

生体分子種の拡大のためのカビ休眠遺伝子の誘発と未培養微生物の分離技術

(筑波大生命環境¹・同微生物サステイナビリティ研究センター²) ○高谷 直樹^{1,2}
Exploring fungal dormant genes and uncultured microorganisms toward expansion of bioactive molecules (¹*Faculty of Life and Environmental Science, University of Tsukuba*, ²*Microbiology Research Center for Sustainability, University of Tsukuba*) ○Naoki Takaya^{1,2}

Novel microbial compounds are a promising sources that expands the diversity of biomolecular species. This talk will present two ideas and ongoing research to explore diverse microbial compounds.

1) Fungal metabolism and epigenetic regulation

The genome of filamentous fungi encodes multiple gene clusters for secondary metabolite (SM) synthesis, but SM is often repressed by epigenetic regulation through deacetylation of acetyllysine residues on histones. We screened 180 fungal culture broths for inhibitor compounds against the activity of sirtuin A, a histone deacetylase of *Aspergillus nidulans*. Among the inhibitors obtained was diorcinol, which increased the production of SM in *A. nidulans* and other filamentous fungi. These inhibitors could be tools for the search for new fungal SMs.

2) Microdevices for uncultured bacteria

Uncultured bacteria are a vast source of compounds. We developed a culture device that isolates and cultures single cells within 3600 microwells (0.2 mm in diameter) formed on a 3 cm square glass substrate. The cultures on the device could be stored in a freezer and could be replicated. The device was also able to isolate and generate pure cultures of environmental bacteria. Identifying the isolates showed that this technology can culture different microbial species from conventional methods, and is expected to be a tool for discovering new low-molecular weight compounds.

Keywords : *Filamentous fungi; Histone deacetylase; microdevice; Secondary metabolite; Biosynthesis*

未知の化合物資源の拡大に向けて、微生物由来の化合物の多様性に着目した研究がなされている。本講演では、微生物由来の生理活性物質にアプローチするために講演者が進めている2つのアイデアと進行中の研究成果を紹介する。

1) エピジェネティック制御を介した糸状菌代謝の覚醒

糸状菌(カビ)は種によって様々な二次代謝系を発現する低分子の宝庫である。多くのカビはゲノム中に多くの二次代謝産物の生合成遺伝子クラスターを有するが、これらの多くはヒストンのアセチルリジン残基の脱アセチル化によるエピジェネティック制御によって発現抑制されている。まず、180種のカビの培養液を探索源として、カビ *Aspergillus nidulans* のヒストン脱アセチル化酵素であるサーチュイン A¹⁾ の阻害活性を持つ化合物を探索した²⁾。得られた阻害剤のうち、diorcinol は *A. nidulans* や他のカビの二次代謝産物の生産を増加させる機能を持つことがわかった。これらはカビ

由来の新たな生体低分子化合物を見出すためのツールとして期待される。

2) 未培養細菌を培養するマイクロデバイス

未培養微生物は莫大な化合物資源である。一細胞を隔離し培養できる新たな培養技術を構築し、寒天培地上では他者との競争に負けてしまう難培養性微生物を分離することに取り組んでいる。3 cm 角のガラス基板に設置した 3600 個の微小孔 ($\phi 0.2$ mm) 内で一細胞隔離培養することに成功した。この培養液はデバイス内で凍結保存可能であり、微小孔と同規格の微小剣山を用いたレプリカの作製も可能であった。環境試料中の微生物を隔離培養し純粋分離することもできた。その細菌叢解析により、本技術は、未培養微生物を培養し、新たな低分子化合物を見出すためのツールとして期待される。

1) Hydrolase controls cellular NAD, sirtuin, and secondary metabolites. M. Shimizu, S. Masuo, T. Fujita, Y. Doi, Y. Kamimura, N. Takaya, *Mol. Cell Biol.* **2012**, 32, 3743.

2) 5-Methylmellein is a novel inhibitor of fungal sirtuin and modulates fungal secondary metabolite production. R. Shigemoto, T. Matsumoto, S. Masuo, N. Takaya, *J. Gen. Appl. Microbiol.* **2018**, 64, 240.