然化合物の中でも特に重要な、抗生物質 erythromycin や駆虫薬 avermectin（大村 智 先生, 2015 年ノーベル賞受賞事由）などのマクロライド化合物の生合成装置である I 型 polyketide synthase（PKS）は、「モジュラー型」酵素と呼ばれる巨大酵素であり、立体制御された置換基を持つ 2 炭素ユニットを生合成する「モジュール」が連なり次々に中間体を伸長してポリケタイド骨格を形成する。このためモジュールの組合せを人為的に改変することで、自由にデザインされたポリケタイド骨格を創製できると考えられてきた。この発想を実現することは、30 年以上もの間、生合成工学が目指してきた到達点の一つである。

I 型 PKS のエンジニアリングにおける大きな障害の一つは、I 型 PKS をコードする遺伝子が長大かつ配列類似性が高いため、遺伝子操作が極めて困難なことである。我々はこの課題を解決するため、200 kb にも及ぶ配列を細菌人工染色体（BAC）技術によってクローン化し、試験管内でゲノム編集ツールの Cas9 と人工ゲノム構築技術の Gibson assembly を組み合わせることで、I 型 PKS 遺伝子を一塩基のエラーもなく精密に編集する技術を確立した（1）。

本技術によって様々なポリケタイドの骨格を改変できることを明らかにしてきた一方で、改変化合物の収率はしばしば 1~10%程度と低く、多段階の骨格改変に堪えないことが次の問題であった。そこで I 型 PKS の配列進化と、生合成中間体に対する酵素の基質認識を考慮した新しい「モジュール」概念を提唱し、実際に五段階の PKS 編集によって平均収率 76%で desulfoclethramycin の骨格編集に成功した（2）。



本講演では、以上のような我々の最近の研究成果を中心に、ポリケタイドの骨格編集技術が近年漸く実用的な合成ツールとして利用可能な水準に到達してきたことを紹介する。複雑分子の利活用を拡大・推進する基盤技術の一つとして、レトロ「生」合成が浸透する一助になれば幸いである。

1）K. Kudo, T. Hashimoto, J. Hashimoto, I. Kozone, N. Kagaya, R. Ueoka, T. Nishimura, M. Komatsu, H. Suenaga, H. Ikeda, K. Shin-ya, *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, 4022.

2）K. Kudo, T. Hashimoto, T. Awakawa, L. Zhang, T. Nishimura, J. Hashimoto, I. Kozone, N. Kagaya, H. Suenaga, A. T. Keatinge-Clay, I. Abe, K. Shin-ya, *Nat. Commun.*, **2026**, *17*, 4979.

PROFILE

工藤慧（国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門　主任研究員）

①学歴・職歴：2018 年、東大院農にて博士(農学)。同年、産総研創薬基盤研究部門研究員。2020 年、同細胞分子工学研究部門研究員を経て 2024 年度より主任研究員。②専門分野：天然物化学（特に二次代謝産物の生合成）、遺伝子工学、合成生物学。③天然有機化合物討論会奨励賞（2022 年）。⑤2022 年より天然物化学談話会の世話人を務めております。ぜひ多様なバックグラウンドの方にご参加いただき、交流を拡げられれば幸いです。趣味：お酒（ウイスキー、泡盛、ビールなど）

Copyright(c); 2026, The Chemical Society of Japan