

# 微生物二次代謝産物の生物学的意義に迫る



研究室紹介

木谷 茂\*

Deciphering the functions of microbial secondary metabolites  
in physiological process

Key Words : Actinomycetes, antibiotics, microbial secondary metabolism

## はじめに

筆者は、青山学院大学 理工学部 化学・生命科学科の教授として微生物化学研究室を主宰しています<sup>1)</sup>。皆様、「青山学院大学」と聞かれて、何を思われるでしょうか。まず、箱根駅伝ではないでしょうか。また、東都大学野球かもしれません。筆者は、本学の相模原キャンパスに所属していますが、陸上競技部や硬式野球部の部員が熱心に練習しているのをよく見かけます。青山学院大学は、文系キャンパスである青山キャンパス（東京都渋谷区）と理系キャンパスである相模原キャンパス（神奈川県相模原市）を併せ持つ私立総合大学であり、「～学院大学」の名の通り、キリスト教大学です。両キャンパスには、立派なチャペルがあり（図1）、授業期間中には毎日、礼拝が第1時限と第2時限の間に執り行われています。筆者が所属する化学・生命科学科は13の研究室を有し、物理化学、無機化学、有機化学、生命科学の分野をカバーしています。所属学部生は1学年120名弱ですが、この6割が学部卒で就職するのに対し、3割強は修士課程に内部進学します。

筆者は、山田 靖宙先生（大阪大学大学院 工学研究科 応用生物工学専攻）の研究室にて博士号を2001年に取得した後、博士研究員を他大学にて3年間務め、仁平 卓也先生が主宰された大阪大学生物工学国際交流センター 分子微生物学研究室の助



図1 相模原キャンパスにあるウェスレー・チャペル（筆者撮影）  
チャペルには、十字架を頂き高くそびえる塔と美しい音色を奏でるオルガンが設置されている。

手として2004年に着任しました。その後、助教、准教授を経た後、青山学院大学に2022年4月に着任しています。当研究室は、教授1名（筆者）、助教1名、学生17名（M2学生3名、M1学生4名、B4学生10名）が在籍しています（2025年7月現在）。B4学生の内、8名が修士課程に内部進学することから、これからの研究室の発展に期待を寄せているところです。さて、筆者の研究では、抗生物質や抗ガン剤、免疫抑制剤などの有用生理活性物質を生産する微生物である「放線菌」を対象としています。「放線菌」という言葉に馴染みのない方が多いとは思いますが、大村 智博士（北里大学 特別栄誉教授）のノーベル生理学・医学賞の受賞に貢献した微生物と言えば、お分かりになる方もいらっしゃるかもしれません。大村博士が放線菌より熱帯病オンコセルカ症を治療する特効薬の原料（抗寄生虫薬エバメクチン）を発見したことが、ノーベル生理学・医学賞の受賞に繋がりました。本研究室では、この放線菌の物質生産を調節する低分子シグナルの機能を解明すると同時に、放線菌に潜在する代謝能力を顕在化させ、ユニークな生理活性物質や生合成酵素を見出すことを目指しています<sup>2)</sup>。さらに、内因性シグ



\* Shigeru KITANI

1973年12月生まれ  
大阪大学大学院 工学研究科 応用生物工学  
専攻博士後期課程（2001年）  
現在、青山学院大学 理工学部 化学・生命  
科学科 教授（大阪大学 生物工学国際交流  
センター・招へい教授）博士（工学）  
専門/応用微生物学  
TEL : 042-759-6234  
E-mail : kitanis@chem.aoyama.ac.jp

ナルとして考えられていた分子が他菌株の物質生産を調節する現象を発見したことから、化合物を介した生物間相互作用、すなわち「化学コミュニケーション」の解明にも取り組んでいます。本稿では、化学コミュニケーションに関する研究から微生物代謝物の生物学的意義に迫る研究を簡単にお伝えすると共に、研究室の日々の生活についても紹介して参ります。

### 放線菌ホルモンによる化学コミュニケーション

化学コミュニケーションとは、異種生物間が化学シグナル物質を介して生理的に作用しあうことです。言い換えますと、言葉を持たない生物同士が化学物質をやり取りすることにより、まるで会話をしているような光景を描かれると理解されやすいと思います。例えば、グラム陽性細菌が産生するアシル化ホモセリンラクトンは同種細菌の菌密度増加を検知し、細菌集団の行動を調節することで、宿主への寄生や共生に関わっています。このアシル化ホモセリンラクトンは様々な微生物種が産生することから、微生物界の公用語とも考えられています。

放線菌は、アミノ酸や脂質などの生育に必須な一次代謝産物に加え、生産菌の生育には不必要とされる化合物（この化合物を、抗生物質や抗がん物質として私たちは有効利用しています）を二次代謝産物として産生しています。筆者は、この二次代謝を調節するシグナル物質である「放線菌ホルモン」の機能とそのシグナル伝達機構を解明してきました<sup>2)</sup>。筆者と大村 智博士との共同研究において、エバームクチン生産を調節するシグナル物質として、ブテノライド型放線菌ホルモンを放線菌 *Streptomyces avermitilis* より同定することに成功しました<sup>3)</sup>。さらに、このブテノライド型放線菌ホルモンを合成する能力を *Streptomyces albus* J1074 株に見出したことから、このブテノライド型放線菌ホルモンが「放線菌界の公用語シグナル物質」ではないかと推測しました。そこで、*S. avermitilis* と *S. albus* を非接触状態かつ極めて近い位置にて固体培養したところ、*S. albus* が産生するブテノライド型放線菌ホルモン類縁体に応答して、*S. avermitilis* がエバームクチン生産を開始することを明らかにしました（図2）<sup>4)</sup>。さらに、エバームクチン類縁体であるイベルメクチン（エバームクチンとの構造差異は極僅かです）が、

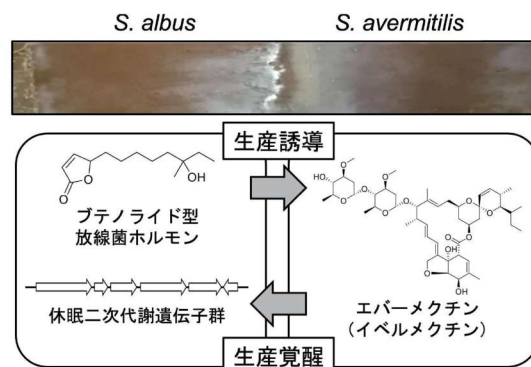


図2 *S. albus* と *S. avermitilis* 間にある化学コミュニケーションネットワーク

*S. albus* の休眠化合物生産を覚醒することから<sup>5)</sup>、実験室環境ではありますが、*S. avermitilis* と *S. albus* がブテノライド型放線菌ホルモンとエバームクチンを介して“会話（コミュニケーション）”する光景が想像されます。この放線菌間化学コミュニケーションは、不明な点が多かった微生物二次代謝産物の生物学的意義に迫る端緒になるのではないかと考えています。また、興味深いことに、*S. albus* のブテノライド型放線菌ホルモンは根寄生植物の種子発芽を抑制したことから<sup>6)</sup>、土壌微生物である放線菌と植物の間にも何らかの化学コミュニケーションがあるのではないかと考え、さらなる生物間シグナルネットワーク研究を進めています。

### 化学コミュニケーションを応用した休眠二次代謝の覚醒

前述の化学コミュニケーションは放線菌のみならず、様々な生物間に存在することが予想されています。この化学コミュニケーションの概念に基づいた研究手法として、異種微生物を同一の場所（空間）で培養する共培養法があり、微生物二次代謝の活性化手法として近年、注目されています。微生物を純粋培養するのが実験的にも産業的にも常識ですが、自然界では複数の細菌が集団で生息することが常識です。この自然界における生物のあり方を模倣しているのが共培養法です。この共培養法に放線菌を使用すると、放線菌の休眠二次代謝が活性化され、多種多様な構造を有する新規物質を発見できることが分かってきました。したがって、放線菌の休眠二次代謝を活性化させる微生物種の探索同定が鍵となってきます。このような背景の元、筆者は未開拓生物資源である海綿共生放線菌を共培養法の研究対象と

し選択しました。海綿動物はろ過摂食する際に、大量の微生物を取り込んでいます。この海綿動物が産生すると考えられてきた物質の一部が、この共生微生物に由来することが示され<sup>7)</sup>、海綿共生微生物の重要性は年々、高まっています。当研究室において、海綿共生放線菌を単離し、その生物学的特徴を解析したところ、*Blastococcus* sp. ST9株が *Streptomyces lividans* TK21株の休眠色素生産を共培養法にて誘導する現象を見出しました(図3)。詳細は割愛しますが、この休眠二次代謝覚醒現象は既存の誘導メカニズムと異なることが示唆されており、また *Blastococcus* sp. ST9株が *S. avermitilis* の鉄キレート活性物質ノカルダミンの生産を覚醒したことから、*Blastococcus* sp. ST9株を用いた共培養法は新規天然物探索の新たなツールになるのではないかと考えています。現在、この興味深い *Blastococcus* sp. ST9株による二次代謝覚醒について、その詳細な分子メカニズムの解明に取り組んでいます。

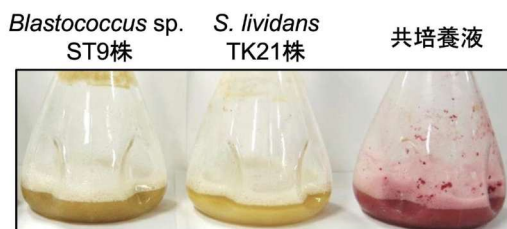


図3 *Blastococcus* sp. ST9株を用いた共培養による休眠二次代謝覚醒

### 日々の生活

本研究室は、2025年4月に設立4年目を迎えました。設立1年目は、研究室の改装や実験機器の設置などにより、ほぼ半年間、研究を実施できませんでした(図4上)、第一期生5名の活躍により、現在では、研究と教育が軌道に乗りつつあります。研究室の活動として、毎月1回の研究報告会、大学院生による論文紹介、不定期に開催される教員との研究ディスカッションが軸となっています。また、昨年からは、同期同士の議論は勿論のこと、後輩学生への資料添削やアドバイスが自主的に始まり、学年の垣根を越えた切磋琢磨が垣間見られるようになってきました。一方、研究室公式の親睦会はそれほど多くありませんが、夏のバーベキューは恒例行事であり、8月の平日丸1日、研究室員全員が研究を

忘れて遊び、親睦を深めています(図4下)。



図4 改装中の研究室(上)と夏の研究室バーベキュー(下)(筆者撮影)

### おわりに

筆者は、「人生は楽しむためにある」「時間は有限である」「よく学び、よく遊べ」の3つのスローガンを元にして、研究と教育を展開しております。研究面では、人類に有用な生理活性物質を供給する微生物である放線菌を題材にして、有用物質の生産性改良や新規物質・生合成酵素の同定のみならず、ブラックボックスであった微生物化学コミュニケーションの末端に触れつつあります。今後、化学コミュニケーション研究をさらに推進することにより、微生物代謝物の生物学的意義に迫れるのではないかと考えています。一方、放線菌に関する様々な研究を通して、多種多様な問題を解決できる人材を社会に輩出したいと考え、研究室学生との毎日を楽しんでいます。詳しく知りたい方は、研究室のホームページに是非、お立ち寄りください!<sup>1)</sup>

### 参考文献

- 1) <https://kitani-lab.jp/> (参照 2025年7月11日)
- 2) 木谷茂、生産と技術、第72巻第1号、81-83、2020
- 3) Kitani S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108, 16410-16415. 2011.
- 4) Nguyen TB, et al. *Appl Environ Microbiol*. 84, e02791-17. 2018.
- 5) Xu F, et al. *J Am Chem Soc*. 139, 9203-9212. 2017.
- 6) Okazawa A, et al. *J Pestic Sci*. 46, 242-247. 2021.
- 7) Wakimoto T, et al. *Nat Chem Biol*. 10, 648-655. 2014.