

微生物由来の新規生理活性 物質およびその製造方法

産業技術総合研究所
生物プロセス研究部門
生物資源情報基盤研究グループ
総括主幹 木村 信忠

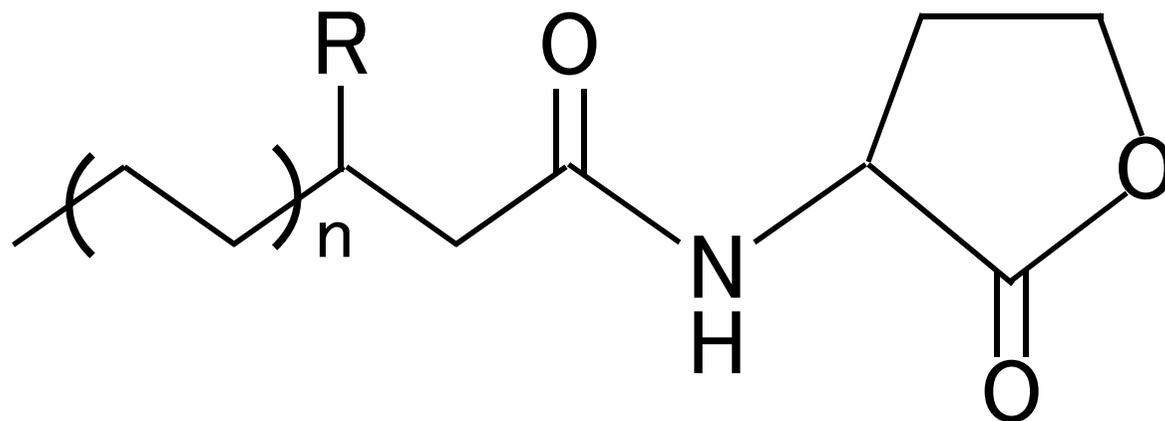
2019年7月2日

従来技術の概要

微生物はオートインデューサー(AI)と呼ばれる低分子化合物を言葉のように利用し、互いに情報交換しており、**バイオフィルム形成や発光、走化性、病原性の発現など**に関与している。代表的な AI はアシルホモセリンラクトン(*N*-acyl-L-homoserine lactones: AHLs)であり、3 位の炭素の状態やアシル鎖の長さが異なるAHLの異性体がAIとして利用されている。

N-アシル-L-ホモセリンラクトン (AHL)

オートインデューサー (AI) の一種



保存されたラクトン環とアシル基が連結した構造

細菌 (特にグラム陰性菌) の走化性、発光、バイオフィルム形成、病原性発現に関与

従来技術の概要

- AHLが、環境微生物や病原性微生物の微生物間コミュニケーション物質として、微生物の挙動を制御し、特に病原性微生物に対する病原性発現を調節する物質として注目されている。
- また、哺乳類に対する育毛促進効果や創傷治療に効果的な物質として報告されている。

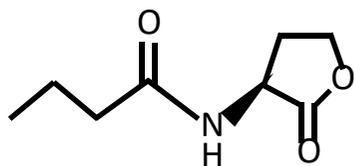
従来技術とその問題点

- しかし、AHL は常温環境下において安定性が低く、実用の際には常温環境下での利用が想定されるが、**化合物の安定性が問題**である。
- また、AHLは、化学合成法によって製造可能ではあるが、多段階のステップによるプロセスによって合成されることから、現状では**価格がmg単位で数万円程度**の高価であり、また大量生産には大きな設備投資を伴い、環境負荷も懸念される。

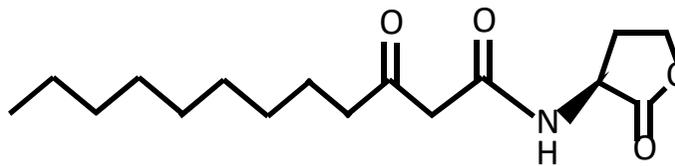
従来技術とその問題点

さらに、AHL には 3 位の炭素の状態やアシル鎖の長さが異なる AHL 異性体が存在するが、微生物はその種類に応じて異なる AHL 異性体を AI として利用しており、微生物の種類に応じた AHL 異性体を合成する必要が有る。

オートインデューサー(AI) 活性が知られている AHL 異性体

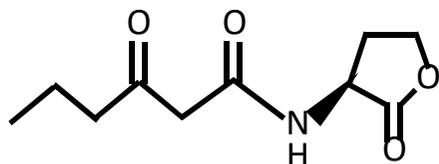


N-butanoyl-L-HSL
(C4)



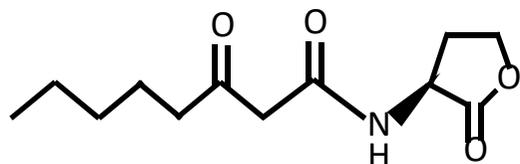
N-(3-oxododecanoyl)-L-HSL
(3-oxo-C12)

Pseudomonas aeruginosa
(緑膿菌)



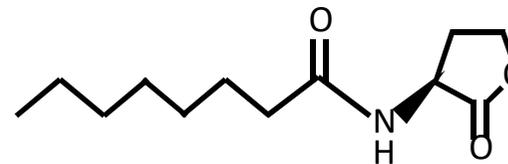
N-(3-oxohexanoyl)-L-HSL
(3-oxo-C6)

Vibrio fischeri
Erwinia carotovora subsp. *carotovora*
Enterobacter agglomerans
Yesenia enterocolitica



N-(3-oxooctanoyl)-L-HSL
(3-oxo-C8)

Agrobacterium tumefaciens



N-(octanoyl)-L-HSL
(C8)

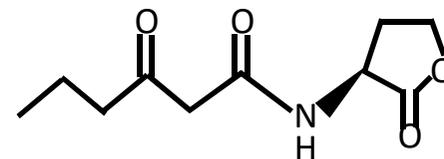
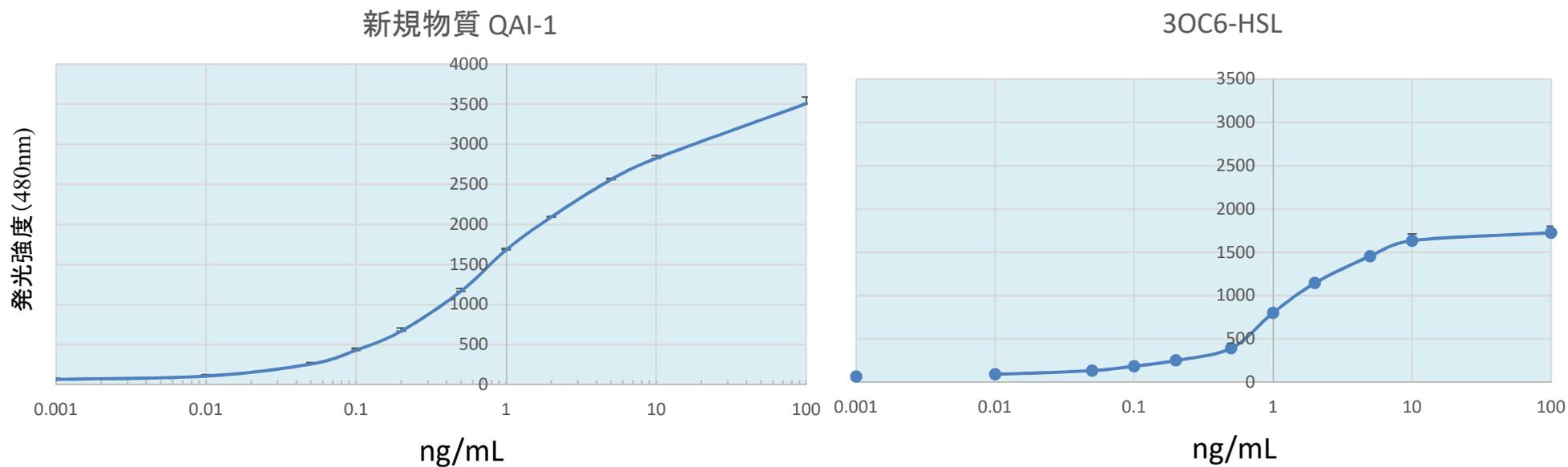
Vibrio fischeri

新技術の特徴・従来技術との比較

- ・ 微生物の挙動を制御する化合物を環境メタゲノムから探索し、過去に報告が無い(CAS番号が未発番)新規な構造を有する低分子天然化合物(分子量 293)を発見した。
- ・ 本物質は、AHL と比較した場合に、微生物の挙動を制御する活性が 3~4 倍の効果を示す。
- ・ 本物質を合成する遺伝子を分離・解析しており、遺伝子組換え大腸菌による合成系を確立している。
- ・ 本物質を純度95%以上で安価な化合物から合成する化学合成法を開発しており、mg オーダーのスケールで製造することができる。
- ・ 物性面では、は AHL に比べて約2倍の耐熱性(90度で2時間の場合)を示し、常温下において利用することが可能。

新規化合物 QAI-1 の性質(その1)

レポーター (Luciferase) プラスミドを導入した大腸菌を利用した Autoinducer 活性のバイオアッセイ

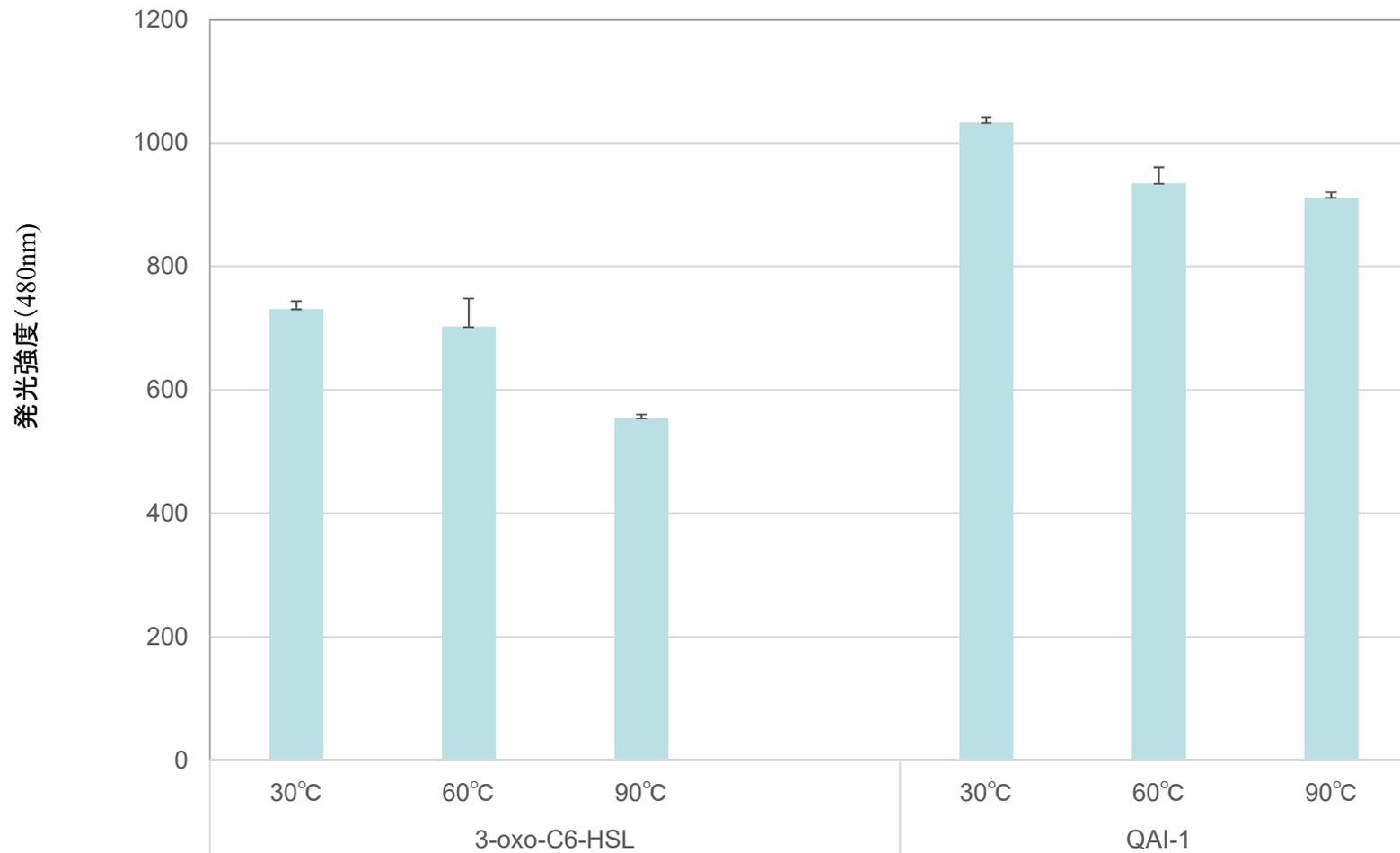


N-(3-oxohexanoyl)-L-HSL
(3-oxo-C6)

新規化合物 QAI-1 の性質(その2)

終濃度 10nM

熱処理時間 2時間



想定される用途

- ・ 医療分野や工業分野、発酵食品の製造、環境制御など幅広い応用
- ・ 例えば、医薬品や化成品原料、研究用試薬など

実用化に向けた課題

- ・ 実用化に向けて、合成系のスケールアップに関する技術を確立する必要が有る。
- ・ 今後、化合物の用途を検討する上で、化合物のさらなる性能評価も興味がある。

企業への期待

- 未解決の合成系のスケールアップについては、試薬や材料メーカーの技術により克服できると考えている。
- 医薬品、化成品、研究用試薬の開発技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、新薬の探索を行っている企業、環境分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 新規インドロキナゾリン型化合物およびその製造方法
- 出願番号 : PCT/JP2017/043634
- 出願人 :
産業技術総合研究所、北海道大学
- 発明者 : 木村信忠、藤田雅紀

お問い合わせ先

産業技術総合研究所 生命工学領域

イノベーションコーディネーター 新聞 陽一

TEL 029-862-6032

FAX 029-862-6048

e-mail life-liaison-ml@aist.go.jp