【岡山大学】機械学習（Sparse解析）とゲノム編集を活用した抗ウイルス活性物質の増産

「眠れる宝の山」核酸系抗生物質の社会実装を目指します！

＜発表のポイント＞
１．放線菌であるStreptomyces incarnatusが生産する核酸系抗生物質シネフンギンはSARSコロナやデング熱、猫ヘルペスなどの人畜感染ウイルスの細胞内増殖を強く抑制します。しかし、生産量が極微量であるために社会的に活用されていません。
２．この研究では、機械学習Sparse解析で設計した変異コードを放線菌の転写装置に導入するゲノム編集技術を確立することにより、抗ウイルス薬シネフンギンの増産技術を開発しました。
３．抗ウイルス抗生物質は数多くの文献に報告されていますが、医薬品として実用化されたものは皆無です。この研究による遺伝子覚醒技術は抗ウイルス薬を社会で利用する路を切り開きます。

◆概 要
国立大学法人岡山大学（本部：岡山市北区、学長：槇野博史）環境生命科学学域の田村隆教授と山本倫生准教授、坂本亘教授、および京都大学、東京大学、神戸大学などの共同研究グループは、抗ウイルス活性、抗原虫活性、抗真菌活性を持つ核酸系抗生物質シネフンギンの増産技術を開発しました。

シネフンギンは発酵生産にかかわる遺伝子群が休眠状態にあり、極微量（＜ 2 ppm）しか生産されません。そこで遺伝子発現のボトルネックである転写装置RNAポリメラーゼ（RNAP）を任意に改変できるゲノム編集技術を開発しました。

次にRNAPの突然変異効果の文献データをアミノ酸パラメータAAIndexに参照してSparse解析を行い、機械学習に基づく多重変異コードを設計しました。ゲノム編集技術を用いて変異導入した結果、高生産株が得られました。

さらに量子化学計算により変異導入箇所はRNAPの内部アミノ酸残基とmRNAの強い相互作用が示され、今後の変異設計に利用できる新知見が得られました。

これらの成果は2021年1月20日 、日本農芸化学会英文誌「Biosci. Biotechnol.

Biochem.」に掲載されました。この研究成果はウイルス感染症の治療薬として期待されながら社会的にまったく利用されていない核酸系抗生物質の実装化に導く重要な起点になると期待されます。

◆田村隆教授からのひとこと
「抗生物質はウイルスには効かない。」と世間一般には言われていますが、ウイルスの増殖を抑え込む抗生物質の報告が多数あります。これら核酸系抗生物質はウイルスが特異的に持つ代謝システムや酵素反応を阻害する選択毒性を発揮します。
私は平成5年に岡山大学農学部助手に着任して以来、核酸系抗生物質の増産研究に取り組んできました。核酸系は突然変異株の選抜を繰り返す通常の微生物育種では増産が困難でしたが、本研究により転写装置の改変という新しい手法を開拓しました。
眠れる宝の山を社会的に活用することを岡山大学におけるSDGs課題として取り組んでいます。

◆論文情報
論 文 名： Multiple mutations in RNA polymerase β-subunit gene (rpoB) in Streptomyces incarnatus NRRL8089 enhance production of antiviral antibiotic sinefungin: modeling rif cluster region by density functional theory
邦 題 名： Streptomyces incarnatus NRRL8089のRNAポリメラーゼβサブユニット遺伝子rpoBの複数の変異は、抗ウイルス抗生物質sinefunginの産生を増強します：密度汎関数理論によるrifクラスター領域のモデリング
掲 載 誌： Bioscience, Biotechnology & Biochemistry （Oxford University Press出版）
著 者： Saori Ogawa, Hitomi Shimidzu, Koji Fukuda, Naoki Tsunekawa1, Toshiyuki Hirano, Fumitoshi Sato, Kei Yura, Tomohisa Hasunuma, Kozo Ochi, Michio Yamamoto, Wataru Sakamoto, Kentaro Hashimoto, Hiroyuki Ogata, Tadayoshi Kanao, Michiko Nemoto, Kenji Inagaki, and Takashi Tamura
D O I： https://doi.org/10.1093/bbb/zbab011

◆詳しいプレスリリースについて
機械学習（Sparse解析）とゲノム編集を活用した抗ウイルス活性物質の増産
～眠れる宝の山、核酸系抗生物質の社会実装を目指す～
https://www.okayama-u.ac.jp/up_load_files/press_r3/press20210422-1.pdf

◆用語説明
1)核酸系抗生物質
放線菌が生産する抗生物質の中で、核酸と類似した構造をもつ抗生物質の総称。マクロライド系、ペプチド系ほど医薬品として利用されてはいないが、レトロウイルス、マラリア原虫などに効くものが多い。

2)Sparse解析
限られた実験データに対して大量のパラメータセットを参照して、実験値と相関をもつデータセットを探索する機械学習。20種類のアミノ酸の物理化学パラメータセットAAIndexは、アミノ酸残基の疎水性、局在性、親水性などの定量的パラメータである。RNAPに導入した変異残基がもたらす増産効果をAAIndexとの相関係数を算出しながら有用なIndexを探索した。

3)シネフンギン
放線菌Streptomyces
incarnatusが生産する核酸系抗生物質。RNAウイルスの増殖に必須のRNAメチル化修飾を強く阻害する。メチル化を阻害されるとRNA分子は分解されるのでウイルスは細胞内で増殖することができなくなる。

4)RNAポリメラーゼ
RNAポリメラーゼは、遺伝子発現の中でDNAからmRNAへの転写の過程を触媒する。RNAポリメラーゼのβサブユニットをコードする遺伝子がrpoBである。

5)接合伝達
多くの放線菌は、外来遺伝子を受け入れる能力が乏しく、rpoB改変を検討する上で大きな障壁になる。接合伝達は、大腸菌細胞から放線菌に改変遺伝子を送り込む方法でこの問題を克服する上で有効な手段となる。

◆参考情報
・岡山大学農学部
https://www.okayama-u.ac.jp/user/agr/
・岡山大学大学院環境生命科学研究科
http://www.gels.okayama-u.ac.jp/

◆本件お問い合わせ先
＜本研究に関するお問い合わせ先＞
岡山大学 学術研究院 環境生命科学学域（農）教授 田村隆
〒700-8530 岡山県岡山市北区津島中1丁目1番1号 岡山大学津島キャンパス
TEL：086-251-8293
FAX：086-251-8388

＜岡山大学の産学連携などに関するお問い合わせ先＞
岡山大学研究推進機構 産学連携・知的財産本部
〒700-8530 岡山県岡山市北区津島中1丁目1番1号 岡山大学津島キャンパス 本部棟1階
E-mail：sangaku◎okayama-u.ac.jp
※◎を@に置き換えて下さい
TEL: 086-251-8463
https://www.orsd.okayama-u.ac.jp/

岡山大学メディア「OTD」：https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000011.000072793.html
産学共創活動「岡山大学オープンイノベーションチャレンジ」2021年4月
期共創活動パートナー募集中：
https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000054.000072793.html
岡山大学SDGsホームページ：https://sdgs.okayama-u.ac.jp/
岡山大学Image Movie (2020)：

Generated by ぷれりりプレスリリース
https://www.prerele.com