

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		麹菌異種生産系を基盤とするリボソームペプチド抗生物質の探索			
研究テーマ (欧文) AZ		Discovery of fungal ribosomal peptide antibiotics based on <i>Aspergillus oryzae</i> heterologous expression system			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) アサイ	名) テイゴ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	浅井	禎吾	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Asai	Teigo	研究機関名	東京大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京大学大学院総合文化研究科・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>天然物は医薬品開発の重要な資源として再び注目されるようになっている。糸状菌のゲノム上には数多くの未利用生合成遺伝子が数多く存在し、これらをうまく活用することができれば、多様な新規天然物を創生することができると期待される。本研究では、新たな抗生物質の開発リードになる天然物を発見することを念頭におき、糸状菌のリボソームペプチド二次代謝物に着目した。まず、独自に解析した植物や昆虫の内生糸状菌のゲノム情報やデータベースに登録されている遺伝子情報を利用して、独創的なリボソームペプチド天然物を創生すると期待される遺伝子クラスターをゲノムマイニングの手法を用いて探索した。その結果、様々な菌のゲノム上に多様なリボソームペプチド天然物をコードすると予想される遺伝子クラスターを数多く見出した。リボソームペプチドのコアを形成するペプチド配列は多様性に富んでおり、また、クラスターに含まれる修飾酵素をコードする遺伝子も多岐に渡っており、多様な新規リボソームペプチドの存在が示唆された。そこで、まず、ジョロウグモ内生糸状菌に見出した 6 つのクラスターのうち、2 つのクラスターを麹菌で異種発現した。形質転換体は作製できたものの、導入遺伝子に特有の代謝物の発見には至らなかった。そこで、見出した候補クラスターについて再度詳細な遺伝子解析を行った。その結果、数種の菌に渡って高度に保存されているクラスターが存在することを見出した。このことは、化合物の生産に必要な遺伝子を推定するのに非常に役立つ情報であり、また、複数の菌種の遺伝子情報を利用することができるため、これらを異種発現することにより新規 RiPPs 化合物が取得できる期待が高い。そこで、いくつかの菌で高度に保存されているクラスターのうち <i>Pestalotiopsis</i> 属菌や <i>Penicillium</i> 属菌で見出したリボソームペプチド二次代謝物生合成遺伝子クラスターについて、クラスターに含まれる候補遺伝子を全て導入した形質転換株を作製し、それらの代謝物の解析を行っている。</p>					
キーワード FA	天然物化学	糸状菌	異種発現		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA	1	6	0	8	4	2		
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Fungal secondary metabolites are promising source for drug discovery and the endeavor to search novel natural products from fungi is continuing. Recent advances in next-generation sequencing revealed that fungi possess a huge number of cryptic biosynthetic gene clusters that could not be accessible by conventional method for natural product discovery. Therefore, we have focused on those untapped biosynthetic gene clusters as potential source for novel natural products. To use those gene clusters, we applied combined use of genome mining and *Aspergillus oryzae* heterologous expression system. Among untapped gene clusters, we focused on Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides (RiPPs). Although fungal RiPPs have been found in limited numbers, most of them showed potent biological activity. In addition, recently only a few biosynthetic machineries have been cleared.

We carried genome mining in fungi collected from plants and insects and found a large number of putative fungal RiPPs biosynthetic gene clusters. They are rich in diversity and putative precursor peptide sequence indicated that they coded novel fungal RiPPs. Thus, we re-constructed several clusters which appeared in *Penicillium* sp. and *Arthrinium* sp. in *Aspergillus oryzae*. The transformants were cultivated under several conditions and the extracts of both culture media and mycelium were analyzed by HPLC. However, any compounds originated from introducing gene clusters. Now, we try to re-construct those gene clusters by using cDNA of the gene host microorganisms. In addition, we re-constructed putative RiPPs gene clusters found in *Pestalotiopsis* sp. that are highly conserved in several fungal species.