

有用物質の生産を目指した二次代謝酵素の酵素工学

富山大学和漢医薬学総合研究所・教授

森田 洋行

天然資源には人が医薬品として求める多様な構造と生物活性を示す天然物があり、人はこれを単離・同定して化学的根拠と臨床的知見を加えて行くことで医薬品など有用物質の開発へと結びつけてきた。医薬品の開発に関しては、科学技術が格段に進歩した今日にあっても天然物の構造に寄るところが大きい。一方、従来の植物や微生物などからのシードの探索によるだけでは、悪性腫瘍や神経疾患、自己免疫疾患に対する治療薬や耐性株にも有効な抗生物質の早期開発などが強く求められる現代のニーズに応えていくことはかなり難しくなっている。

我々は、これらを踏まえ、天然物の生合成に関わる酵素の立体構造に基づく酵素触媒機能の解明と機能改変酵素の創出により、あらたな分子創製の可能性を広げることを目指している。ここで開発される機能改変酵素は、特定の天然物の生合成遺伝子群とともに発現宿主内で再構築・発現させることで、さらなる非天然型新規化合物群の創出にも応用可能である。

しかし、酵素の機能改変を目指した研究は繰り返し行われているが、結晶構造情報を比較的入手し易くなった今日にあっても、酵素の機能改変に成功した例は決して多くない。このような状況となる要因には、これらの酵素が、なぜ、どのようにして基質を認識するのか、酵素反応を進行するのか、といった知見が不十分であるからと考えられる。特に、二次代謝酵素の中には、「鍵と鍵穴」の關係に例えられる酵素の常識を逸脱し、広範な基質特異性を示すものがある。これらは、一連の人工基質を作用させることで、厳密な基質特異性を示す酵素を利用するよりも容易に分子多様性と生物活性を備えた化合物ライブラリーの構築を可能とするものではあるが、基質認識機構などは機能多様性を有するがゆえに複雑であり、このような性質を有する酵素の機能改変をより困難なものとしている。

一方、真の有用物質生産系の構築を考えた場合には、このような二次代謝酵素の機能改変を容易することも考慮していかなければならない。

我々は、二次代謝産物の構造多様性の創出に関わる限られた数の炭素-炭素結合形成触媒能を有する生合成鍵酵素について生物有機科学と構造生物学の複合的検討を進めることが、*de novo* 合成にも応用可能な新たな生体触媒の開拓と無限の分子多様性の創出に結実すると確信して、二次代謝酵素の機能改変と非天然型新規化合物の創出に取り組んできた。

本演題では、医薬資源としても重要な植物ポリフェノールの基本骨格を構築する植物由来Ⅲ型ポリケタイド合成酵素 (PKS) の X 線結晶構造解析とそれを基盤とした合理的な酵素触媒機能の拡張による非天然型化合物の創出について、関連酵素との組合せによる非天然型化合物の創出とともに、これまでの我々の研究成果を紹介する。

参考文献

1. Abe I., Utsumi Y., Oguro S., Morita H., Sano Y., Noguchi H., *J. Am. Chem. Soc.*, *127*, 1362 (2005).
2. Abe I., Oguro S., Utsumi Y., Sano Y., Noguchi H., *J. Am. Chem. Soc.*, *127*, 12709 (2005).
3. Morita H., Kondo S., Oguro S., Noguchi H., Sugio S., Abe I., Kohno T., *Chem. Biol.*, *14*, 359 (2007).
4. Abe I., Morita H., Oguro S., Noma H., Wanibuchi K., Kawahara N., Goda Y., Noguchi H., Kohno T., *J. Am. Chem. Soc.*, *129*, 5976 (2007).
5. Shi S.-P., Wanibuchi K., Morita H., Endo K., Noguchi H., Abe I., *Org. Lett.*, *11*, 551 (2009).
6. Wanibuchi K., Morita H., Noguchi H., Abe I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *21*, 2083 (2011).
7. Abe I., Morita H., Nomura A., Noguchi H., *J. Am. Chem. Soc.*, *122*, 11242 (2000).
8. Wanibuchi K., Zhang P., Abe T., Morita H., Kohno T., Chen G., Noguchi H., Abe I., *FEBS J.* *274*, 1073 (2007).
9. Morita H., Yamashita M., Shi S.-P., Wakimoto T., Kondo S., Kato R., Sugio S., Kohno T., Abe I., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *108*, 13504 (2011).
10. Gagne S.J., Stout J.M., Liu E., Boubakir Z., Clark S.M., Page J.E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *109*, 12811 (2012).
11. Yang X., Matsui T., Kodama T., Mori T., Zhou X., Taura F., Noguchi H., Abe I., Morita H., *FEBS J.*, *283*, 1088 (2016).
12. Matsui T., Kodama T., Mori T., Tadakoshi T., Noguchi H., Abe I., Morita H., *J. Biol. Chem.*, *292*, 9117 (2017).

略 歴

森田 洋行

学歴

平成 8 年 3 月 東京薬科大学薬学科卒業
平成 10 年 3 月 静岡県立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了
平成 13 年 3 月 静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了
博士（薬学）取得

職歴

平成 13 年 4 月 カナダ・アルバータ州立大学化学科、博士研究員
(John C. Vederas 教授)
平成 14 年 4 月 三菱化学、特別研究員
平成 16 年 4 月 三菱科学生命科学研究所、特別研究員
平成 20 年 10 月 静岡県立大学薬学部、助教
平成 21 年 6 月 東京大学大学院 薬学系研究科、助教
平成 24 年 4 月 富山大学和漢医薬学総合研究所、教授
現在に至る

受賞歴

平成 28 年 9 月 日本生薬学会学術貢献賞
平成 27 年 4 月 長瀬研究振興賞
平成 24 年 10 月 酵素工学会奨励賞
平成 22 年 9 月 日本生薬学会学術奨励賞
平成 22 年 6 月 酵素応用シンポジウム奨励賞
平成 20 年 7 月 天然物化学談話会奨励賞

研究分野

1. 植物ポリケタイドの生合成に関する研究
2. 天然物生合成酵素の X 線結晶構造解析とそれらを利用した有用化合物の創出
3. 未利用天然薬用資源の探索と生物活性化合物の単離・構造決定

所属学会

日本生薬学会
日本薬学会