

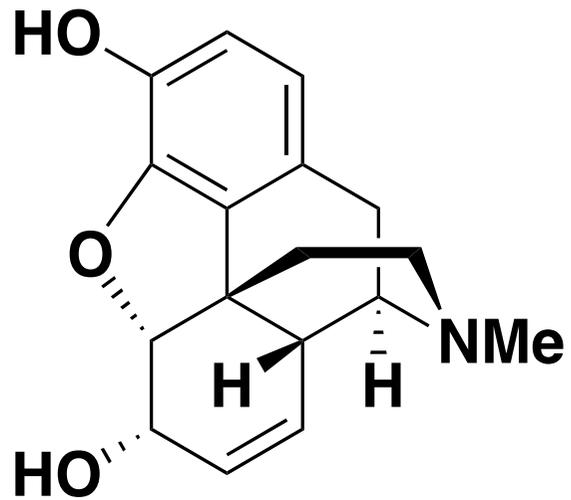


東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

天然物の生合成研究を振り返って

東京大学 大学院 薬学系研究科

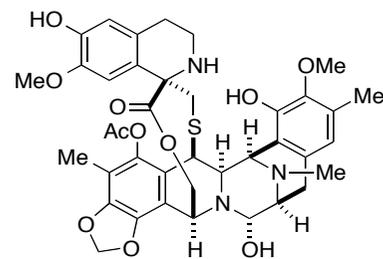
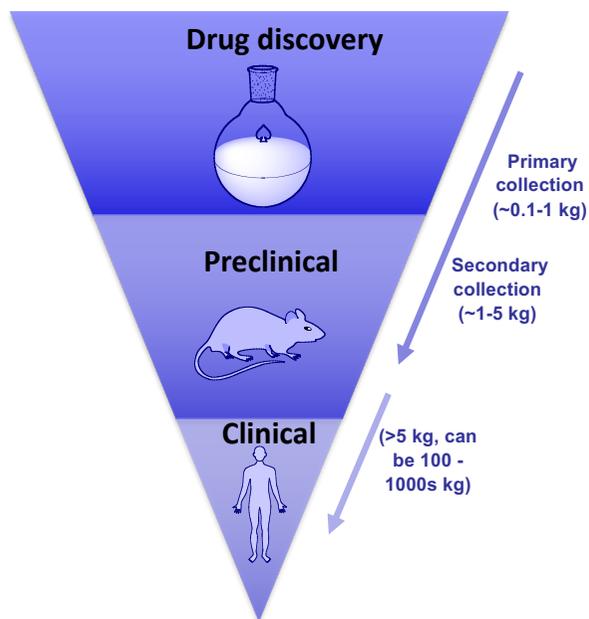
阿 部 郁 朗



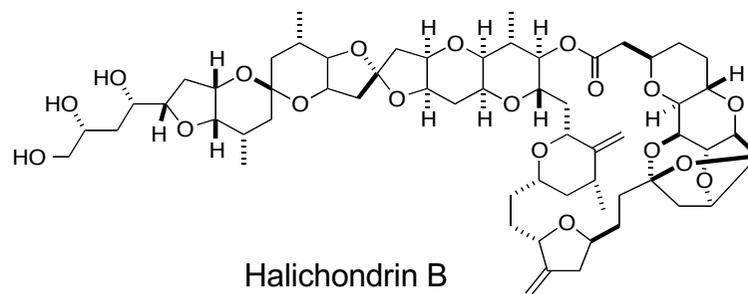
- 生物がこうした化合物を生産するのはなぜか？
- 生物はどのようにして複雑な構造を作り上げるのか？
- 生物のものづくりの仕組みを創薬に利用できないか？

なぜいま生合成なのか？ 薬用天然物の生合成工学と合成生物学

◆ 稀少有用天然物の安定供給



Ecteinascidin 743



Halichondrin B

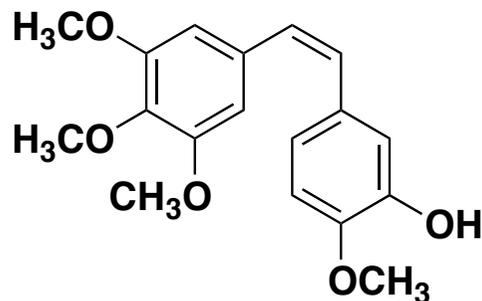
化合物をいかに効率良く生産し、創薬シードとして提供できるか？

汎用性のある実用に供する物質生産系の構築

十分な量を確保できなければ何にもならない！

なぜいま生合成なのか？ 薬用天然物の生合成工学と合成生物学

- ◆ 稀少有用天然物の安定供給
- ◆ 資源の枯渇、従来の方法論による探索供給が困難



Combretastatin A-4



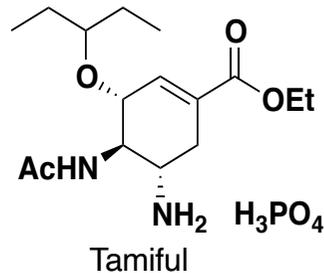
小石川植物園 柴田記念館前
柴田桂太 先生（柴田承二 先生の御尊父）

南アフリカ、ジンバブエに産生する Bushwillow (*Combretum caffer*) 樹皮。
画期的な抗がん剤として期待される新薬。血管新生阻害。アメリカで臨床試験の段階。
乱獲や開発、独占により、原料となる薬用植物が枯渇。

新たな探索供給の方法論の開拓が待たれている！

なぜいま生合成なのか？ 薬用天然物の生合成工学と合成生物学

- ◆ 稀少有用天然物の安定供給
- ◆ 資源の枯渇、従来の方法論による探索供給が困難
- ◆ 薬用資源を輸入に頼らざるを得ない状況



薬用資源のレアメタル化

タミフル（抗インフルエンザ薬）は中国原産植物トウシキミから得られるシキミ酸を原料として合成。シキミ酸の独占により、値段の高騰などが問題。

漢方薬の原料となる生薬の8割は中国からの輸入！

新たな探索供給の方法論の開拓が待たれている！

なぜいま生合成なのか？ 薬用天然物の生合成工学と合成生物学

- ◆ 稀少有用天然物の安定供給
- ◆ 資源の枯渇、従来の方法論による探索供給が困難
- ◆ 薬用資源を輸入に頼らざるを得ない状況
- ◆ 遺伝子資源の活用により効率的な探索供給が可能

遺伝子 = 化合物の設計図

遺伝子を微生物に異種発現することにより、
微生物を生産工場とした醗酵生産が可能に

アルテミシニン（抗マラリア *Nature* 2013）

タキソール（抗ガン *Science* 2010）

モルヒネ（鎮痛薬 *Science* 2015）

カンナビノイド（向精神薬 *Nature* 2019）

「生物の力」を利用して薬用天然物を生産する！供給する！

なぜいま生合成なのか？ 薬用天然物の生合成工学と合成生物学

- ◆ 稀少有用天然物の安定供給
- ◆ 資源の枯渇、従来の方法論による探索供給が困難
- ◆ 薬用資源を輸入に頼らざるを得ない状況
- ◆ 遺伝子資源の活用により効率的な探索供給が可能
- ◆ 次世代シーケンサー、遺伝子合成、情報技術の進歩
- ◆ 遺伝子の設計図をもとに人為的な生合成の増産や改変

遺伝子の設計図を書き換える！
生合成システムを一から組み立てる！

遺伝子 = 設計図 が容易に入手可能な時代になった！

なぜいま生合成なのか？ 薬用天然物の生合成工学と合成生物学

- ◆ 稀少有用天然物の安定供給
- ◆ 資源の枯渇、従来の方法論による探索供給が困難
- ◆ 薬用資源を輸入に頼らざるを得ない状況
- ◆ 遺伝子資源の活用により効率的な探索供給が可能
- ◆ 次世代シーケンサー、遺伝子合成、情報技術の進歩
- ◆ 遺伝子の設計図をもとに人為的な生合成の増産と改変
- ◆ 欧米中国では研究も盛んで若手の台頭が著しい分野

David Hopwood
Hybrid antibiotics by genetic engineering
Nature 1985

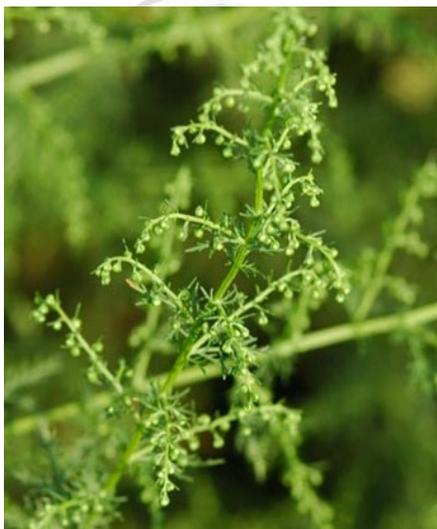
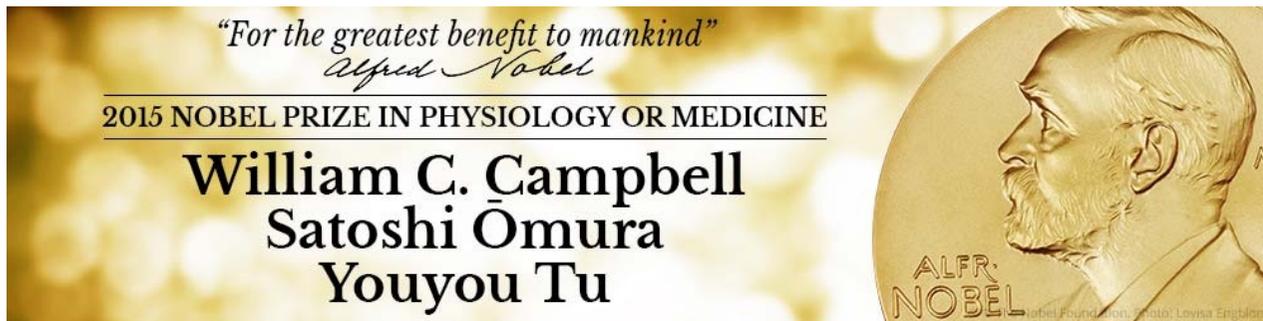
Chaitan Khosla
Engineered biosynthesis of polyketide
Science 1993, *Science* 1994

留学していた90年代、米国でも生合成の研究者人口は少なかった。現在では各大学に。いまや中国では薬用天然物の研究室の多くが、合成生物学の研究室に衣替えしている。

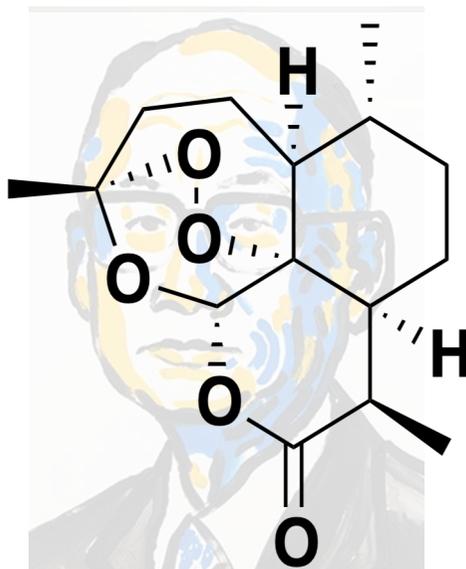
資源小国の日本が遅れをとることのないように！

抗マラリア薬アルテミシニンの 合成生物学による工業生産の試み

2015



Artemisia annua



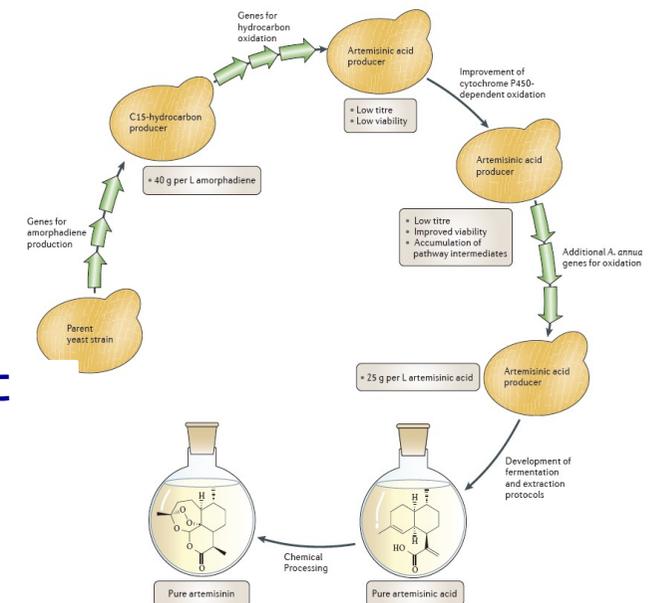
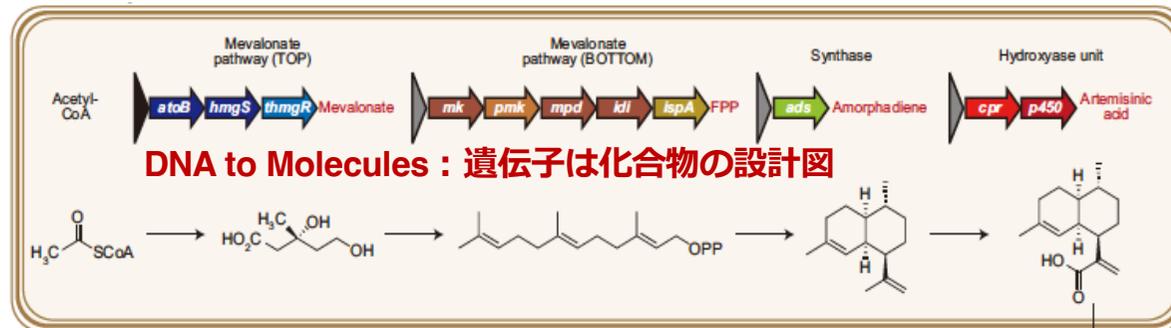
2003

Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids

Vincent JJ Martin^{1,2,3}, Douglas J Pitera^{1,3}, Sydnor T Withers¹, Jack D Newman¹ & Jay D Keasling¹

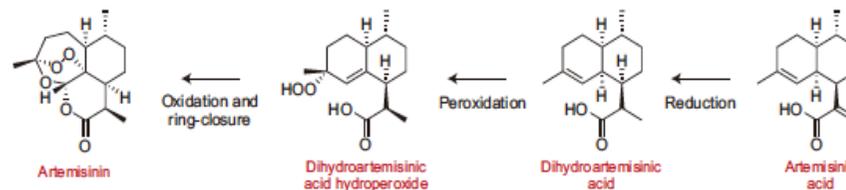
Isoprenoids are the most numerous and structurally diverse family of natural products. Terpenoids, a class of isoprenoids often isolated from plants, are used as commercial flavor and fragrance compounds and antimalarial or anticancer drugs. Because plant tissue extractions typically yield low terpenoid concentrations, we sought an alternative method to produce high-value terpenoid compounds, such as the antimalarial drug artemisinin, in a microbial host. We engineered the expression of a synthetic amorpha-4,11-diene synthase gene and the mevalonate isoprenoid pathway from *Saccharomyces cerevisiae* in *Escherichia coli*. Concentrations of amorphadiene, the sesquiterpene olefin precursor to artemisinin, reached 24 mg caryophyllene equivalent/ml. Because isopentenyl and dimethylallyl pyrophosphates are the universal precursors to all isoprenoids, the strains developed in this study can serve as platform hosts for the production of any terpenoid compound for which a terpene synthase gene is available.

24 mg / L



遺伝子を微生物に異種発現することにより、微生物を生産工場とした醗酵生産が可能に

合成生物学



Keasling et al., *Nature Biotechnol.* 21, 796 (2003)

High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin

C. J. Paddon¹, P. J. Westfall^{1†}, D. J. Pitera¹, K. Benjamin¹, K. Fisher¹, D. McPhee¹, M. D. Leavell¹, A. Tai¹, A. Main^{1†}, D. Eng¹, D. R. Polichuk², K. H. Teoh^{2†}, D. W. Reed², T. Treynor¹, J. Lenihan^{1†}, M. Fleck¹, S. Bajad^{1†}, G. Dang^{1†}, D. Diola¹, G. Dorin¹, K. W. Ellens^{2†}, S. Fickes¹, J. Galazzo¹, S. P. Gaucher¹, T. Geistlinger¹, R. Henry¹, M. Hepp^{2†}, T. Horning¹, T. Iqbal¹, H. Jiang¹, L. Kizer¹, B. Lieu¹, D. Melis¹, N. Moss¹, R. Regentin^{1†}, S. Secrest¹, H. Tsuruta¹, R. Vazquez¹, L. F. Westblade¹, L. Xu¹, M. Yu¹, Y. Zhang^{2†}, L. Zhao¹, J. Lievens^{1†}, P. S. Covelto², J. D. Keasling^{3,4,5,6}, K. K. Reiling¹, N. S. Renninger¹ & J. D. Newman¹

25 g / L

In 2010 there were more than 200 million cases of malaria, and at least 655,000 deaths¹. The World Health Organization has recommended artemisinin-based combination therapies (ACTs) for the treatment of uncomplicated malaria caused by the parasite *Plasmodium falciparum*. Artemisinin is a sesquiterpene endoperoxide with potent antimalarial properties, produced by the plant *Artemisia annua*. However, the supply of plant-derived artemisinin is unstable, resulting in shortages and price fluctuations, complicating production plans. We have developed a practical, efficient and scalable chemical process for the conversion of artemisinic acid to artemisinin using a chemical source of singlet oxygen, thus avoiding the need for specialized photochemical equipment. The strains and processes described here form the basis of a viable source of affordable artemisinin. We have developed a practical, efficient and scalable chemical process for the conversion of artemisinic acid to artemisinin using a chemical source of singlet oxygen, thus avoiding the need for specialized photochemical equipment. The strains and processes described here form the basis of a viable source of affordable artemisinin.

biology to develop strains (yeast) for high-yielding biological production of artemisinic acid, a precursor of artemisinin. Previous attempts to produce commercially relevant concentrations of artemisinic acid were unsuccessful, allowing production of only 1.6 grams per litre of artemisinic acid³. Here we demonstrate the complete biosynthetic pathway,

including the discovery of a plant dehydrogenase and a second cytochrome that provide an efficient biosynthetic route to artemisinic acid, with fermentation titres of 25 grams per litre of artemisinic acid. Furthermore, we have developed a practical, efficient and scalable chemical process for the conversion of artemisinic acid to artemisinin using a chemical source of singlet oxygen, thus avoiding the need for specialized photochemical equipment. The strains and processes described here form the basis of a viable

抗マラリア薬アルテミシニンの工業的生産

incorporation into ACTs. Because all intellectual property rights have been provided free of charge, this technology has the potential to increase provision of first-line antimalarial treatments to the developing world at a reduced average annual price.

Keasling *et al.*, *Nature* 496, 528 (2013)

米国Amyris社 : 2014年 60 t/年を達成

鎮痛薬モルヒネの 合成生物学による工業生産の試み

SYNTHETIC BIOLOGY

Complete biosynthesis of opioids in yeast

Stephanie Galanie,¹ Kate Thodey,² Isis J. Trenchard,²
Maria Filsinger Interrante,² Christina D. Smolke^{2*}

Opioids are the primary drugs used in Western medicine for pain management and palliative care. Farming of opium poppies remains the sole source of these essential medicines, despite diverse market demands and uncertainty in crop yields due to weather, climate change, and pests. We engineered yeast to produce the selected opioid compounds thebaine and hydrocodone starting from sugar. All work was conducted in a laboratory that is permitted and secured for work with controlled substances. We combined enzyme discovery, enzyme engineering, and pathway and strain optimization to realize full opiate biosynthesis in yeast. The resulting opioid biosynthesis strains required the expression of 21 (thebaine) and 23 (hydrocodone) enzyme activities from plants, mammals, bacteria, and yeast itself. This is a proof of principle, and major hurdles remain before optimization and scale-up could be achieved. Open discussions of options for governing this technology are also needed in order to responsibly realize alternative supplies for these medically relevant compounds.

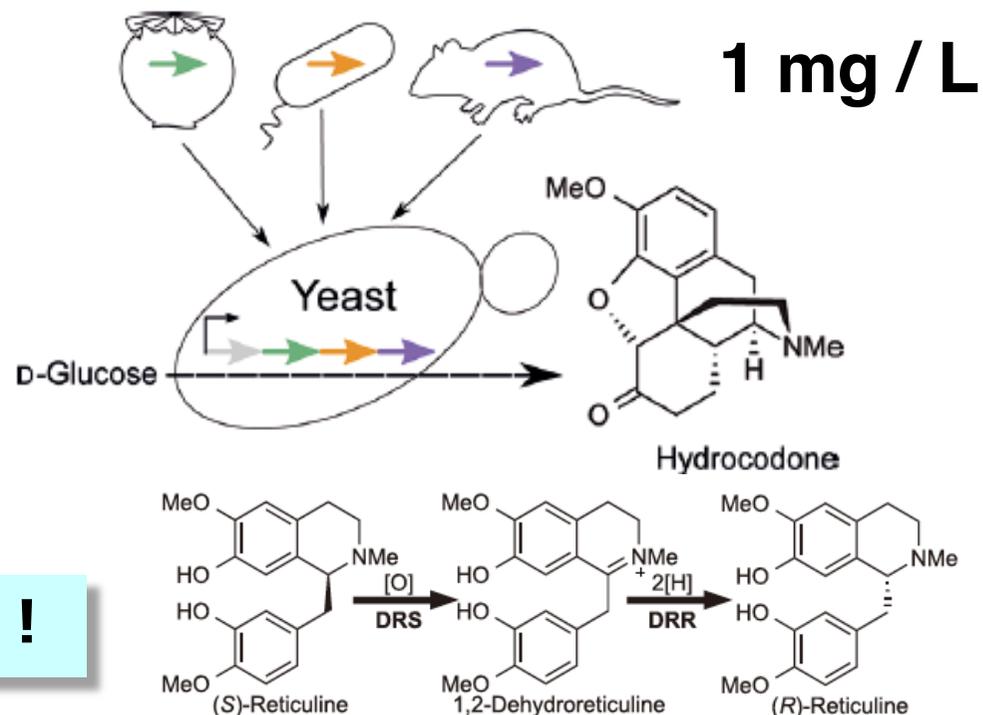
Smolke *et al.*, *Science* 349, 1095 (2015)

モルヒネの醗酵生産が初めて可能に！



2015

植物、微生物、ラットの遺伝子を酵母に異種発現



鎮痛薬モルヒネの 合成生物学による工業生産の試み

SYNTHETIC BIOLOGY

Complete biosynthesis of opioids in yeast

Stephanie Galanie,¹ Kate Thodey,² Isis J. Trenchard,²
Maria Filsinger Interrante,² Christina D. Smolke^{2*}

Opioids are the primary drugs used in Western medicine for pain management and palliative care. Farming of opium poppies remains the sole source of these essential medicines, despite diverse market demands and uncertainty in crop yields due to weather, climate change, and pests. We engineered yeast to produce the selected opioid compounds thebaine and hydrocodone starting from sugar. All work was conducted in a laboratory that is permitted and secured for work with controlled substances. We combined enzyme discovery, enzyme engineering, and pathway and strain optimization to realize full opiate biosynthesis in yeast. The resulting opioid biosynthesis strains required the expression of 21 (thebaine) and 23 (hydrocodone) enzyme activities from plants, mammals, bacteria, and yeast itself. This is a proof of principle, and major hurdles remain before optimization and scale-up could be achieved. Open discussions of options for governing this technology are also needed in order to responsibly realize alternative supplies for these medically relevant compounds.

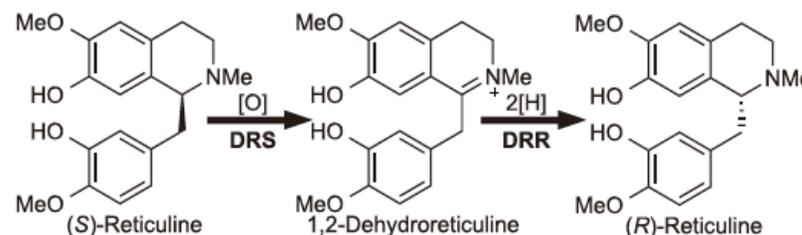
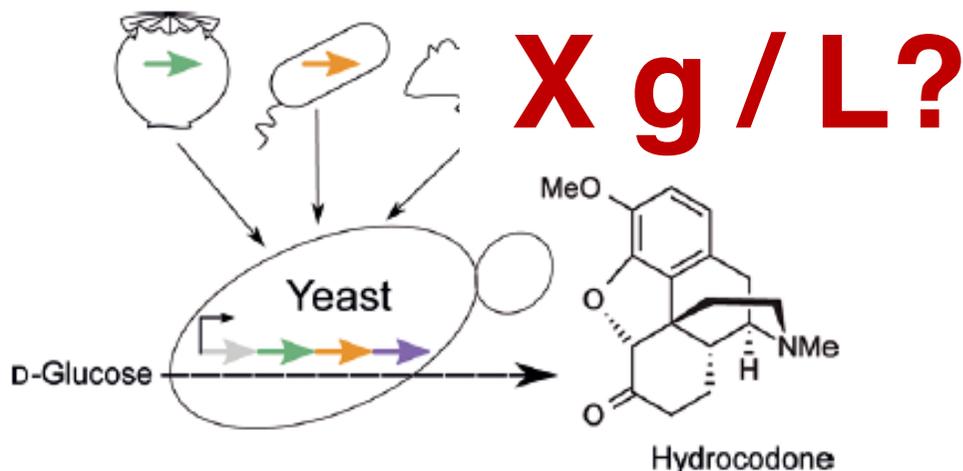
Smolke *et al.*, *Science* 349, 1095 (2015)

モルヒネの醗酵生産が初めて可能に！



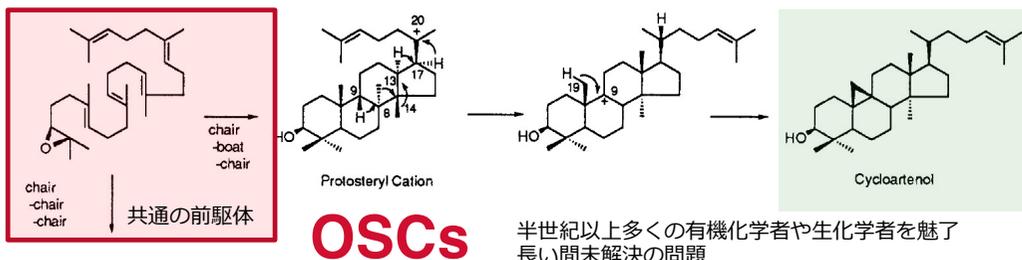
202X

植物、微生物、ラットの遺伝子を酵母に異種発現



私の学位論文：高等植物由来トリテルペン及びステロールの 生合成研究 オキドスクアレン閉環酵素の精製

1989
平成元年



SOME PROPERTIES OF THE MICROSOMAL 2,3-OXIDOSQUALENE STEROL CYCLASE*

By SHOZO YAMAMOTO,† KANG LIN,‡ AND KONRAD BLOCH

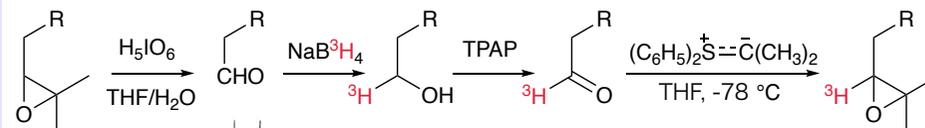
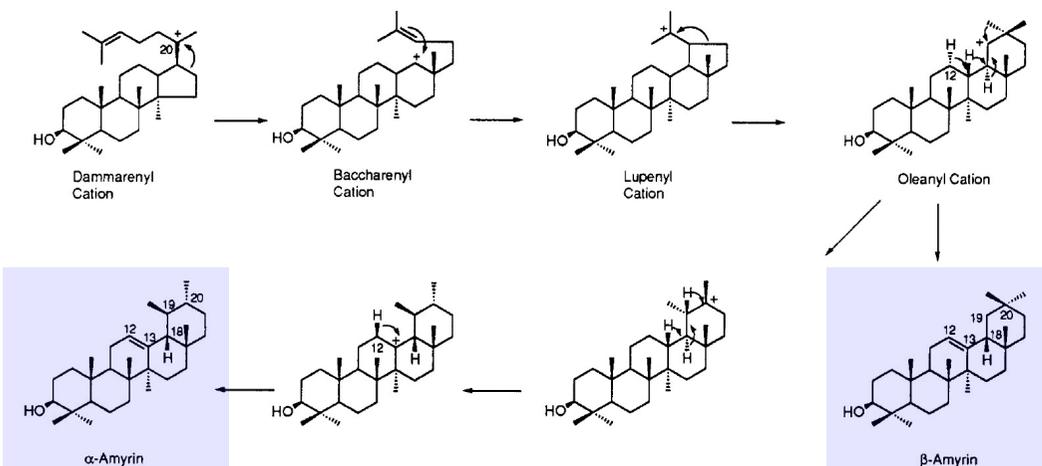
DEPARTMENT OF CHEMISTRY, HARVARD UNIVERSITY

Communicated February 24, 1969

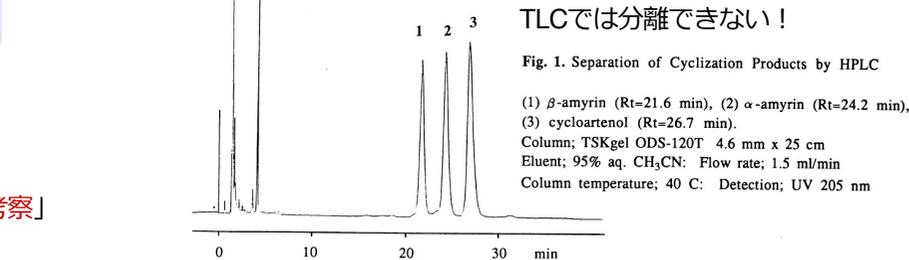
Abstract.—The transformation of 2,3-oxidosqualene to lanosterol is catalyzed by a microsomal enzyme (cyclase) which can be obtained in soluble and partially purified form by treatment of liver microsomes with deoxycholate as previously shown. The catalytic and physical properties of the soluble enzyme are determined by ionic strength. In 0.4 M KCl the cyclase exists largely in a dissociated, enzymatically active form. Solutions of low ionic strength (0.1 M KCl or less) cause enzyme aggregation and loss of activity. The anionic detergent deoxycholate is essential for cyclase activity, but is effective only in a narrow concentration range.

Yamamoto, Lin, Bloch, *PNAS* 63, 110 (1969)

- 当時わかっていたこと 不安定な膜酵素 討ち死のテーマ
- まずは高感度アッセイ系の構築と材料選びから着手



- 1937年：Robinson* 「スクアレンが閉環してコレステロールの生合成前駆体となる」
- 1940-50年代：Bloch*, Cornforth* ら 「酢酸がコレステロールの生合成前駆体である」
- 1953年：Woodward*, Bloch* 「スクアレン閉環反応機構に関する仮説を提唱」
- 1955年：Ruzicka*, Eshenmoser, Arigoni 「生合成イソプレネ則・環化反応の立体化学的考察」
- 1966年：Corey*, van Tamelen 「実際にはオキドスクアレンが基質となる」



1955

226. Zur Kenntnis der Triterpene.

190. Mitteilung¹⁾.

Eine stereochemische Interpretation der biogenetischen Isoprenregel bei den Triterpenen

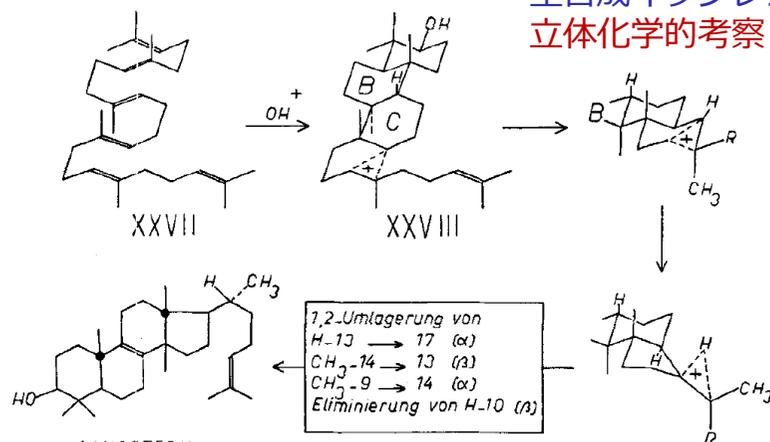
von A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger und D. Arigoni.

(13. X. 55.)

生合成イソプレン則
立体化学的考察



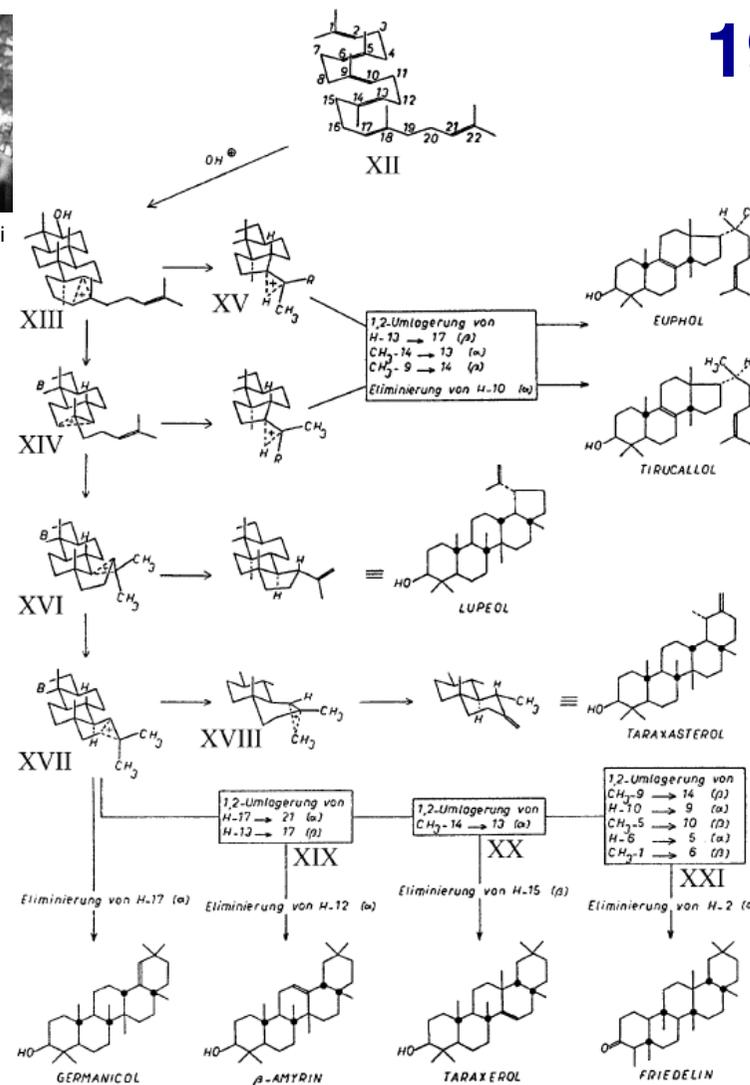
Prof. Dulio Arigoni



LANOSTERIN

The biogenetic isoprene rule in its application to the triterpenes is discussed from a stereochemical standpoint. On the basis of a well defined system of *arbitrary* assumptions a scheme has been developed leading from squalene to the formulae of the basic representatives of all known cyclic triterpene groups – i. e. euphol, tirucallol, lupeol, taraxasterol, germanicol, β -amyrin, friedelin, α -amyrin, lanosterol – in their full structural and configurational detail. This result is considered to support the squalene hypothesis of the biogenesis of cyclic triterpenes.

Organ.-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.



1987



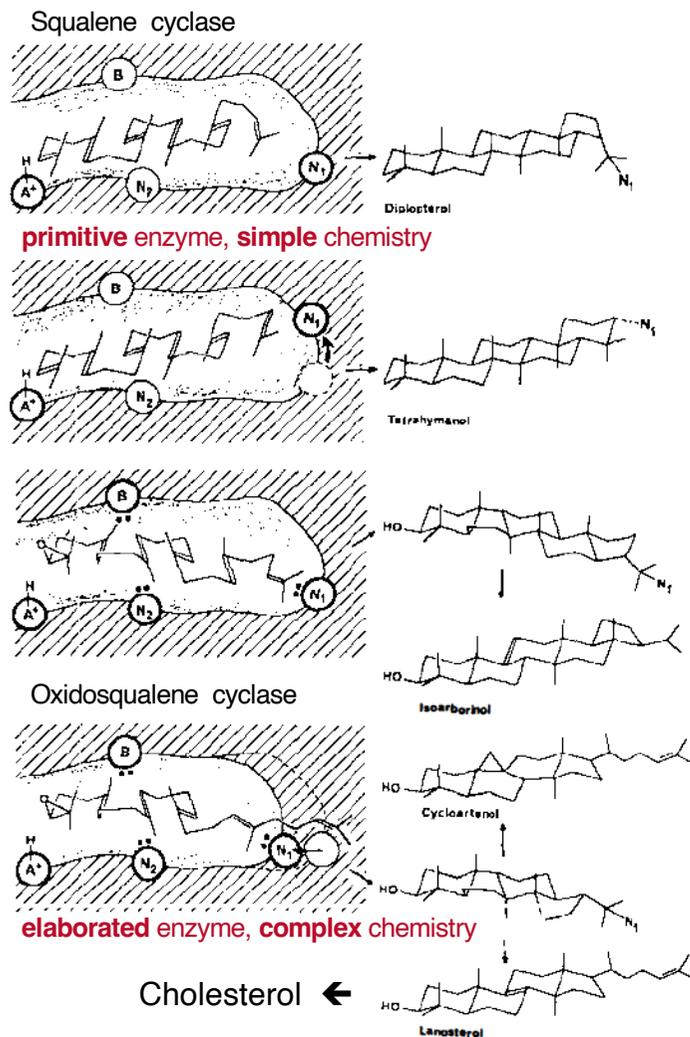
Prof. Guy Ourisson

フランス科学アカデミー会員
ストラスブール大学 元学長

IUPC Natural Products 1988 京都
Plenary Lecture

Jean-Marie Lehn の先生

- 構造機能相関
- 分子進化
- タンパク工学



酵素の分子進化の考察

- 微生物によるSQ閉環は、反応はより単純で分子状酸素のとりこみを必要としない嫌気的な過程、おそらく進化的に早い時期に存在。
- 高等生物の酵素は、複雑な閉環反応の立体化学を厳密に制御しなければならず、精巧なシステムを必要とする。

1988

Dear Mr. Abe,

Thank you for your letter of July 11, and for the kind interest in a collaboration with me.

The scientific aspects must be considered first. You mention **your interest in the relationship between enzyme structure and cyclization mechanism, from the view point of protein engineering and molecular evolution of these enzymes.** As you know, **this is also my dream**, and would be very interested in finding out whether our predictions concerning the geometry of the active site, the geometrical changes between the various enzymes, and the continuous change from one to the other cholesterol surrogates - whether all this is true or not.

However, **we must be quite modest : very little is known yet.** The most advanced work on epoxysqualene cyclases is yours, and you are **far from a 3-dimensional structure** of the active site ! On squalene cyclase, Prof. Poralla has done some progress with the sequence near the N-terminus, on *Bacillus acidocaldarius* ; we are now approaching isolation of our cyclase, from *Tetrahymena pyriformis*. But this is very far from the goal.

It would be possible to let you participate in our work, bringing in your experience and your methods. If this is next spring, it could be a convenient time. **But this is a chemistry laboratory, not an enzymology one !**

There could also be a possibility in my friend **Michel Rohmer's** laboratory in Mulhouse. This is a small lab, in a small institution in a small city - doing work of excellent quality ; just look up the next issues of *Eur. J. Biochem.* !



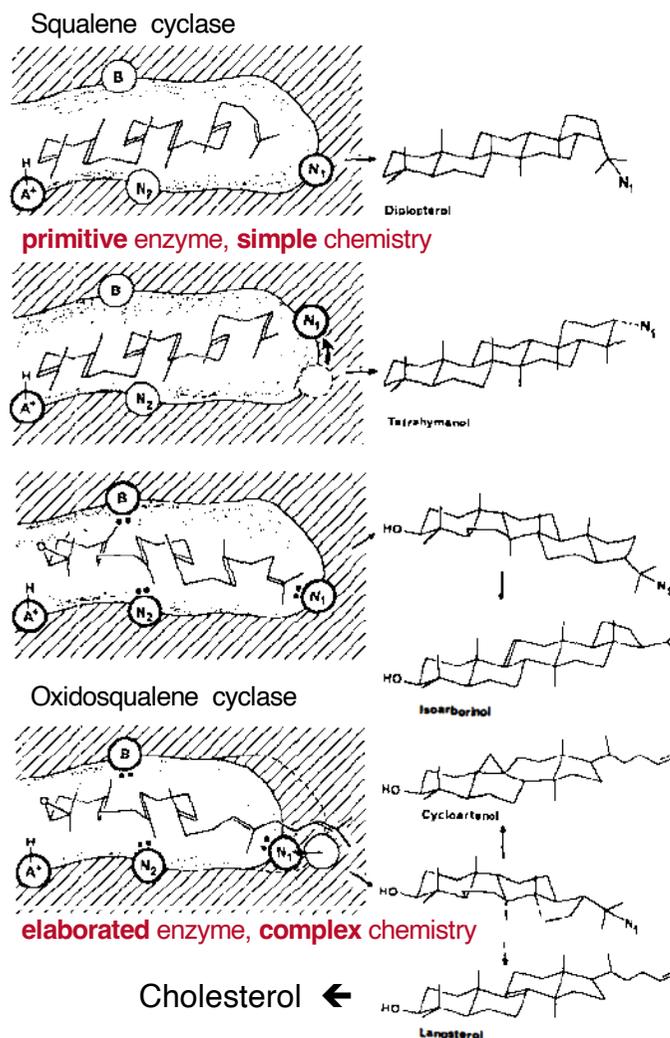
Prof. Guy Ourisson



Prof. Michel Rohmer

遺伝子クローニング
酵素立体構造！

- 構造機能相関
- 分子進化
- タンパク工学



Ourisson, Rohmer, Poralla, *Annu. Rev. Microbiol.* 41, 301 (1987)

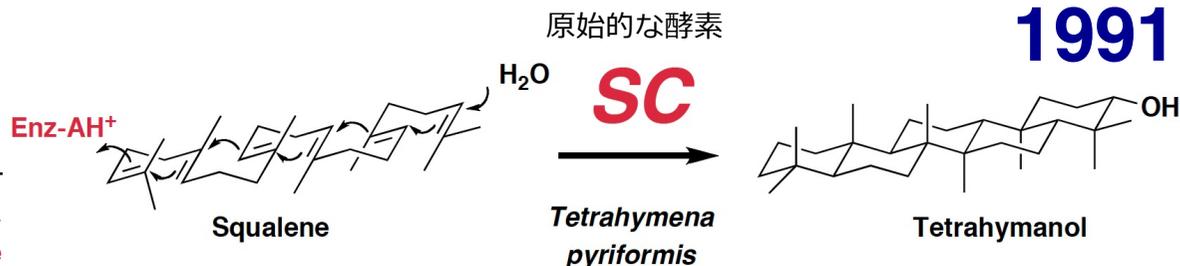
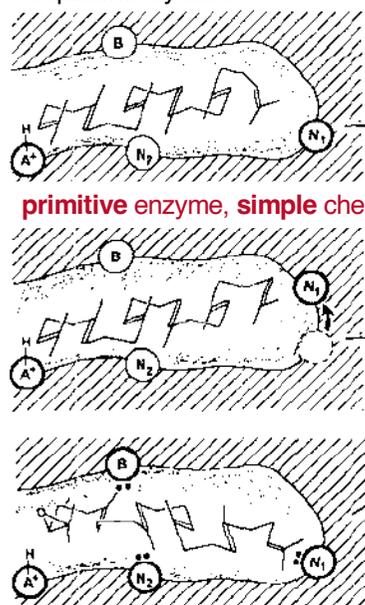


Prof. Guy Ourisson

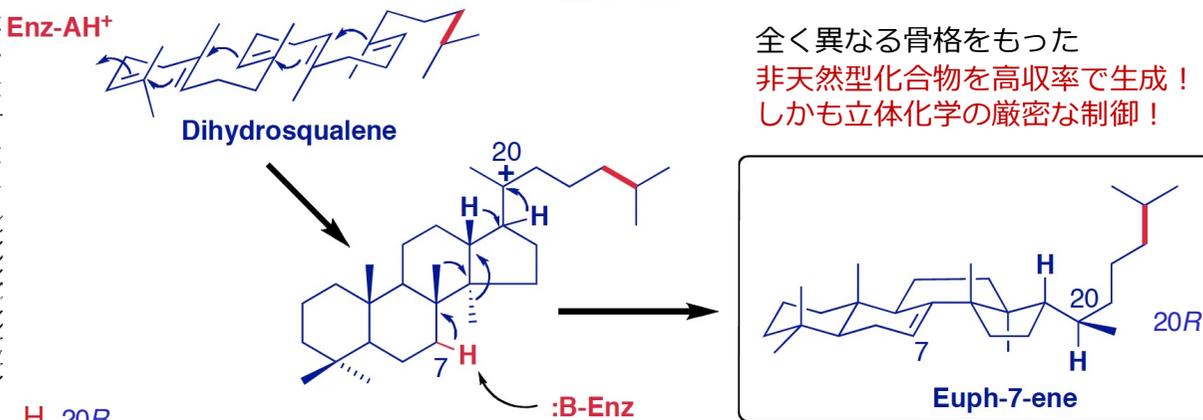


Prof. Michel Rohmer

Squalene cyclase



全く異なる骨格をもった
非天然型化合物を高収率で生成！
しかも立体化学の厳密な制御！

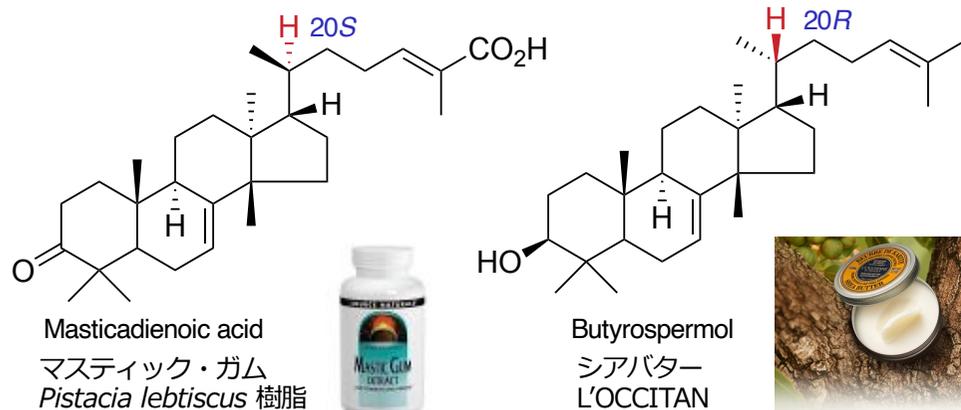


Abe & Rohmer, *J Chem Soc Chem Comm*, 902 (1991)

閉環生成物多様性は活性部位構造の変化？
もう一つの複雑な環化反応の立体化学を
厳密に制御するだけの触媒ポテンシャル！

Prof. Dulio Arigoni (ETH Zürich) から電話
本当に20R 立体化学か？ そのポストドクは確かか？

Michel Rohmer D論の副査、David Cane, Craig Townsend の先生



Abe & Rohmer, *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 783 (1994)



Prof. Dulio Arigoni

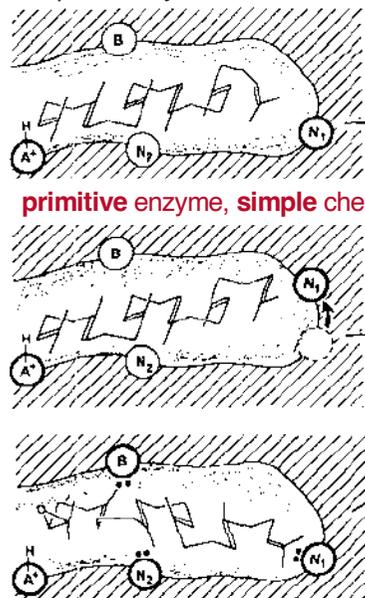


Prof. Guy Ourisson



Prof. Michel Rohmer

Squalene cyclase



Enz-AH⁺



Squalene

原始的な酵素

H₂O

SC

Tetrahymena pyriformis

1991



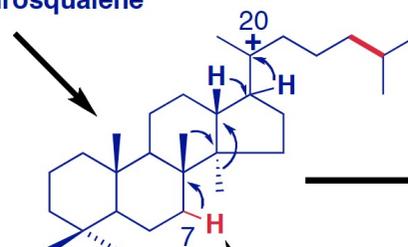
Tetrahymanol

全く異なる骨格をもった
非天然型化合物を高収率で生成！
しかも立体化学の厳密な制御！

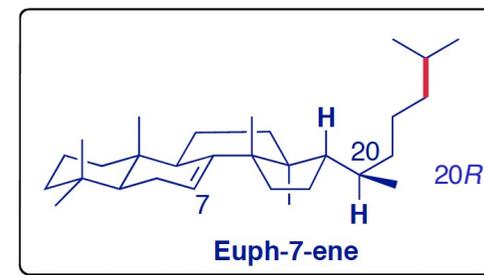
Enz-AH⁺



Dihydrosqualene

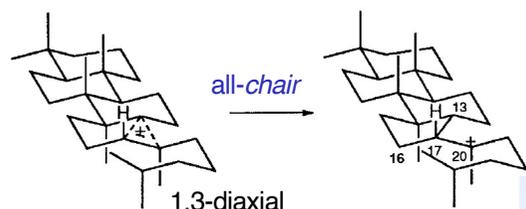


:B-Enz



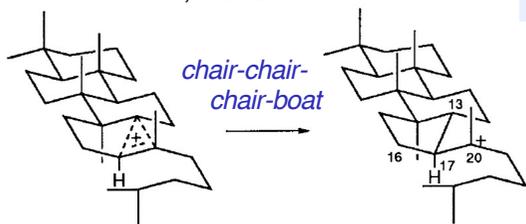
Euph-7-ene

Abe & Rohmer, *J Chem Soc Chem Comm*, 902 (1991)

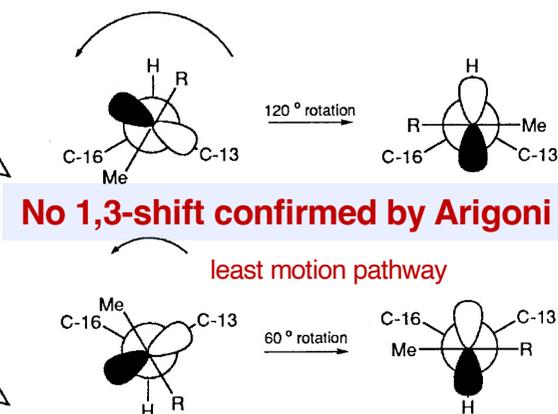


all-chair

1,3-diaxial



chair-chair-
chair-boat



120° rotation

No 1,3-shift confirmed by Arigoni

least motion pathway

60° rotation

Abe & Rohmer, *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 783 (1994)



Prof. Dulio Arigoni

閉環生成物多様性は活性部位構造の変化？
もう一つの複雑な環化反応の立体化学を
厳密に制御するだけの触媒ポテンシャル！

Prof. Dulio Arigoni (ETH Zürich) から電話
本当に20R 立体化学か？ そのポストドクは確かか？

Michel Rohmer D論の副査、David Cane, Craig Townsend の先生

1997

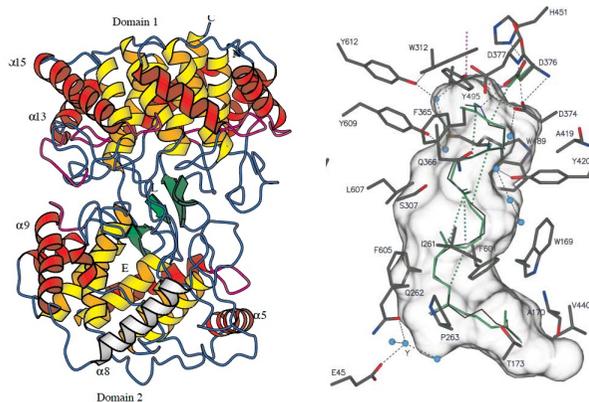
Structure and Function of a Squalene Cyclase

K. Ulrich Wendt, Karl Poralla, Georg E. Schulz*

The crystal structure of squalene-hopene cyclase from *Alicyclobacillus acidocaldarius* was determined at 2.9 angstrom resolution. The mechanism and sequence of this cyclase are closely related to those of 2,3-oxidosqualene cyclases that catalyze the cyclization step in cholesterol biosynthesis. The structure reveals a membrane protein with membrane-binding characteristics similar to those of prostaglandin-H₂ synthase, the only other reported protein of this type. The active site of the enzyme is located in a large central cavity that is of suitable size to bind squalene in its required conformation and that is lined by aromatic residues. The structure supports a mechanism in which the acid starting the reaction by protonating a carbon-carbon double bond is an aspartate that is coupled to a histidine. Numerous surface α helices are connected by characteristic QW-motifs (Q is glutamine and W is tryptophan) that tighten the protein structure, possibly for absorbing the reaction energy without structural damage.

酵素立体構造！

- 構造機能相関
- 分子進化
- タンパク工学



Wendt, Poralla, Schulz, *Science* 277, 1811 (1997)

2004

Insight into steroid scaffold formation from the structure of human oxidosqualene cyclase

Ralf Thoma, Tanja Schulz-Gasch, Brigitte D'Arcy, Jörg Benz, Johannes Aebi, Henrietta Dehmlow, Michael Hennig, Martine Stihle & Armin Ruf

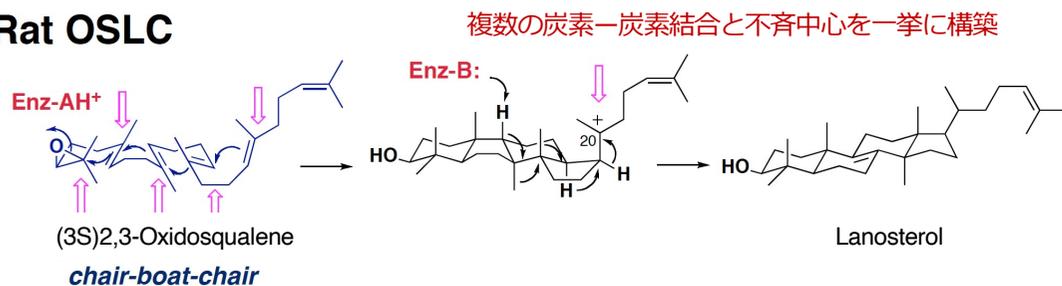
F. Hoffmann-La Roche AG, Pharma Research Discovery Chemistry, 4070 Basel, Switzerland

In higher organisms the formation of the steroid scaffold is catalysed exclusively by the membrane-bound oxidosqualene cyclase (OSC; lanosterol synthase). In a highly selective cyclization reaction OSC forms lanosterol with seven chiral centres starting from the linear substrate 2,3-oxidosqualene. Valuable data on the mechanism of the complex cyclization cascade have been collected during the past 50 years using suicide inhibitors, mutagenesis studies and homology modelling. Nevertheless it is still not fully understood how the enzyme catalyses the reaction^{1,2}. Because of the decisive role of OSC in cholesterol biosynthesis it represents a target for the discovery of novel anticholesteremic drugs that could complement the widely used statins³. Here we present two crystal structures of the human membrane protein OSC: the target protein with an inhibitor that showed cholesterol lowering *in vivo* opens the way for the structure-based design of new OSC inhibitors. The complex with the reaction product lanosterol gives a clear picture of the way in which the enzyme achieves product specificity in this highly exothermic cyclization reaction.

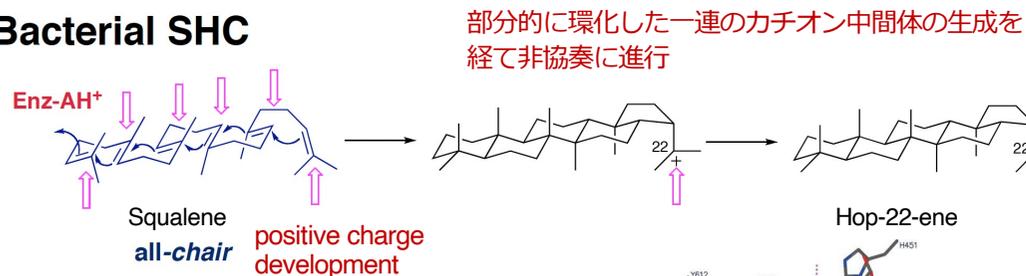
Ruf & co-workers, *Nature* 432, 118 (2004)

多段階にわたる立体化学が厳密に制御されたテルペン環化酵素の反応 構造機能相関の解明と機能制御

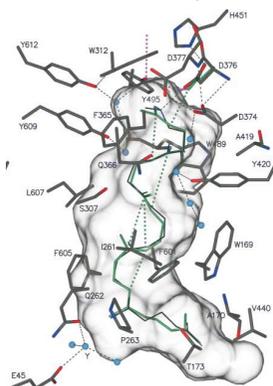
Rat OSLC



Bacterial SHC



- ◆ **反応場の提供**
基質及び中間体のコンフォメーションの制御
- ◆ **反応カスケードの開始**
末端二重結合/エポキシ環の求電子攻撃
- ◆ **カチオン中間体の保護と安定化**
芳香族残基との cation- π 相互作用と反応加速
- ◆ **反応の終結**
位置選択的プロトンの引き抜き or 水

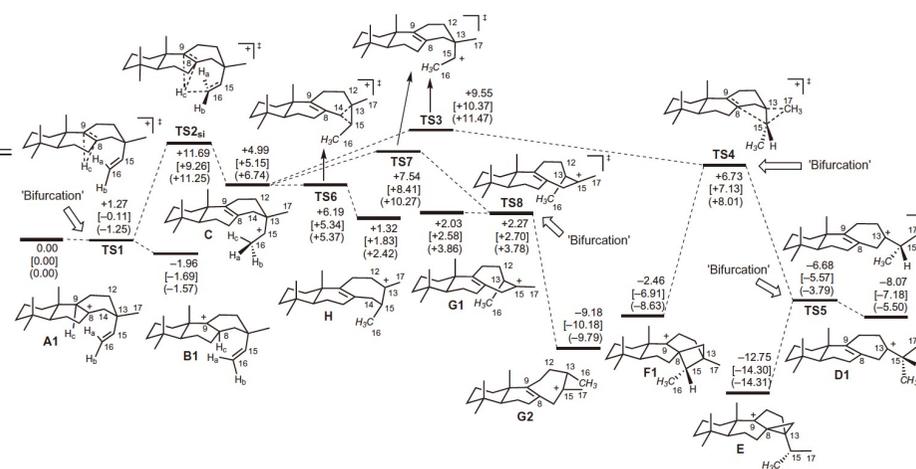


Abe, Rohmer, Prestwich, *Chem Rev* 93, 2189(1993)



Biosynthetic consequences of multiple sequential post-transition-state bifurcations

Young Joo Hong and Dean J. Tantillo*



Hong & Tantillo, *Nat Chem* 6, 104 (2014)

パチンコ?

どこまで予測できるか?

どこまで制御できるか? 、 、 、 ???? AI?

立体化学が厳密に制御されたメロテルペン環化酵素の反応 構造機能相関の解明と機能制御

Natural Product
Reports



REVIEW



Biosynthesis of fungal meroterpenoids†

Yudai Matsuda and Ikuro Abe*

Cite this: *Nat. Prod. Rep.*, 2016, 33, 26

REVIEW

View Article Online
View Journal | View Issue

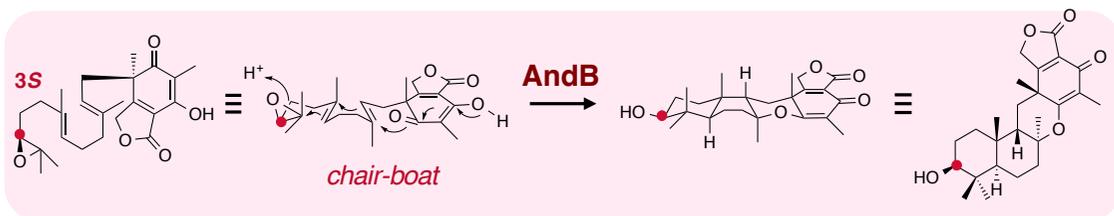
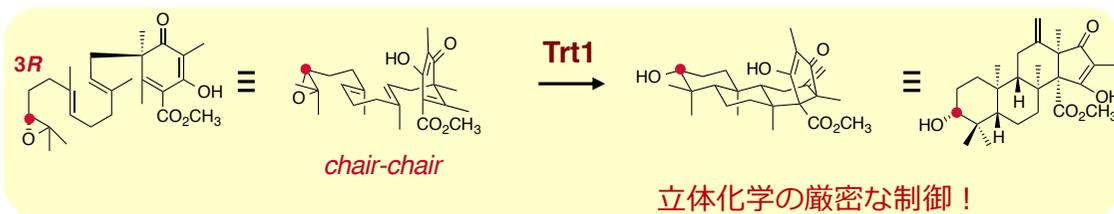


Chemistry of fungal meroterpenoid cyclases

Lena Barra^a and Ikuro Abe^{id}*^{ab}

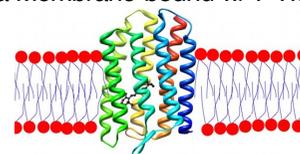
Cite this: *Nat. Prod. Rep.*, 2021, 38, 566

構造機能相関？



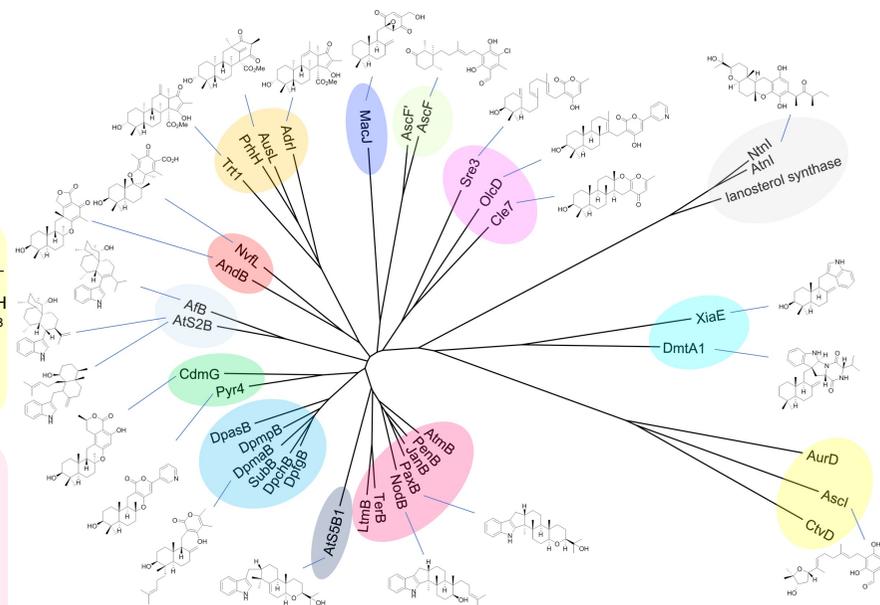
Novel Family of Terpene Cyclase

~25 kDa Membrane-bound w/ 7 TM



Dr. Y. Matsuda

結晶構造解析 未達成！やり残し！バクテリオロドプシン？



NPR 2016, NPR 2021

Discovery of non-squalene triterpenes

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04773-3>

Received: 6 January 2022

Accepted: 19 April 2022

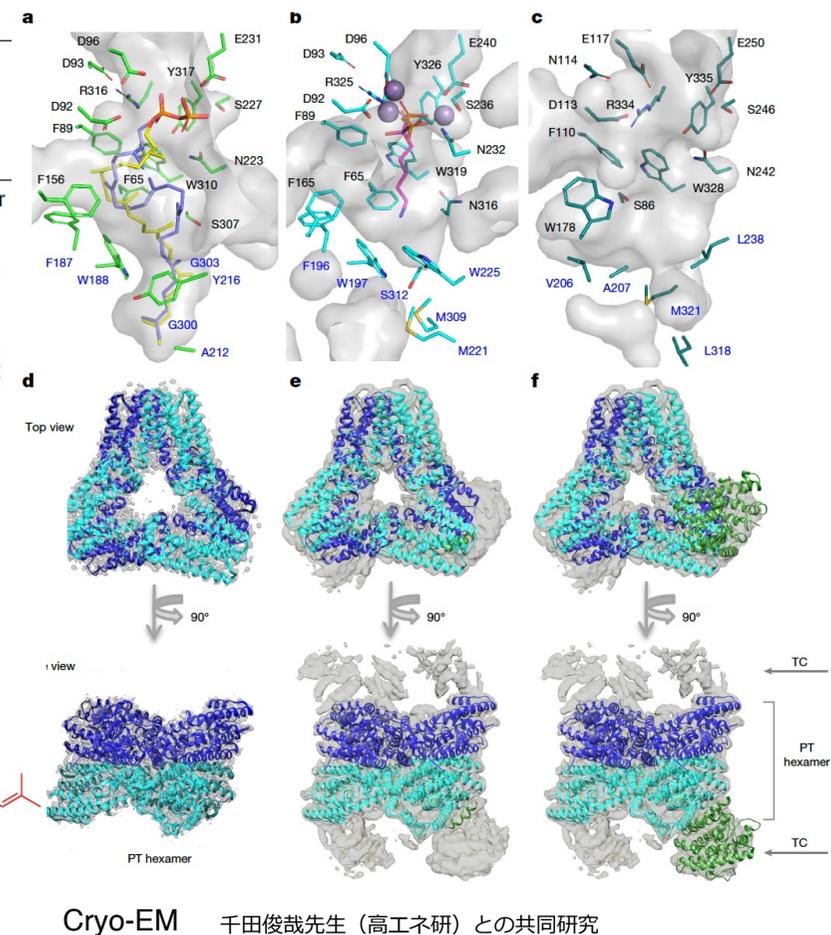
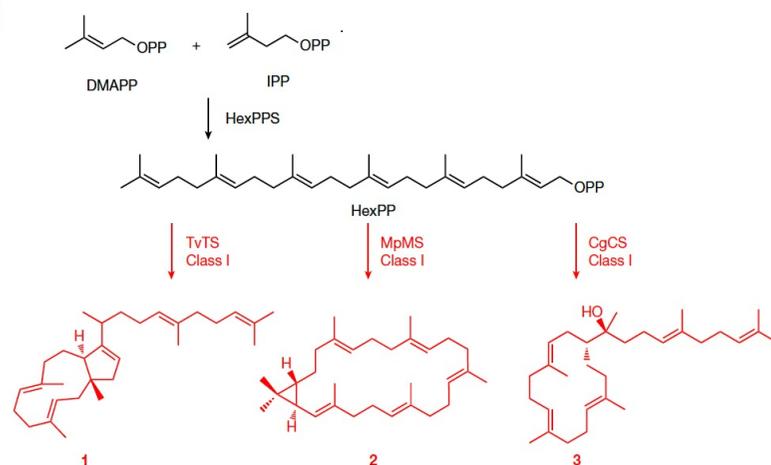
Published online: 1 June 2022

Open access

 Check for updates

Hui Tao^{1,9}, Lukas Lauterbach^{2,9}, Guangkai Bian^{3,9}, Rong Chen^{4,9}, Anwei Hou^{2,9}, Takahiro Mori^{1,5,6,9}, Shu Cheng⁷, Ben Hu⁷, Li Lu⁷, Xin Mu⁷, Min Li⁷, Naruhiko Adachi⁸, Masato Kawasaki⁸, Toshio Moriya⁸, Toshiya Senda⁸, Xinghuan Wang⁴, Zixin Deng⁷, Ikuro Abe^{1,5,9}, Jeroen S. Dickschat^{2,9} & Tiangang Liu^{3,4,7,9}

All known triterpenes are generated by triterpene synthases (TrTSs) from squalene or oxidosqualene¹. This approach is fundamentally different from the biosynthesis of short-chain (C_{10} – C_{25}) terpenes that are formed from polyisoprenyl diphosphates^{2–4}. In this study, two fungal chimeric class I TrTSs, *Talaromyces verruculosus* talaropentaene synthase (TvTS) and *Macrophomina phaseolina* macrophomene synthase (MpMS), were characterized. Both enzymes use dimethylallyl diphosphate and isopentenyl diphosphate or hexaprenyl diphosphate as substrates, representing the first examples, to our knowledge, of non-squalene-dependent triterpene biosynthesis. The cyclization mechanisms of TvTS and MpMS and the absolute



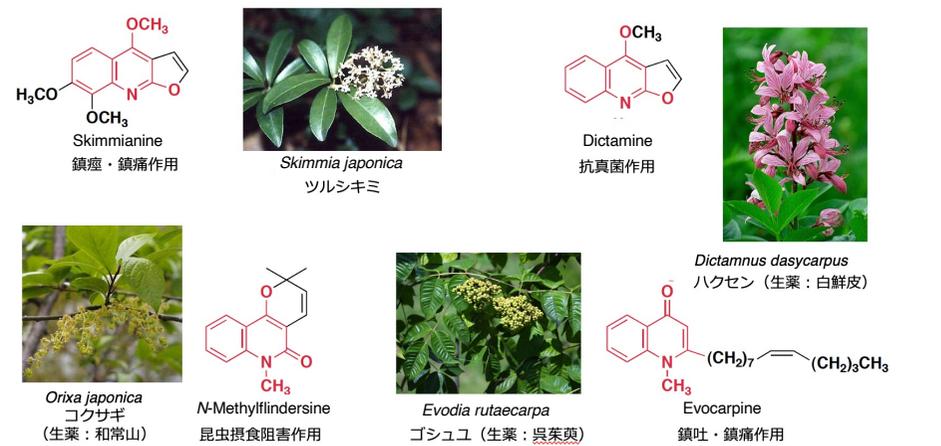
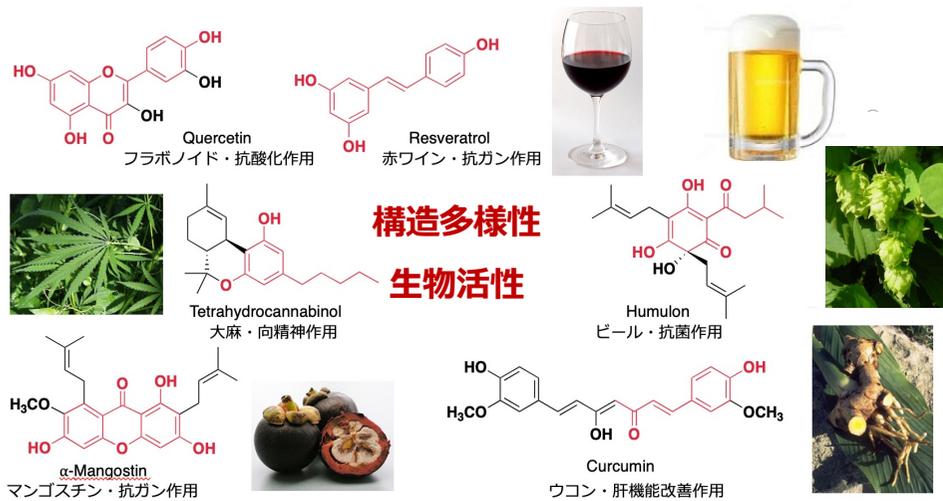
Dr. T. Mori



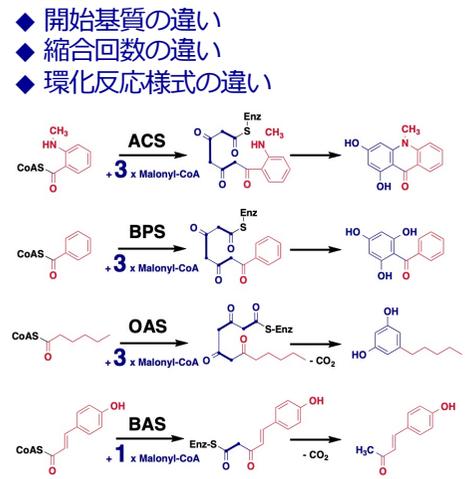
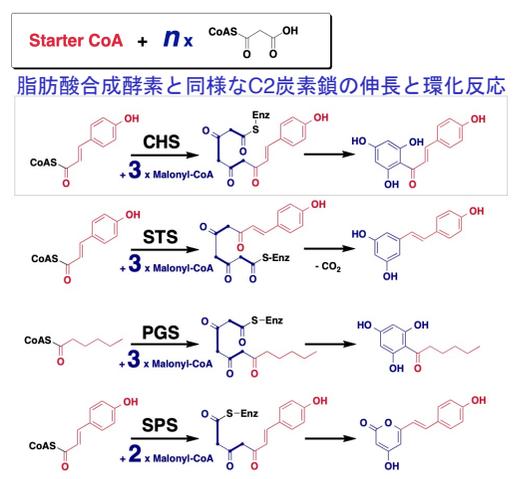
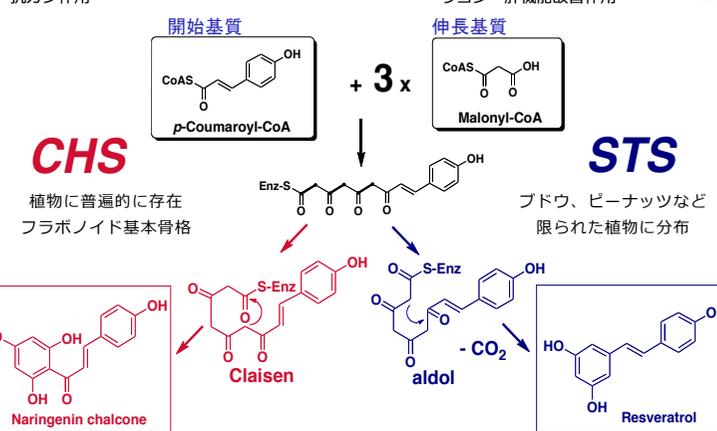
Dr. H. Tao

医薬資源として重要な植物ポリフェノールの基本骨格を構築するIII型ポリケタイド合成酵素

1998



構造多様性
生物活性

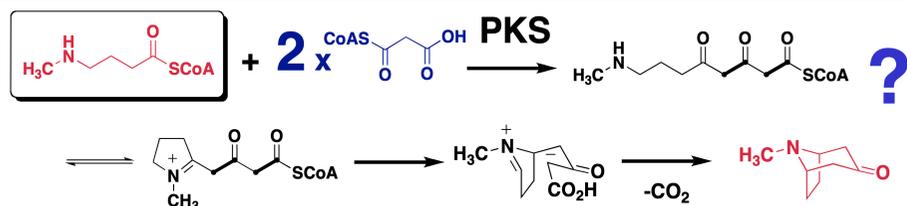


これまで関連性の考えられなかった一連のポリフェノールの生合成に互いに高い配列相同性を示すIII型PKS酵素が関与する！

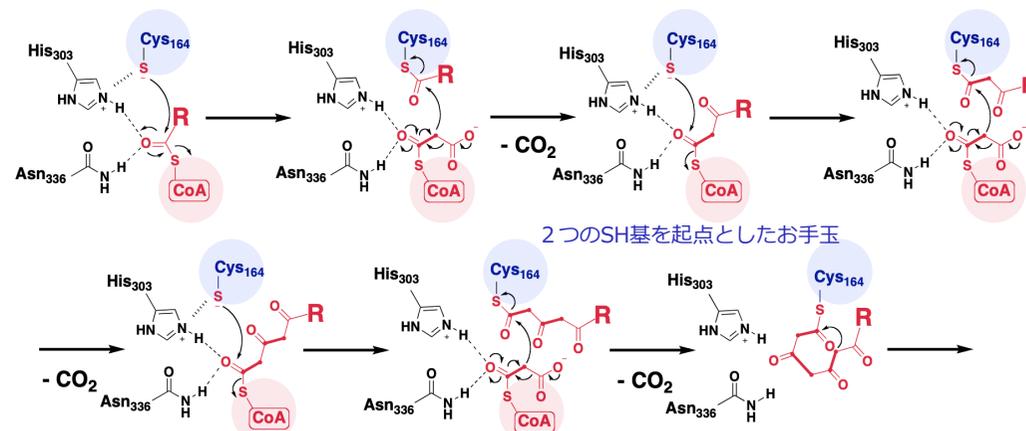
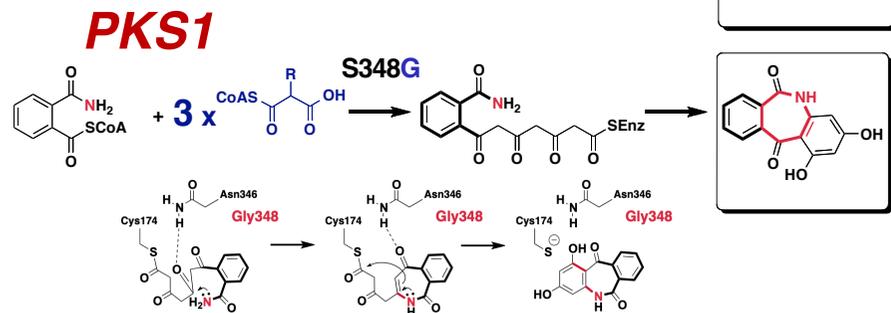
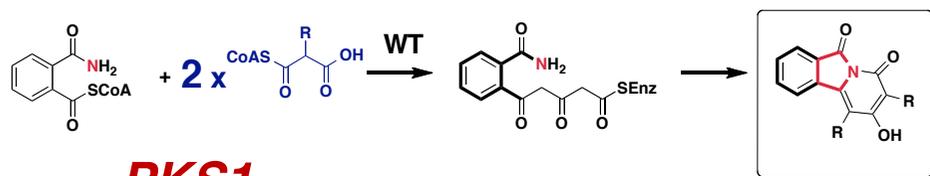
NPR 2010

C, H, O 原子からなるカルボニルの化学から より複雑で生物活性を期待できるアルカロイドの化学へ

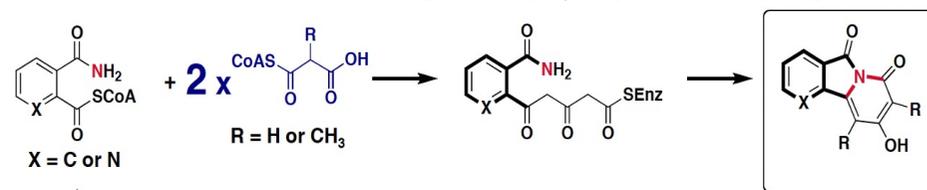
Robinson's Tropinone Synthesis (1917)



基質許容性の寛容な酵素に、含窒素人工基質を作用させて、炭素鎖の伸長が進行しさえすれば、イミンの形成を介した分子内環化反応が進行する！



基質認識が厳密に制御された精巧な酵素とは言い難く、むしろ**単純な「炭素鎖伸長マシン」**、生体触媒の可能性を探る上で好都合！



基質設計と非天然型新規骨格の創出

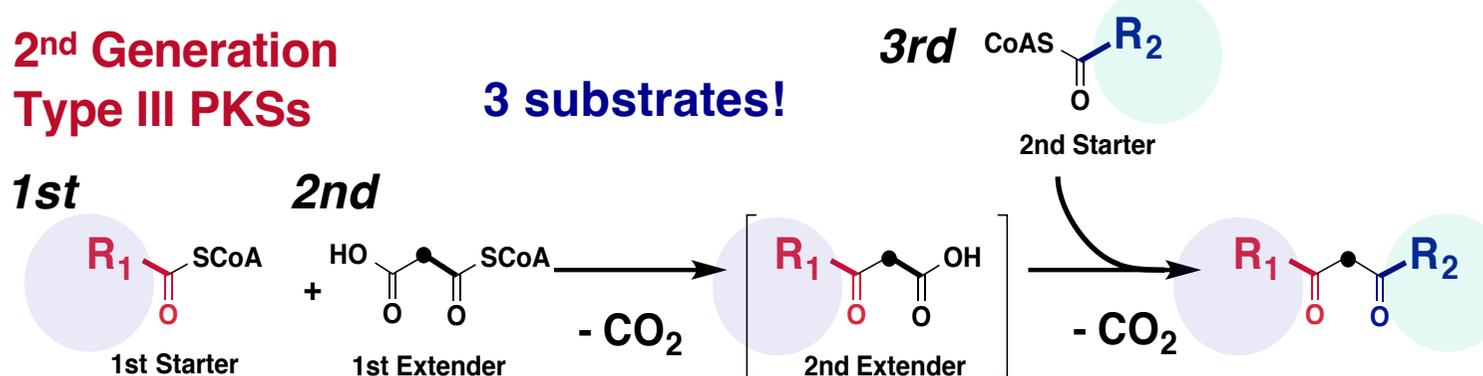
触媒機能のさらなる拡張と生体触媒の可能性！

PNAS 2011

医薬資源として重要な植物ポリフェノールの基本骨格を構築する新奇III型ポリケタイド合成酵素

2nd Generation
Type III PKSs

3 substrates!



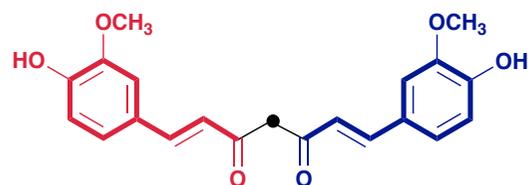
Dr. H. Morita



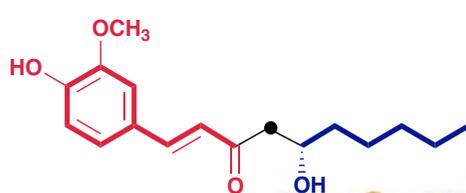
Dr. S. Shi

森田洋行 教授 (富山大学)、史 社坡 教授 (北京中医薬大) との共同研究

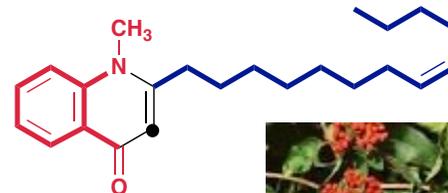
1つの酵素の活性部位に大中小3つの異なる基質を順番に受入れ縮合する！どうやって？



Curcumin
鬱金
ウコン



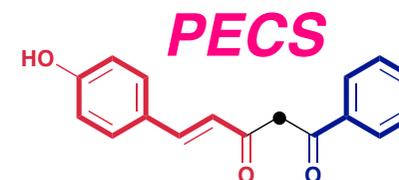
6-Gingerol
生姜
ショウガ



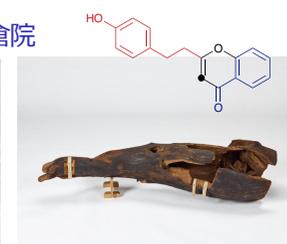
Evocarpine
呉茱萸
ゴシュユ



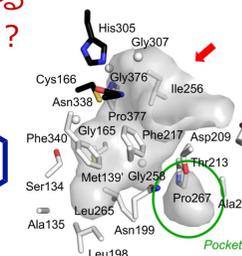
J Biol Chem 2017



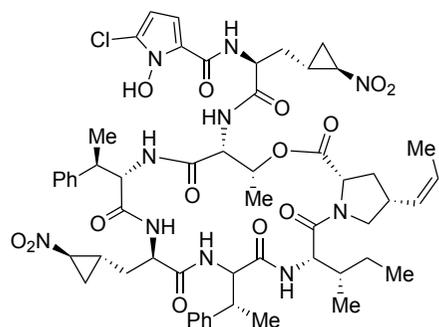
沉香 芳香成分
蘭奢待 (黄熟香) 正倉院



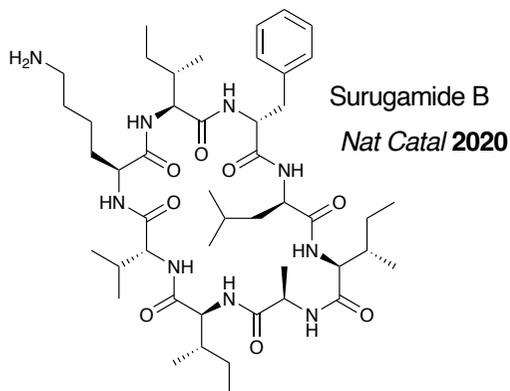
Nat Comm 2022



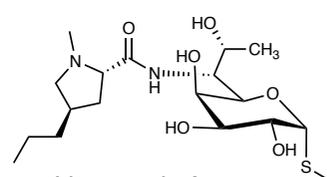
複雑骨格天然物の生合成マシナリーの解明



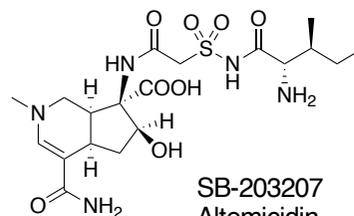
Hormaomycin
JACS 2021
JACS 2023
JACS 2025



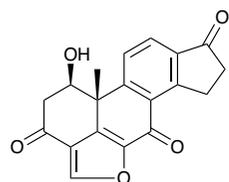
Surugamide B
Nat Catal 2020



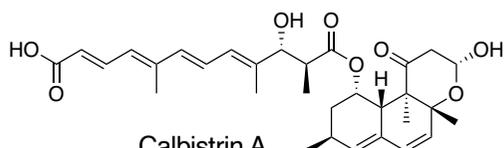
Lincomycin A
Nat Catal 2023
ACIE 2023
Nat Chem 2025



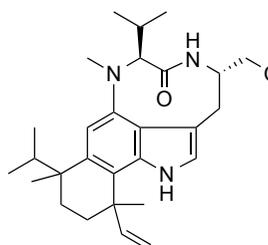
SB-203207
 Atermicidin
Nat Comm 2019
Nature 2021
Nat Catal 2024
Nat Comm 2024
Nat Catal 2026



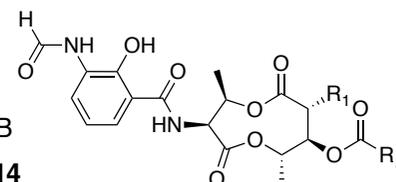
Demethoxyviridin
Nat Comm 2018



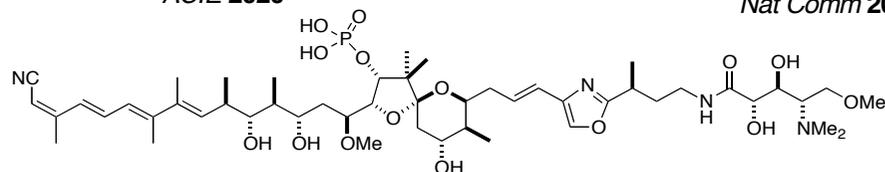
Calbistrin A
ACIE 2021



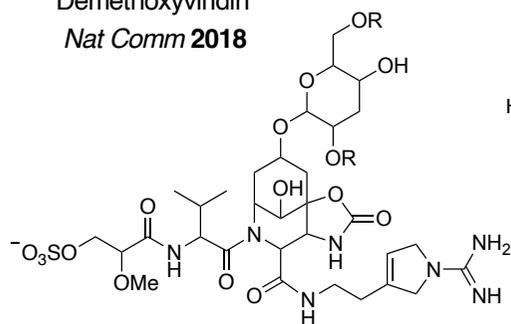
Teleocidin B
JACS 2014
Nat Comm 2016
Nat Chem Biol 2019
ACIE 2020



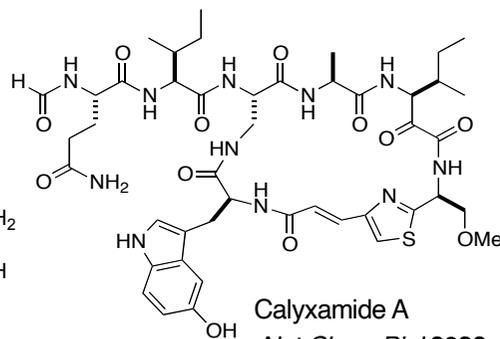
Antimycin A
ACIE 2013
ACIE 2015
Nat Comm 2018



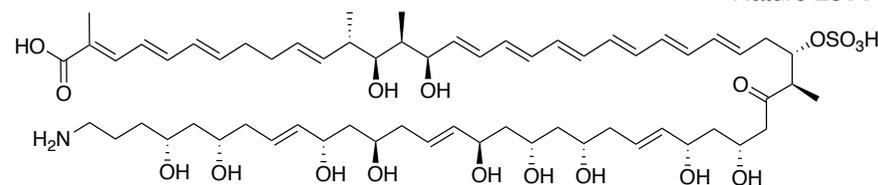
Calyculin A
Nat Chem Biol 2014
Nature 2014



Suomilide
JACS 2025



Calyxamide A
Nat Chem Biol 2026

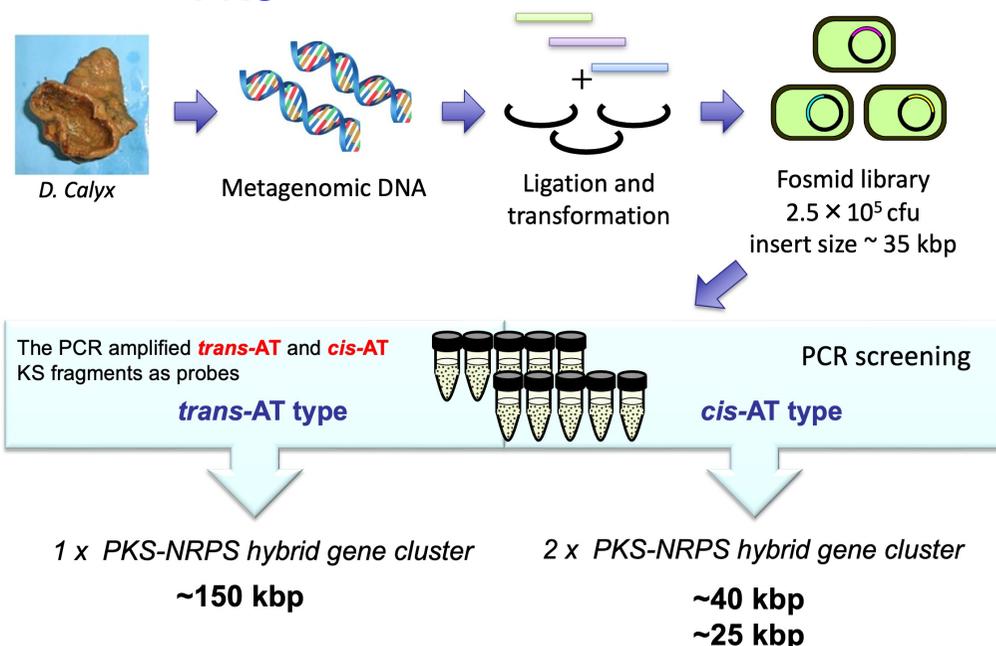
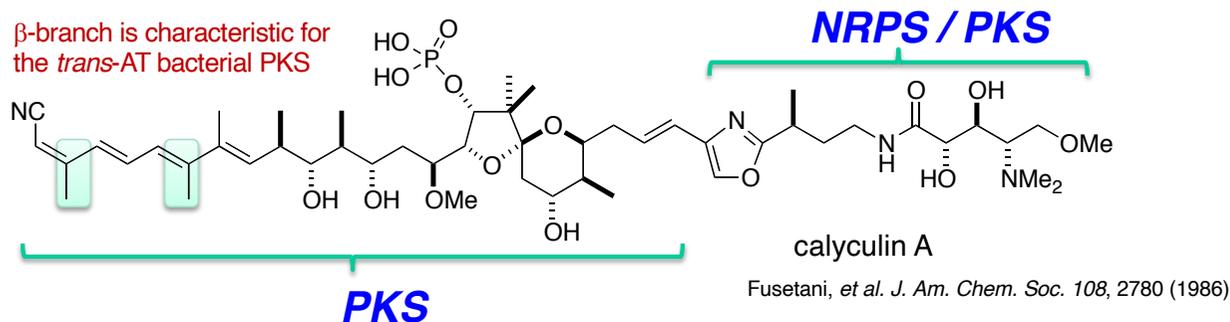


Mediomyacin A
ACIE 2017
Nat Comm 2026

海綿メタゲノムより強力なタンパク脱リン酸化酵素阻害剤 カリクリン生合成マシナリーの解明



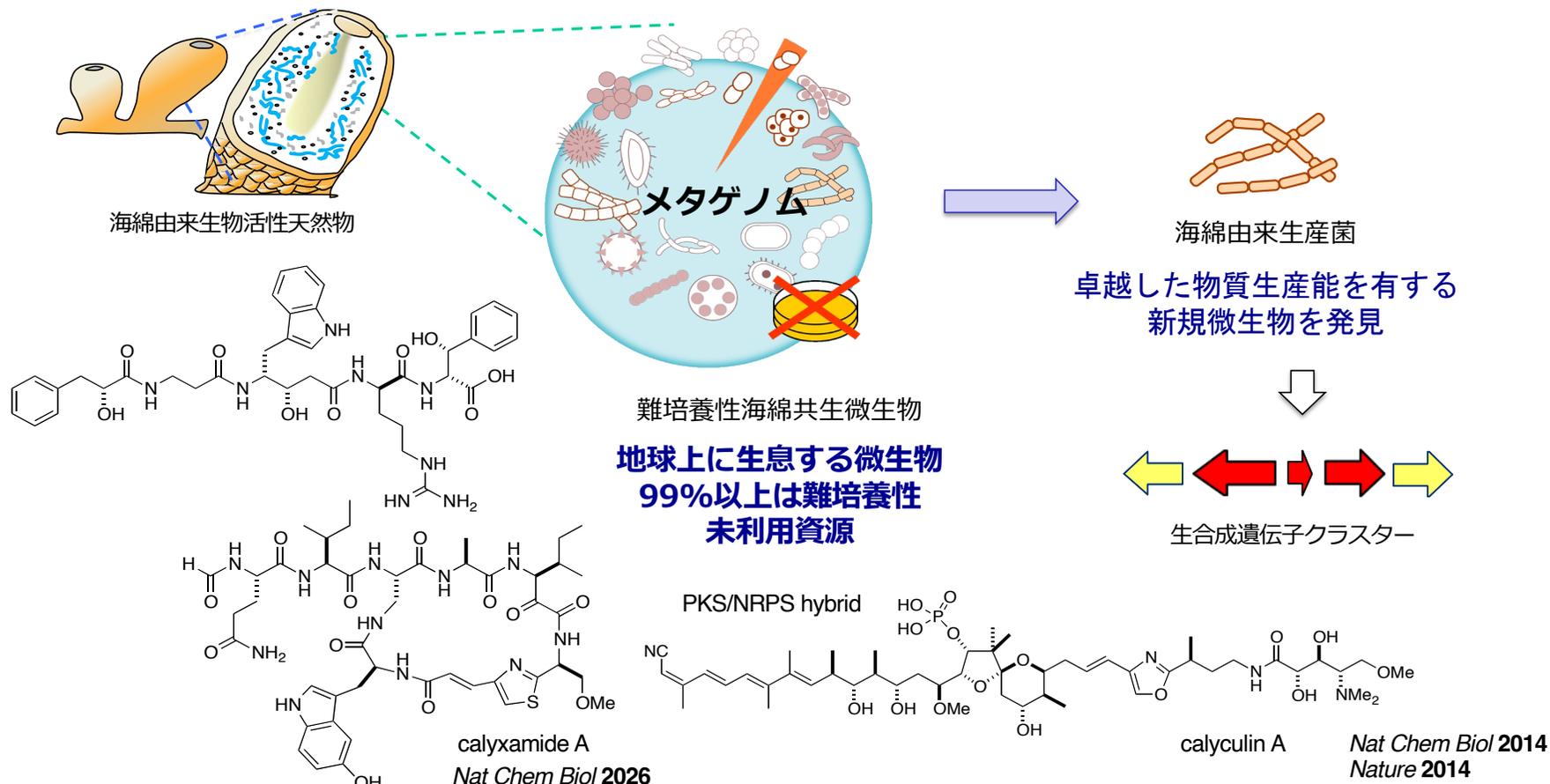
Dr. T. Wakimoto



難培養微生物を起源とする複雑骨格天然物の生合成 稀少医薬資源の大量安定供給を実現する



Dr. T. Wakimoto

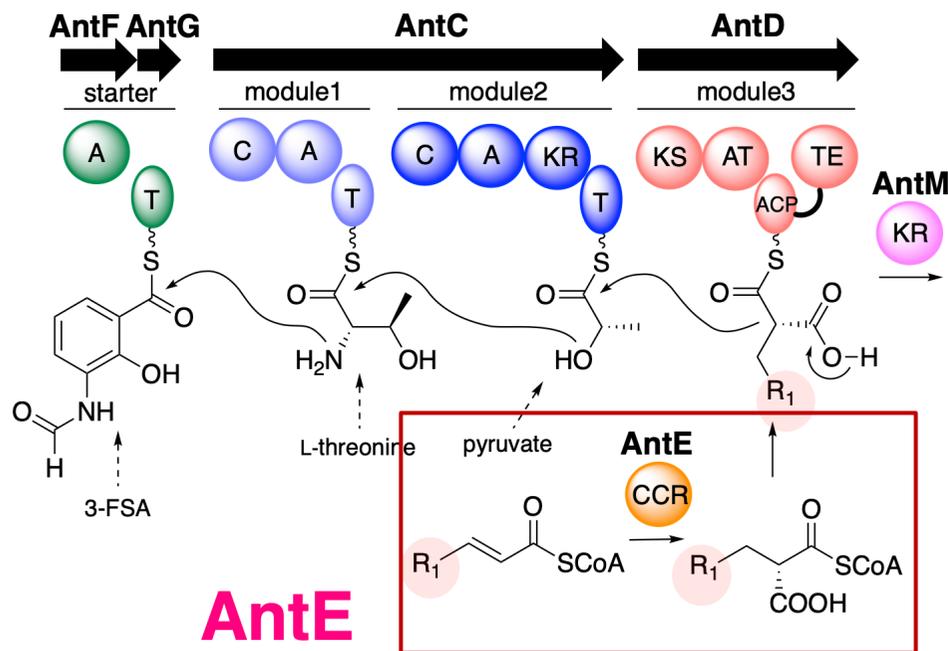


地球上の大部分を占める難培養微生物に由来する天然物の有効利用方法を提示する

モジュール型多機能酵素の機能改変による 非天然型新規抗真菌性抗生物質の生合成リデザイン



Dr. T. Awakawa



AntE

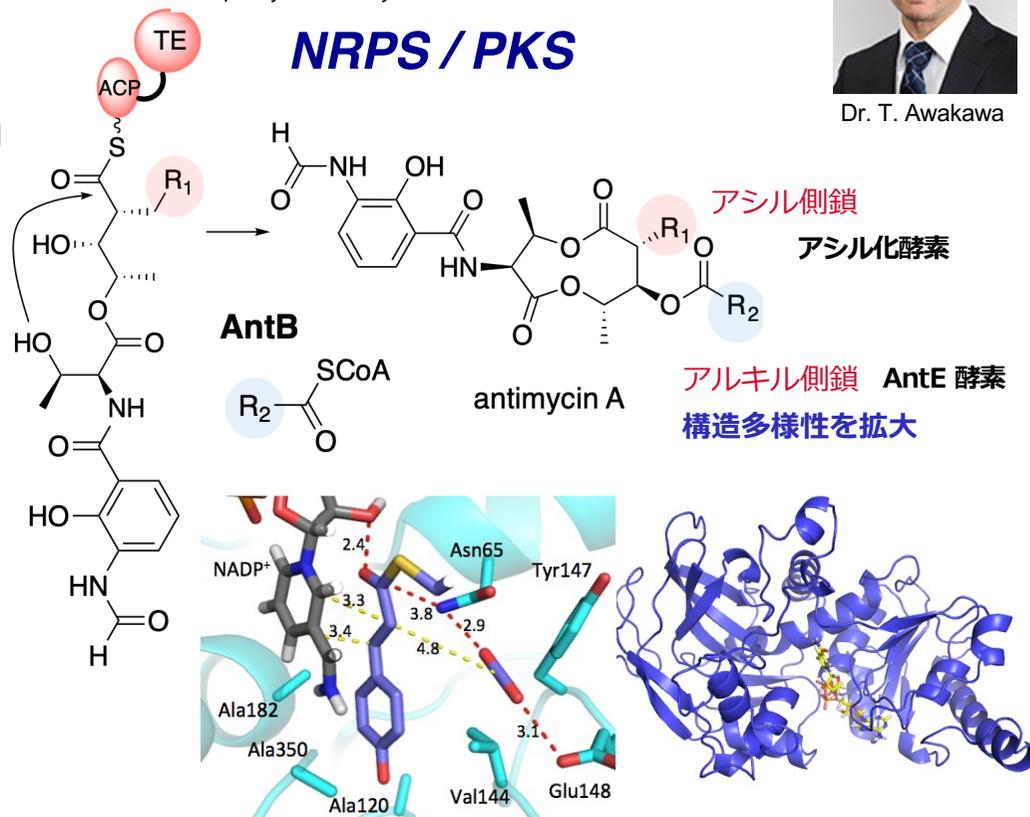
Crotonyl-CoA reductase/carboxylase
伸長基質アルキルマロニルCoAの供給

モジュール型
生合成マシナリー

結晶構造に基づき基質結合ポケットを拡大
高い芳香環を受け入れるアルキルマロニルCoA合成酵素に改変

AntD *Streptomyces blastmyceticus* NBRC 12747

NRPS / PKS



Wen Liu (中科院 上海有機化学所)、
新一男先生 (産総研) との共同研究

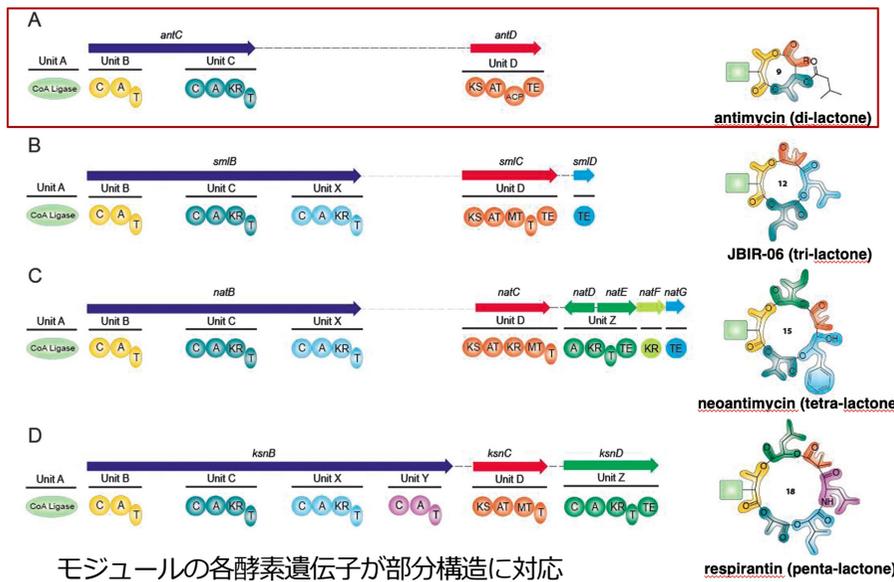
有機合成化学では困難な“環のサイズ”や“側鎖構造”の異なる化合物の生産に成功！
細胞毒性を抑え、抗真菌活性を増強した、新規抗生物質を開発

ACIE 2013, ACIE 2015, Nat Comm 2018

モジュール型多機能酵素の機能改変による 非天然型新規抗真菌性抗生物質の生合成リデザイン



Dr. T. Awakawa



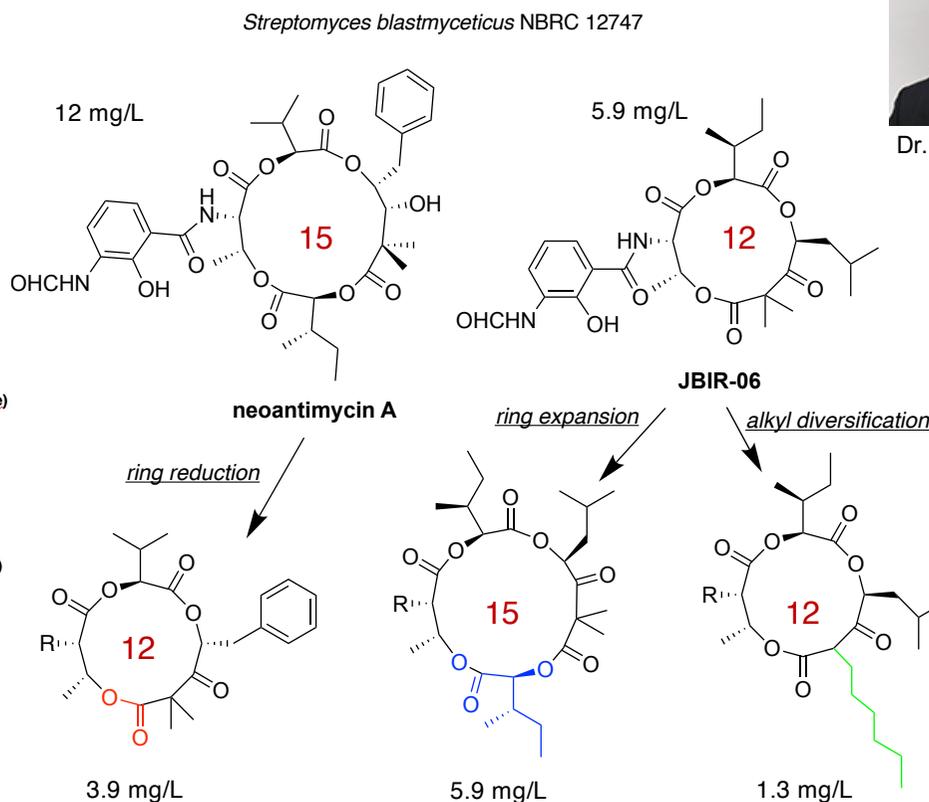
モジュールの各酵素遺伝子が部分構造に対応

NRPS / PKS

モジュール型
生合成マシナリー

遺伝子モジュールの数や組み合わせを変えて
ラクトン環のサイズを変化させる！

有機合成化学では困難な“環のサイズ”や“側鎖構造”の異なる化合物の生産に成功！
細胞毒性を抑え、抗真菌活性を増強した、新規抗生物質を開発



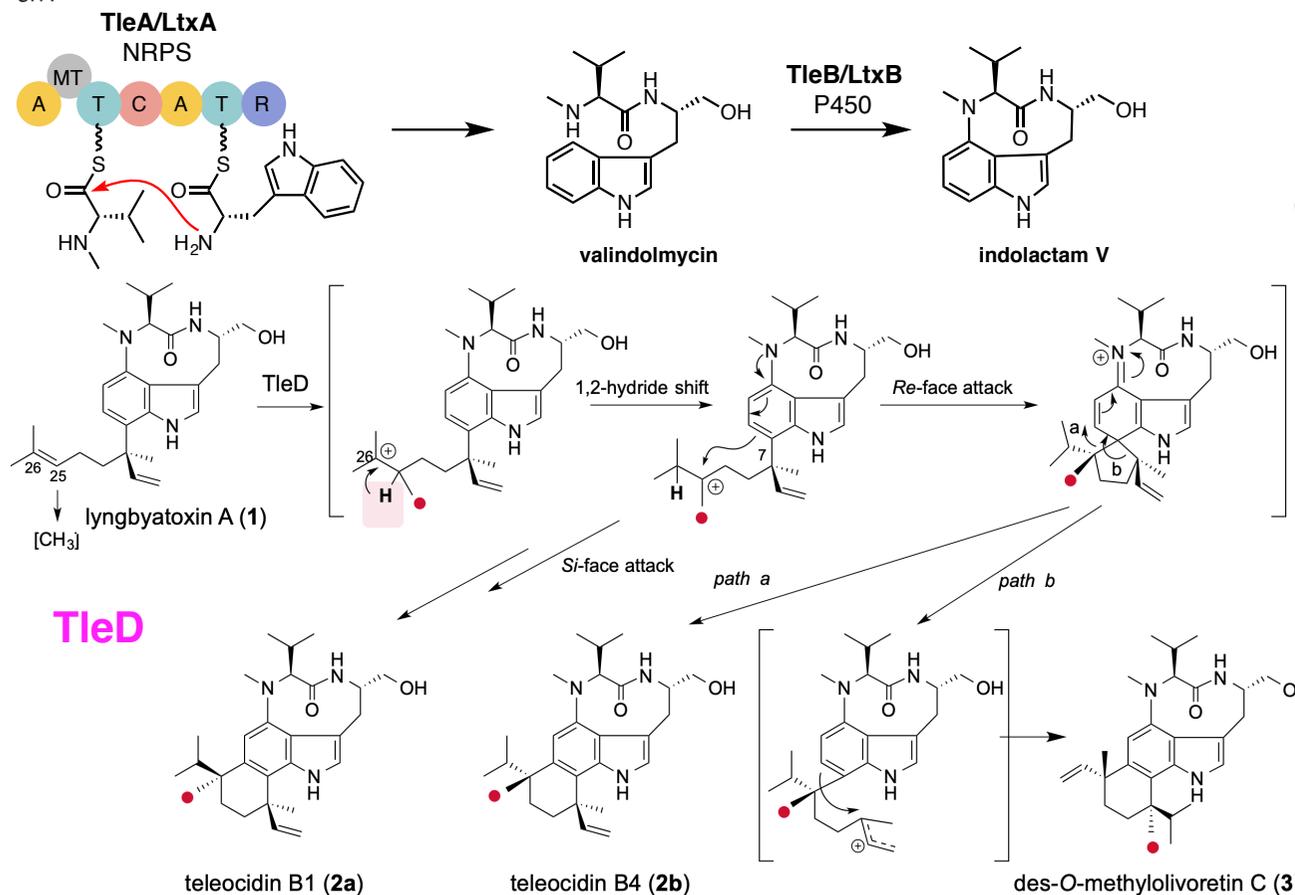
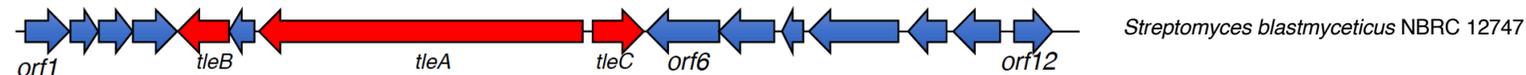
Wen Liu (中科院 上海有機化学所)、
新一男先生 (産総研) との共同研究

ACIE 2013, ACIE 2015, Nat Comm 2018

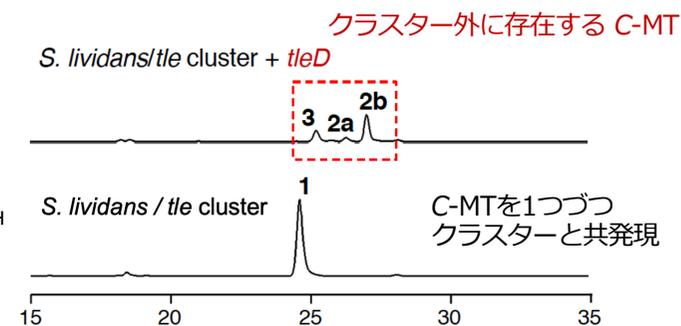
強力なタンパクリン酸化酵素活性化作用を示す テロシジン生合成マシナリーの解明とリデザイン



Dr. T. Awakawa

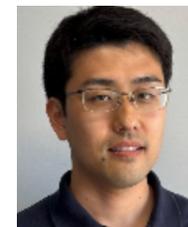


C-メチル化を起点としたテルペン環化反応

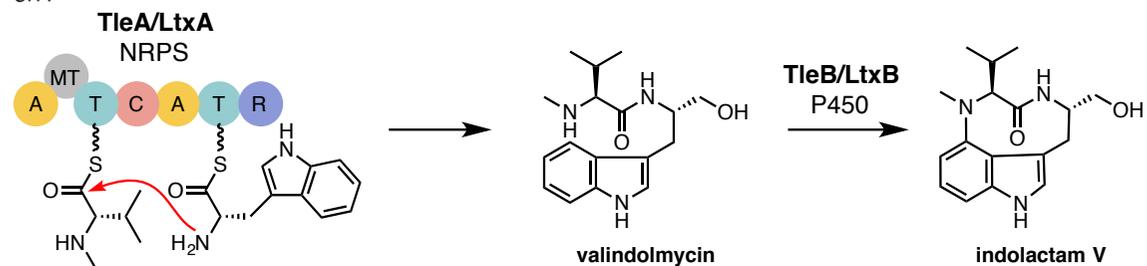
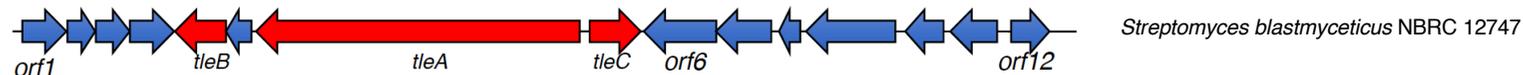


JACS 2014

強力なタンパクリン酸化酵素活性化作用を示す テロシジン生合成マシナリーの解明とリデザイン

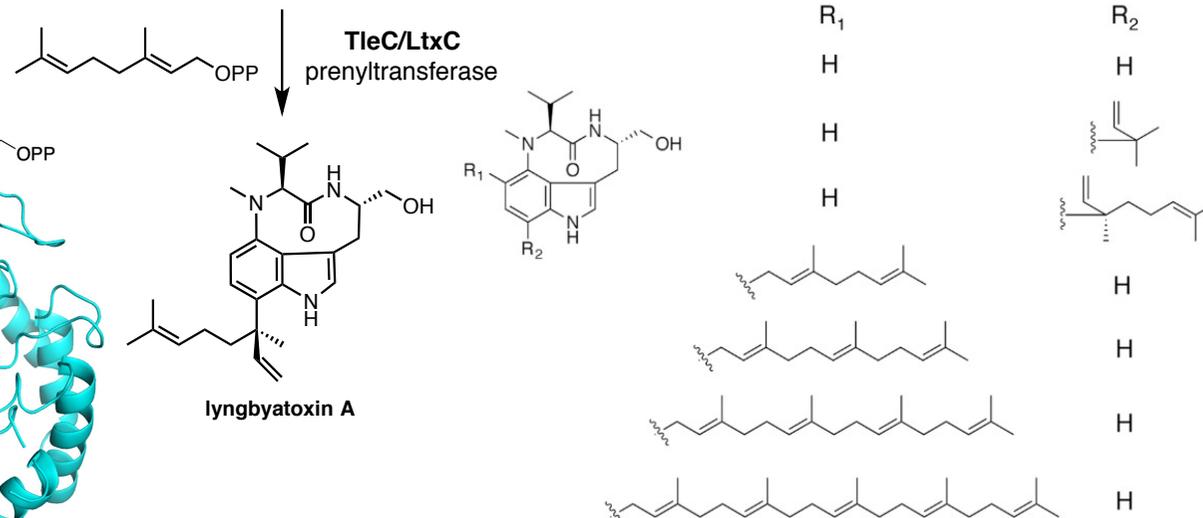
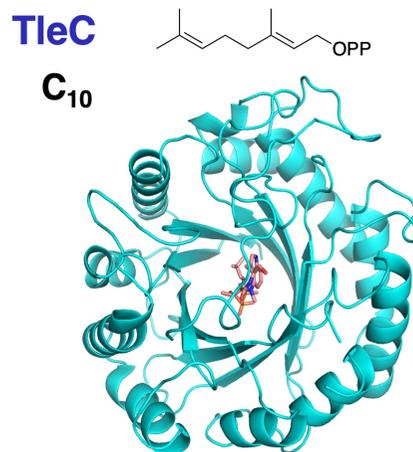
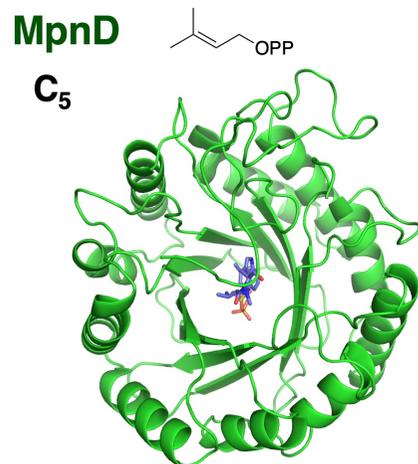


Dr. T. Mori



プレニル転移酵素による鎖長と位置の制御

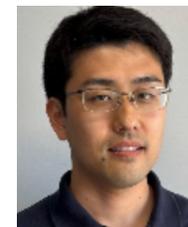
構造多様性の拡大



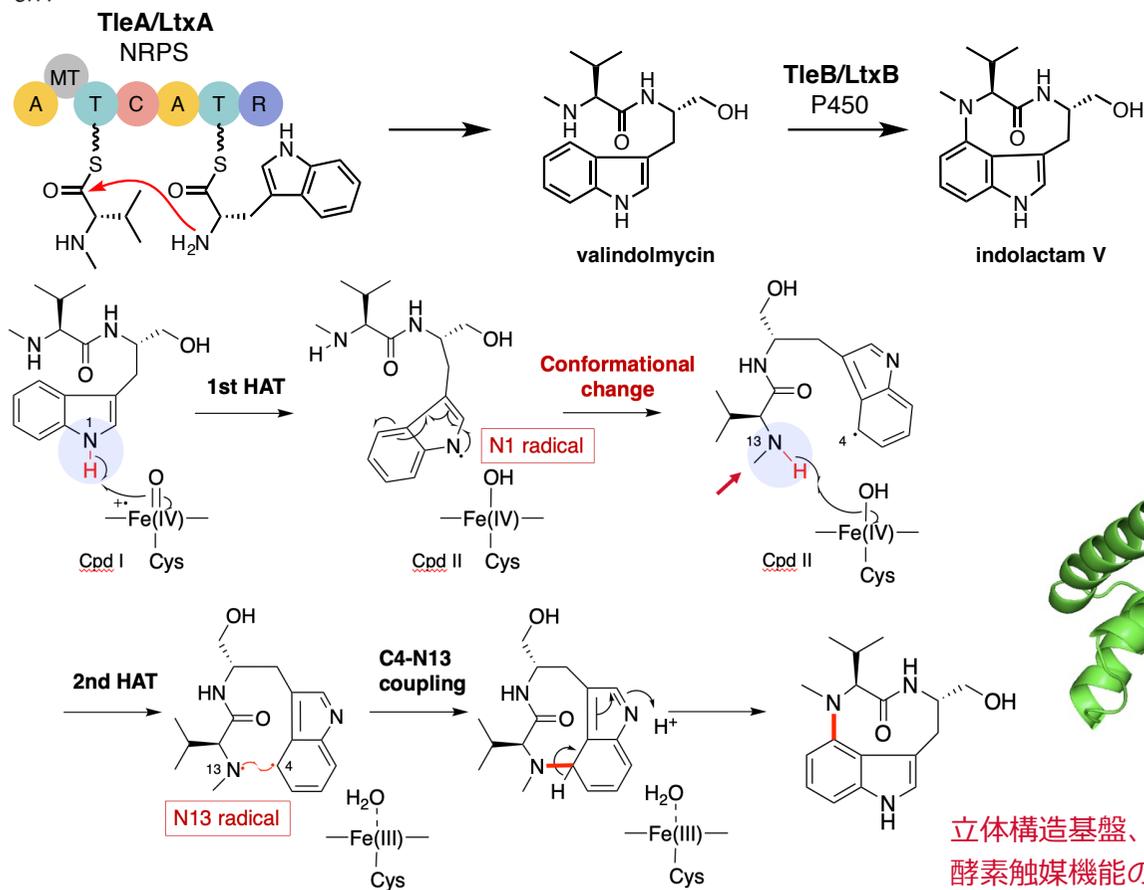
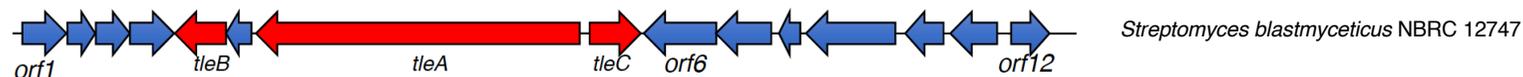
立体構造基盤、反応機構の解明
酵素触媒機能の拡張

Nat Comm 2016

強力なタンパクリン酸化酵素活性化作用を示す テロシジン生合成マシナリーの解明とリデザイン



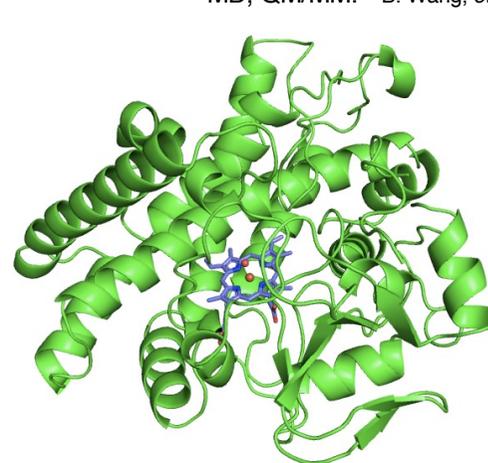
Dr. T. Mori



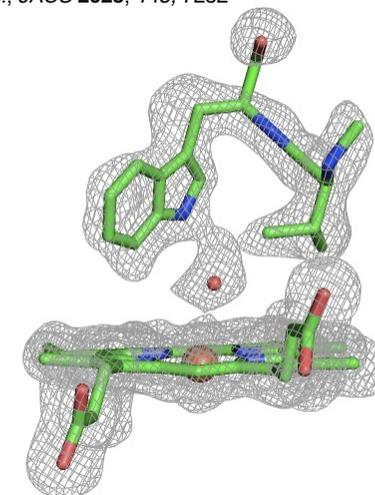
酸化的C-N結合形成を触媒するP450酸化酵素

N1位とN13位の二つの位置でラジカルが順に生成し
ラジカルカップリングによりC-N結合を形成

MD, QM/MM: B. Wang, *et al.*, *JACS* 2023, 145, 7252



立体構造基盤、反応機構の解明
酵素触媒機能の拡張

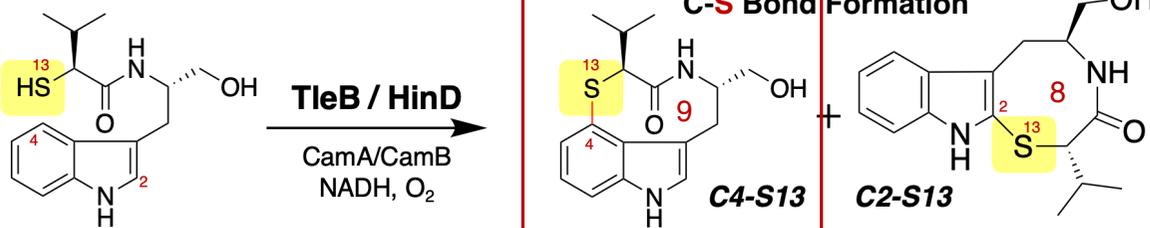
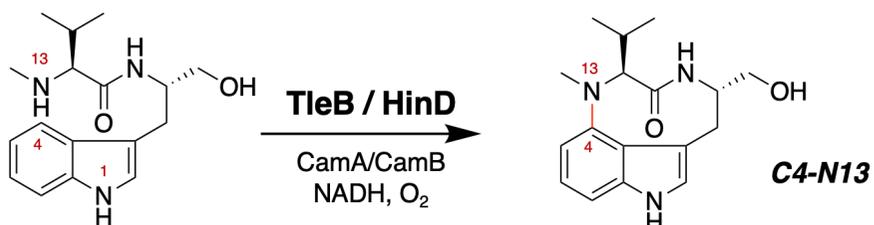


Nat Chem Biol 2019, *ACIE* 2020

テロシジン生合成マシナリーの解明 酸化的C-N結合形成を触媒するP450酵素

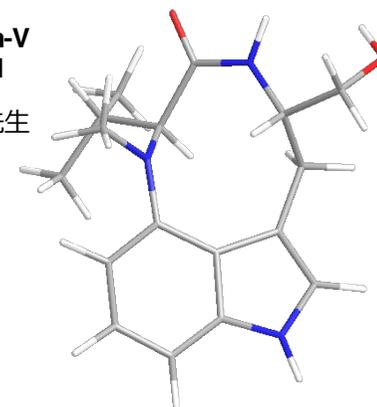
本来の基質

N13 radical

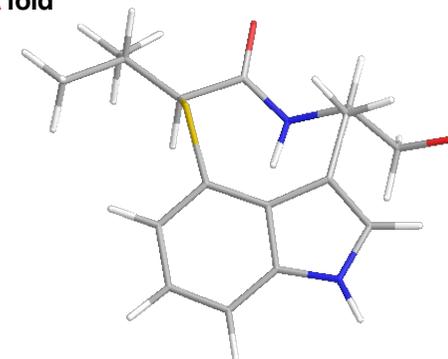


indolactam-V
TWIST fold

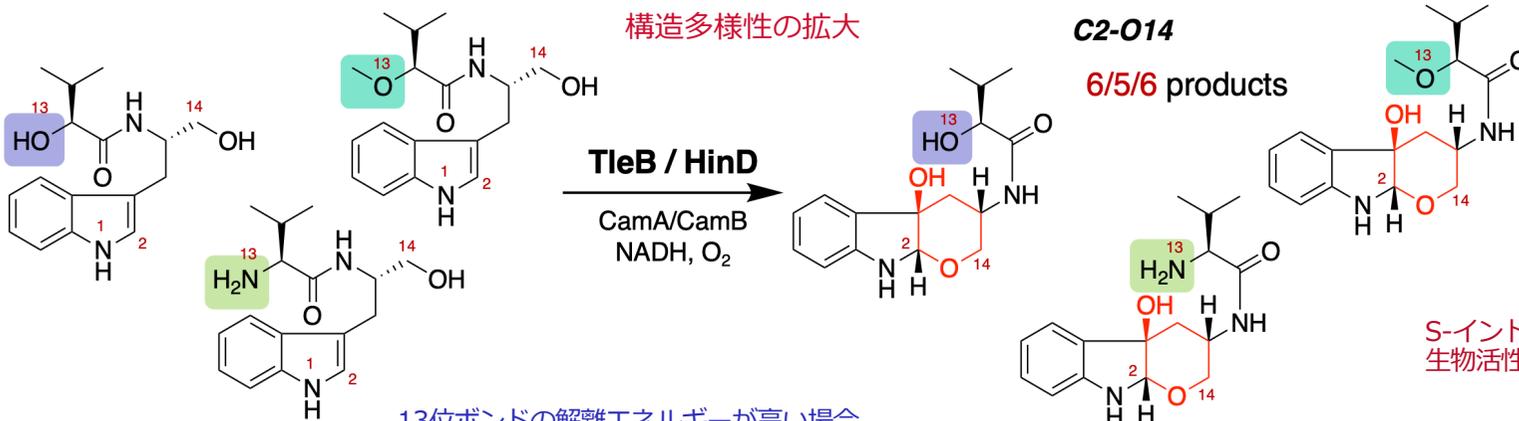
首藤紘一先生



S-lactam
SOFA fold



構造多様性の拡大



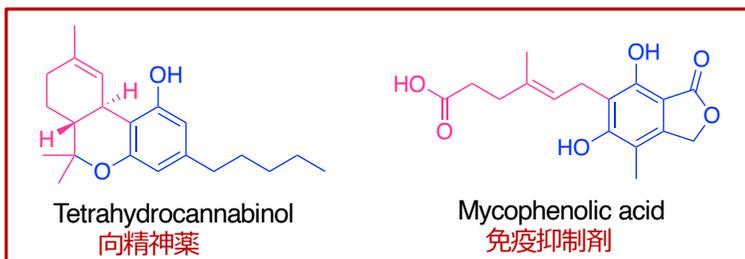
13位ボンドの解離エネルギーが高い場合、
インドラクトムの代わりに6/5/6縮環化合物が生成

S-インドラクトムでは溶液中の安定配座が異なり、
生物活性の違いに興味もたれる！

大和田智彦先生との共同研究

Nat Chem Biol 2019, ACIE 2020

糸状菌由来複雑骨格メロテルペノイドの 生合成マシナリーの解明と生合成リデザイン



Dr. Y. Matsuda

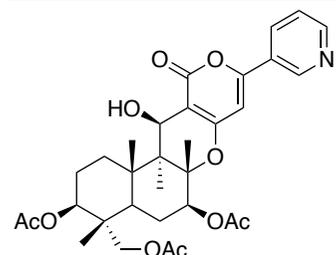


Dr. T. Awakawa

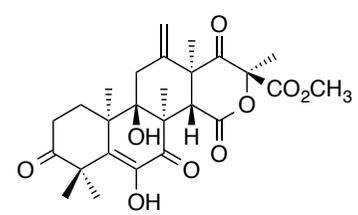


Dr. T. Mori

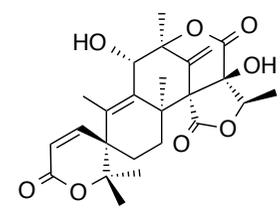
ポリケタイド/テルペン
ハイブリッド型生合成マシナリー



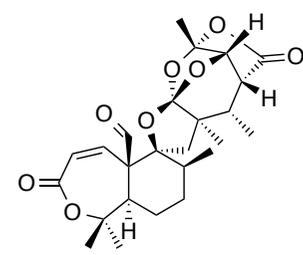
Piryripropene A
Nat Chem 2010



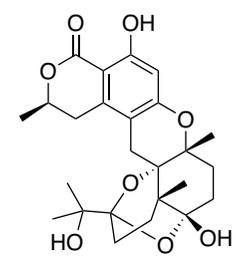
Terretinin
JACS 2015, Nat Chem Biol 2017



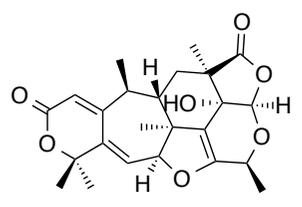
Austinol
JACS 2013, Nat Comm 2018a



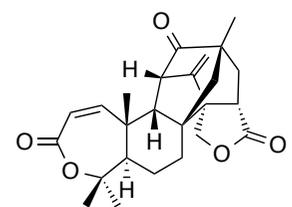
Novofumigatonin
Nat Comm 2018b,
Nat Comm 2021, JACS 2025



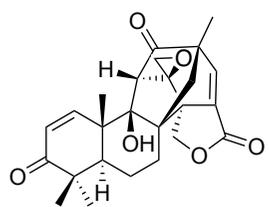
Talarromyolide G
JACS 2021



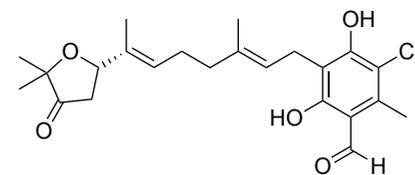
Paraherquonin
JACS 2016, Nat Comm 2018a



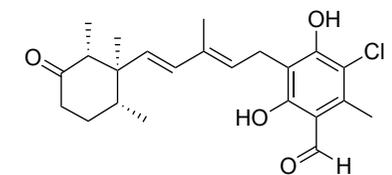
Anditomin
JACS 2014, JACS 2018



Emervaridone F
Nat Comm 2022



Ascofuranone
PNAS 2019



Ascochlorin
PNAS 2019

ステロイドに匹敵する多様で重要な生物活性を示す優れた医薬品シード

糸状菌由来複雑骨格メロテルペノイドの 生合成マシナリーの解明と生合成リデザイン

CYCPT FMO ← PKS → MT P450 DO FMO 手頃な遺伝子サイズ



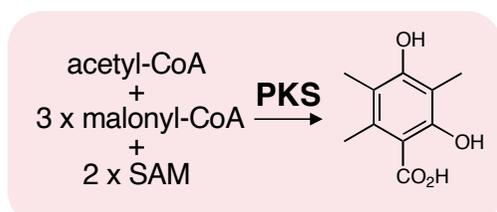
Dr. Y. Matsuda



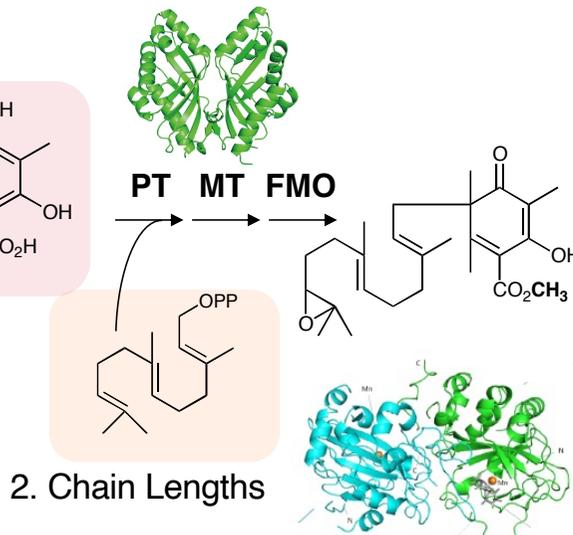
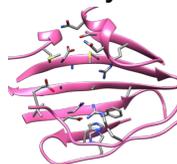
Dr. T. Awakawa



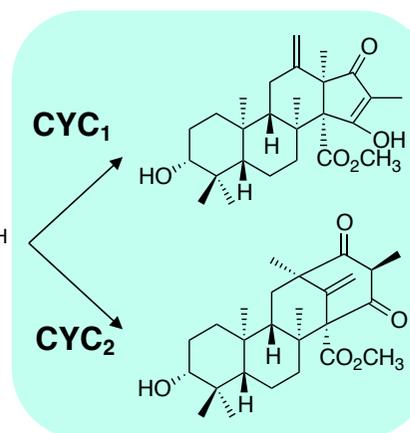
Dr. T. Mori



1. Polyketide Moiety



2. Chain Lengths



3. Cyclization Reactions

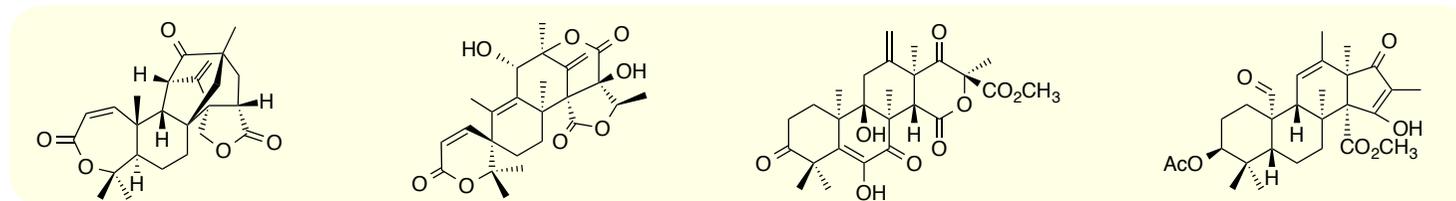
Combinatorial Biosynthesis

単純な前駆体から比較的短工程で複雑な分子骨格を構築

合成生物学
構造多様性の拡大

4. Modifications

多段階の反応を触媒する
多機能型酸化酵素の存在
P450, αKGDO, FMO, ...

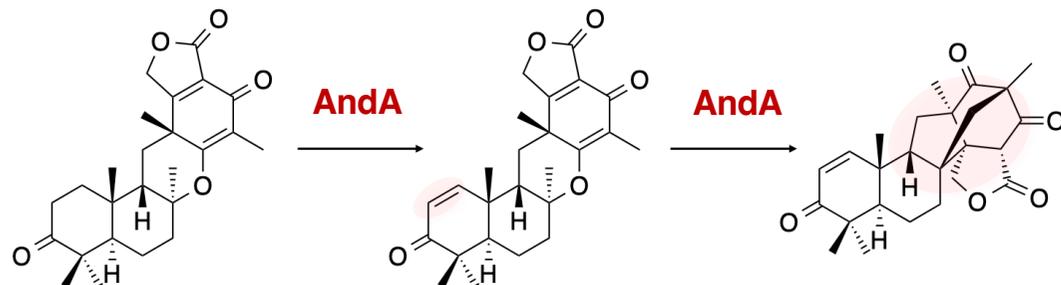


~100 mg/L 生産可能

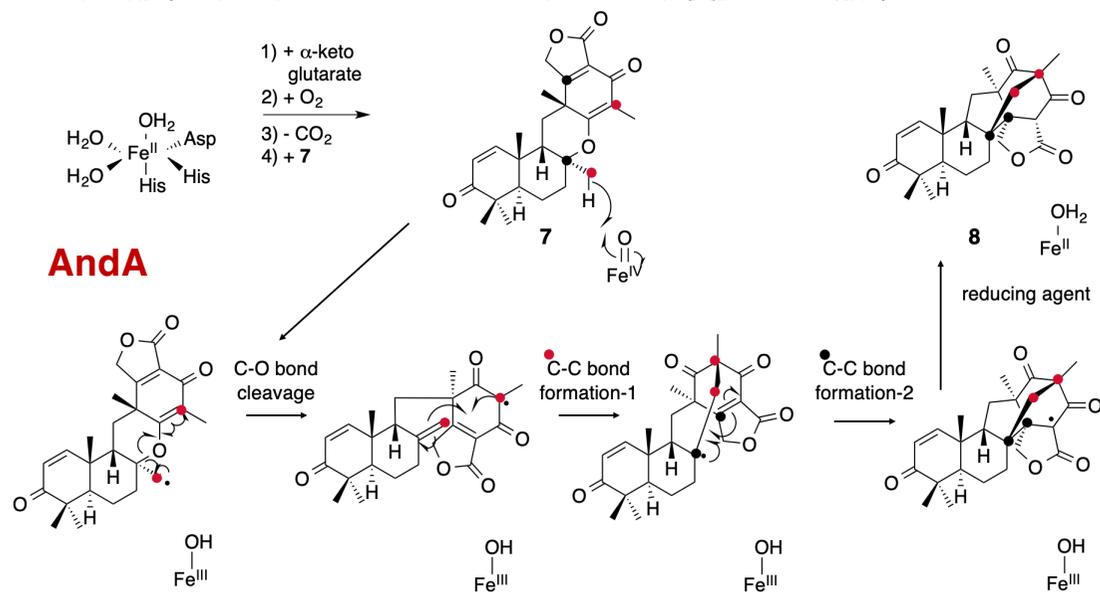
複数の酵素を組合わせた多段階からなる人工生合成マシナリーの合理的構築

NPR 2016, NPR 2018, NPR 2021, NPR 2023

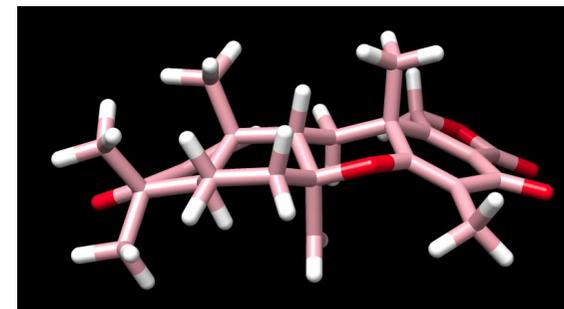
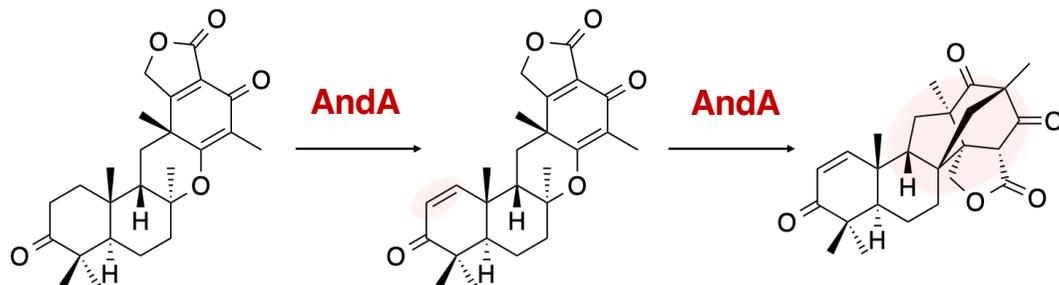
糸状菌由来メロテルペノイド複雑骨格構築に関わる 非ヘム鉄αKG依存性多機能型酸化酵素



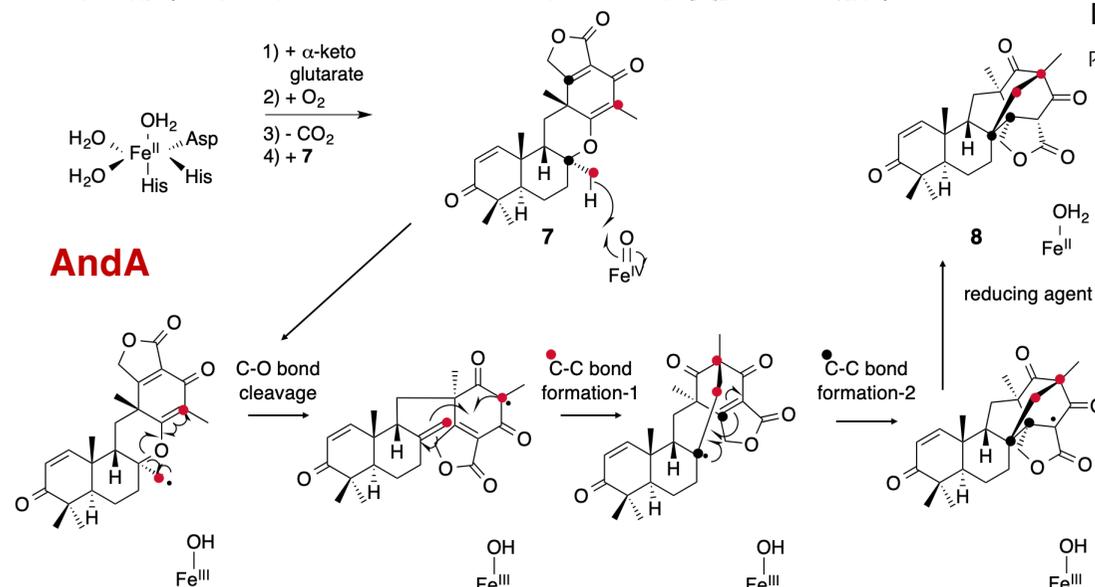
単一酵素が多段階からなるダイナミックな骨格変換反応を触媒する！



糸状菌由来メロテルペノイド複雑骨格構築に関わる 非ヘム鉄αKG依存性多機能型酸化酵素

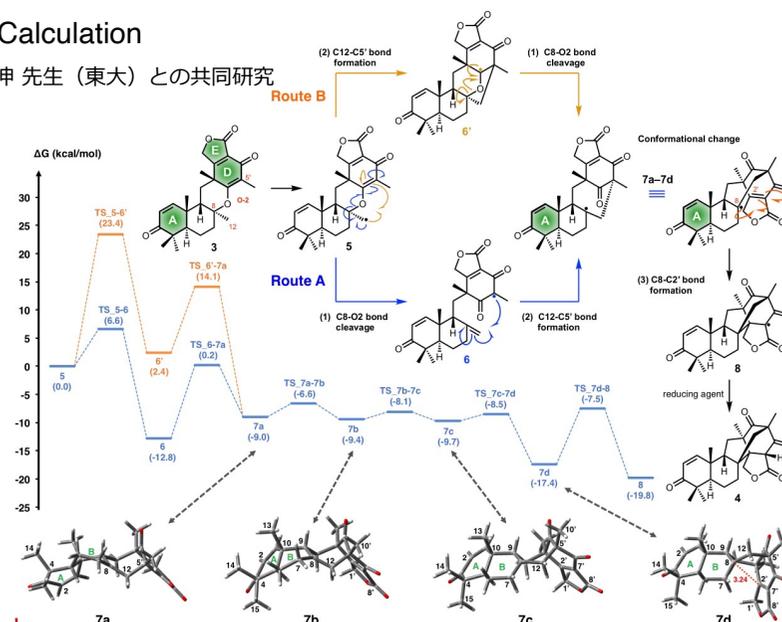


単一酵素が多段階からなるダイナミックな骨格変換反応を触媒する！



DFT Calculation

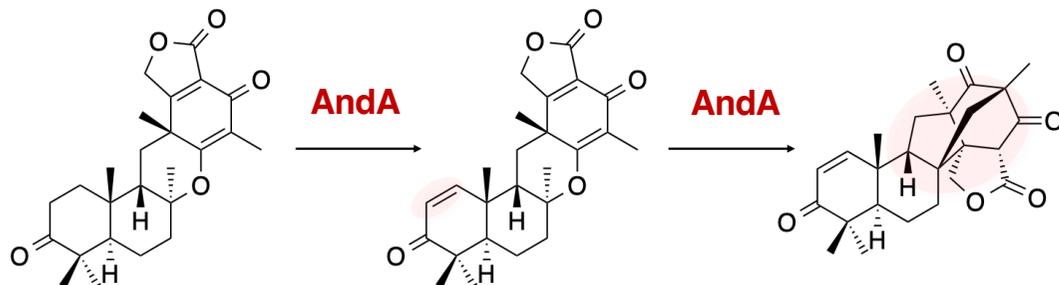
内山真伸 先生（東大）との共同研究



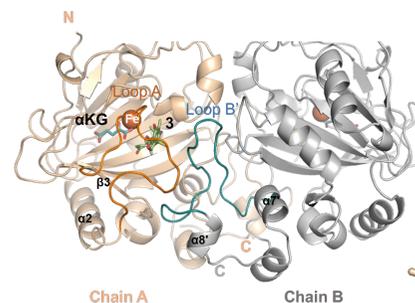
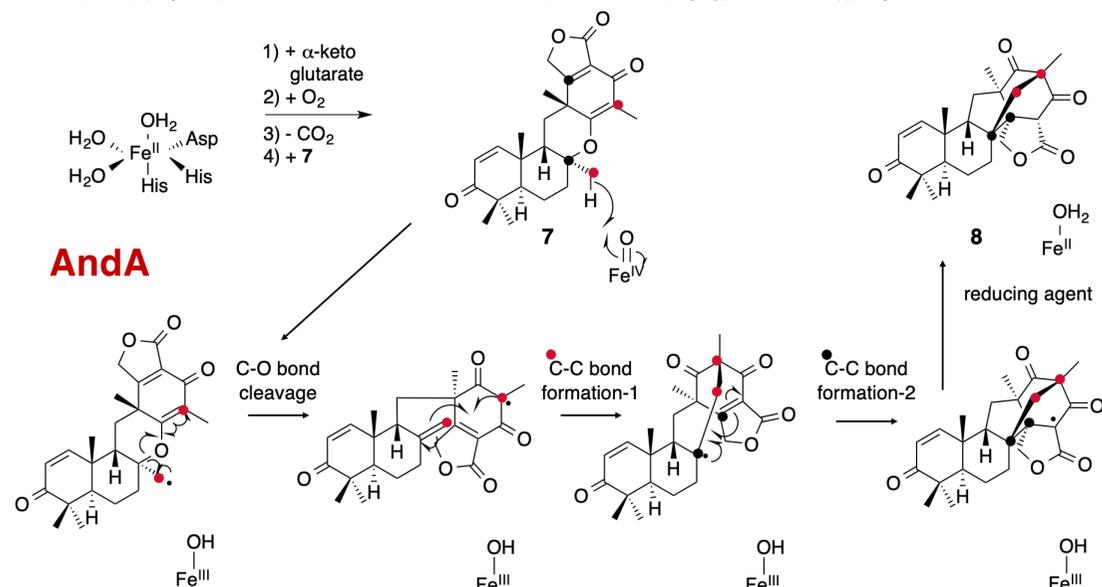
酵素の役割は選択的C-H ボンドの活性化により反応性に富むラジカル種を発生させること

JACS 2014, JACS 2018

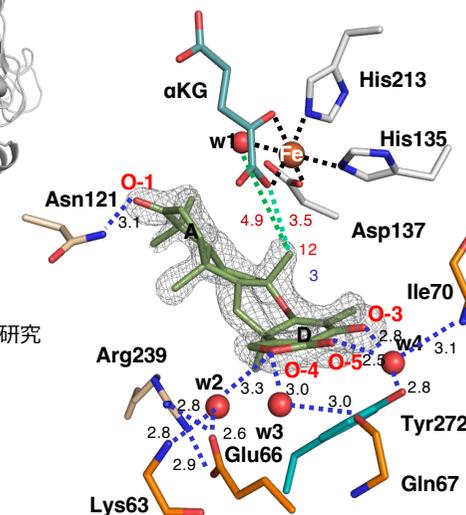
糸状菌由来メロテルペノイド複雑骨格構築に関わる 非ヘム鉄 α KG依存性多機能型酸化酵素



単一酵素が多段階からなるダイナミックな骨格変換反応を触媒する！



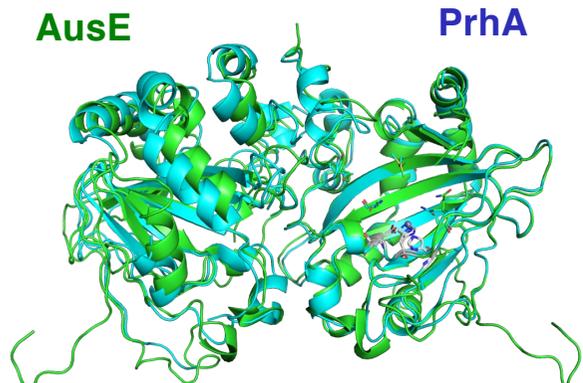
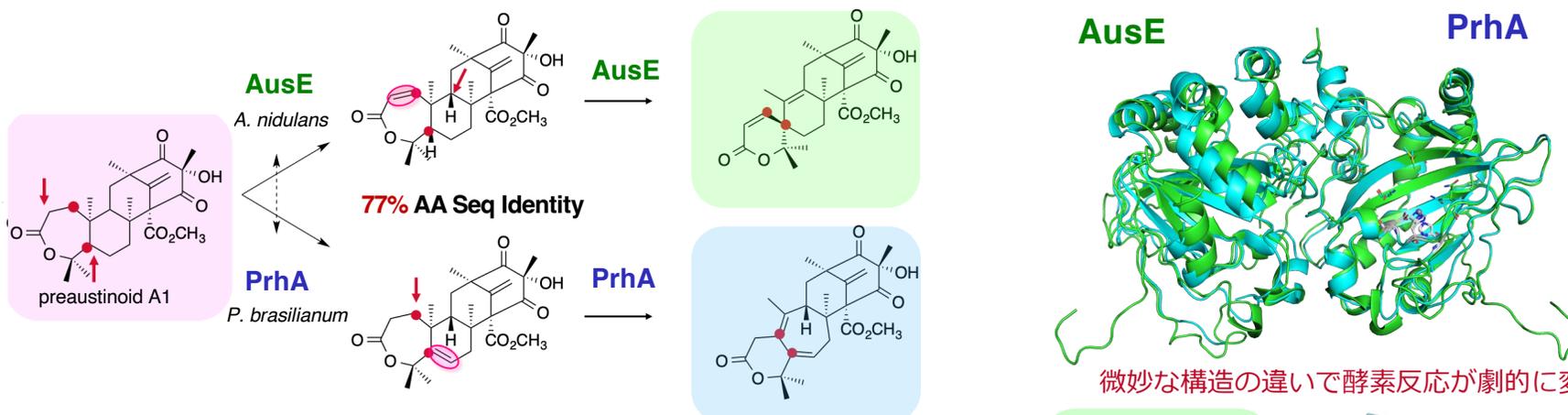
X線結晶構造解析
千田俊哉 先生（高エネ研）との共同研究



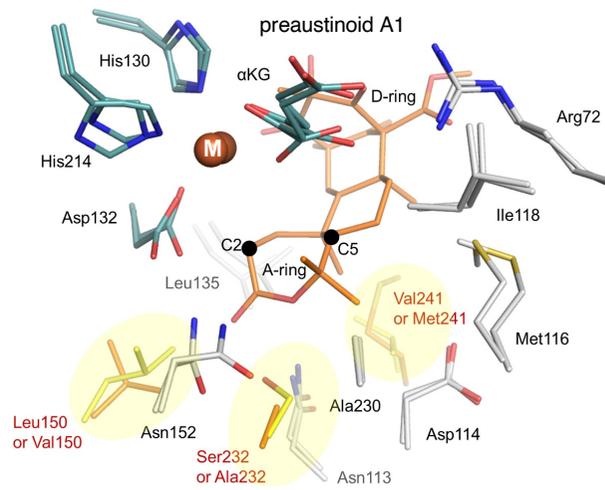
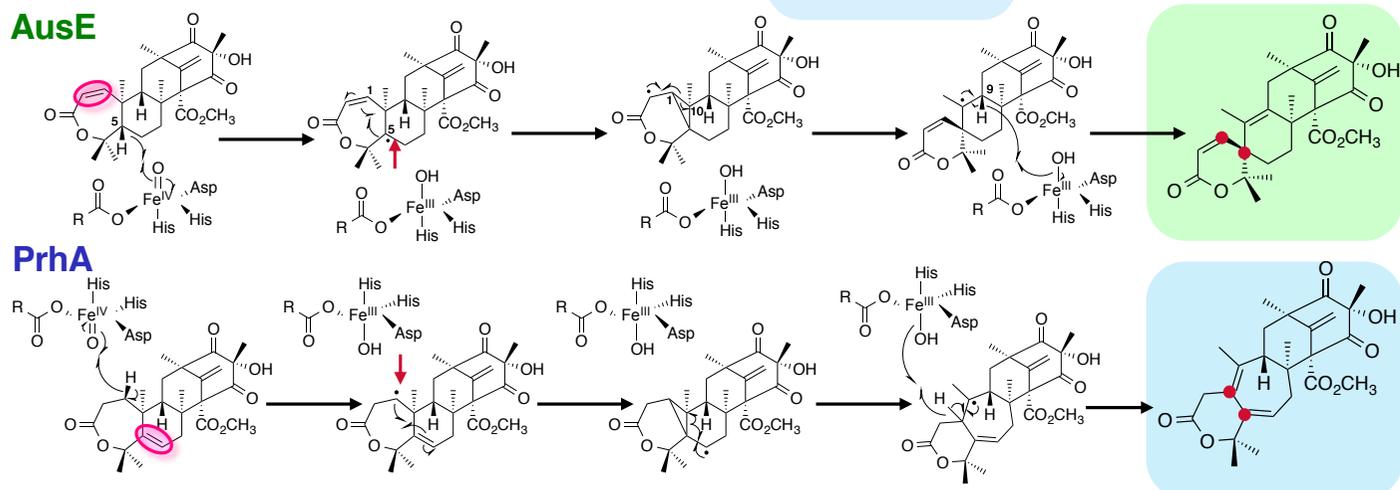
JACS 2014, JACS 2018

酵素の役割は選択的C-H ボンドの活性化により反応性に富むラジカル種を発生させること

糸状菌由来メロテルペノイド複雑骨格構築に関わる 非ヘム鉄 α KG依存性多機能型酸化酵素の構造機能相関の解明



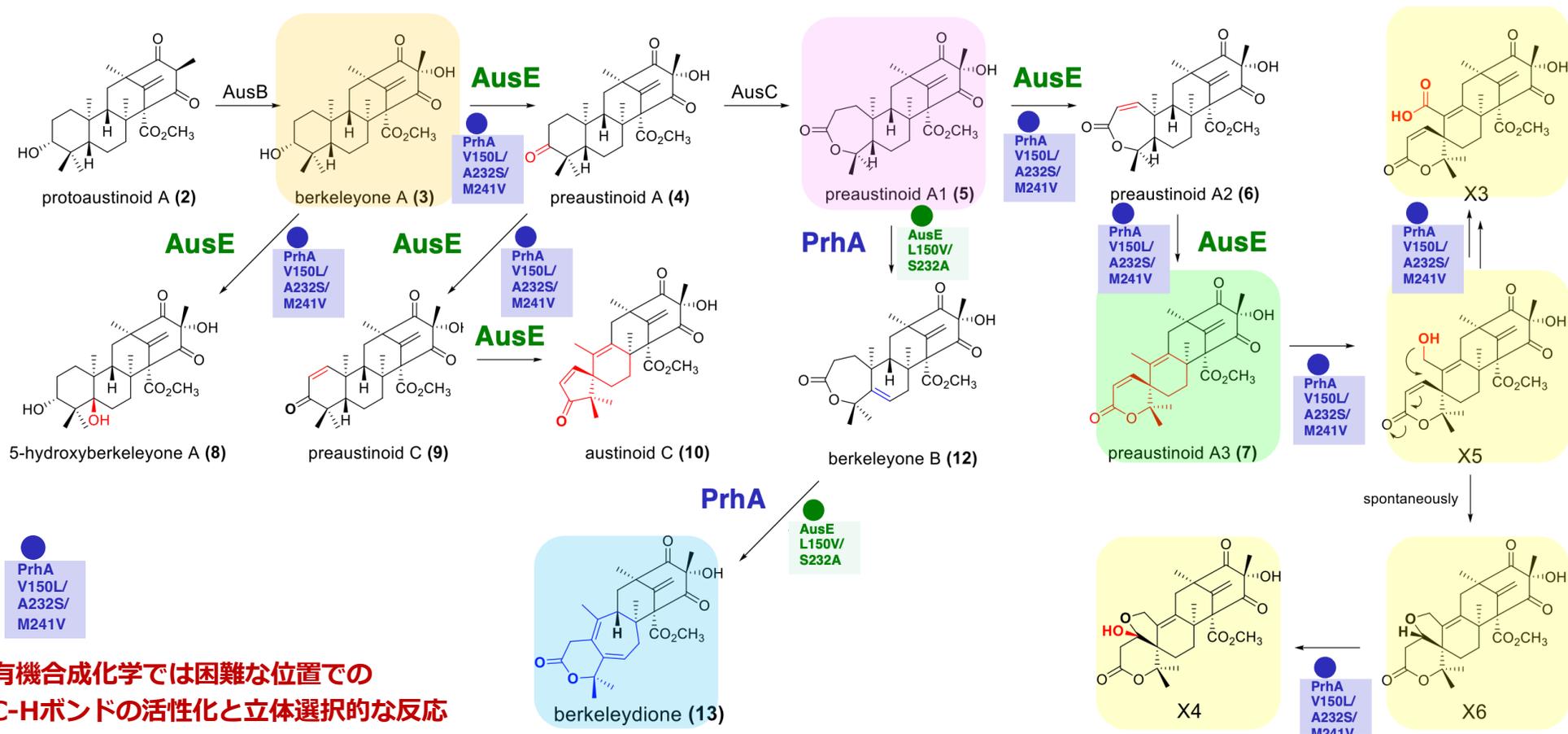
微妙な構造の違いで酵素反応が劇的に変化する！



酵素の役割は選択的C-H ボンドの活性化により反応性に富むラジカル種を発生させること

JACS 2013, JACS 2016, Nat Comm 2018

酵素立体構造情報に基づく合理的な酵素触媒機能の拡張 驚異的な多段階反応型酸化生体触媒の創出

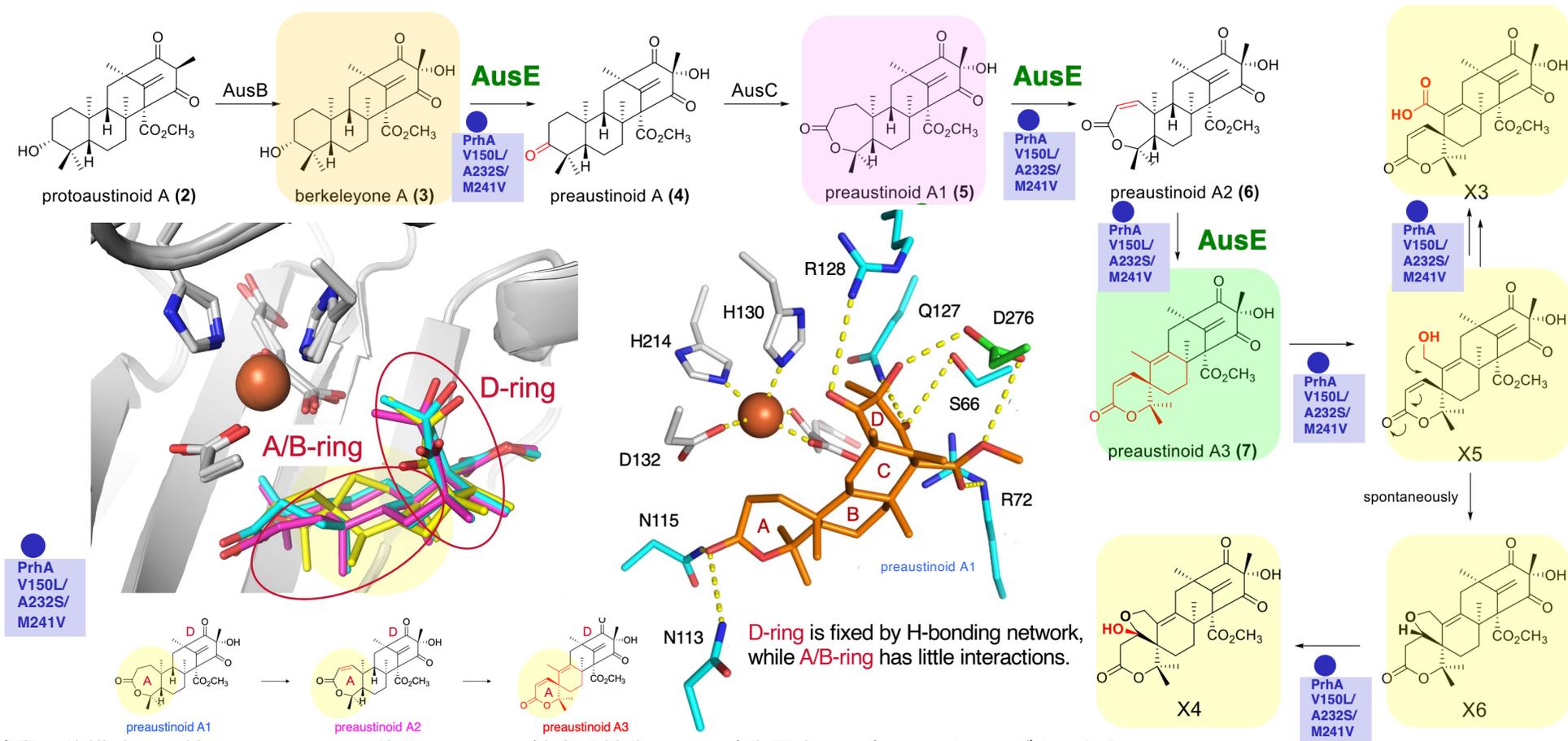


有機合成化学では困難な位置での
C-Hボンドの活性化と立体選択的な反応

酵素立体構造の比較により、異なる位置での C-H 結合活性化により酸化反応を制御するメカニズムを解明
立体構造に基づき部位特異的変異を導入することで、これまで困難とされてきた酵素の合理的機能拡張に成功

JACS 2013, JACS 2016, Nat Comm 2018

酵素立体構造情報に基づく合理的な酵素触媒機能の拡張 驚異的な多段階反応型酸化生体触媒の創出

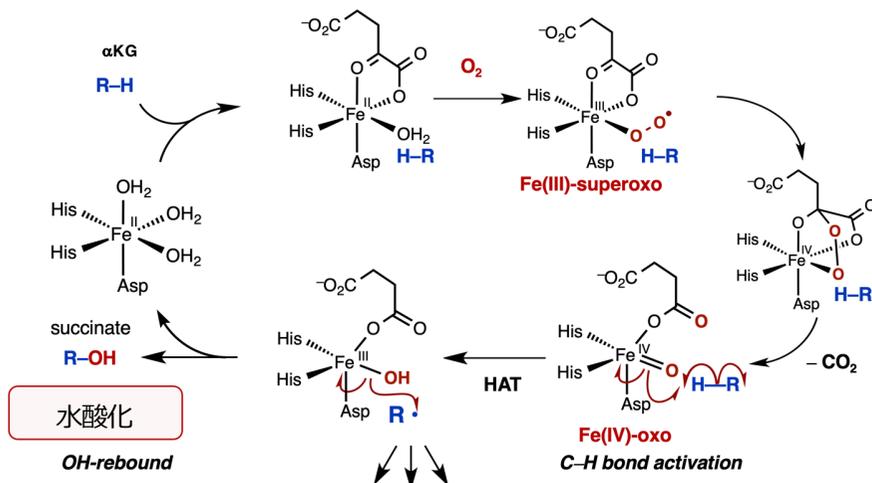
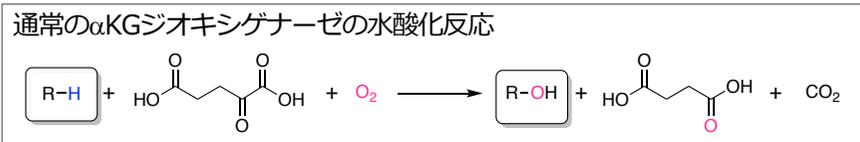


酵素立体構造の比較により、異なる位置での C-H 結合活性化により酸化反応を制御するメカニズムを解明

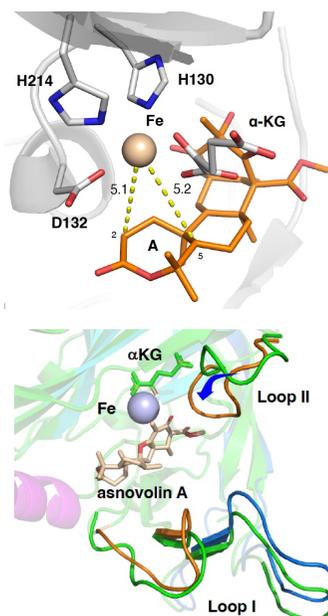
立体構造に基づき部位特異的変異を導入することで、これまで困難とされてきた酵素の合理的機能拡張に成功

JACS 2013, JACS 2016, Nat Comm 2018

多彩な反応を触媒する非ヘム鉄αKG依存性酸化酵素 反応機構、構造機能相関の解明、機能拡張

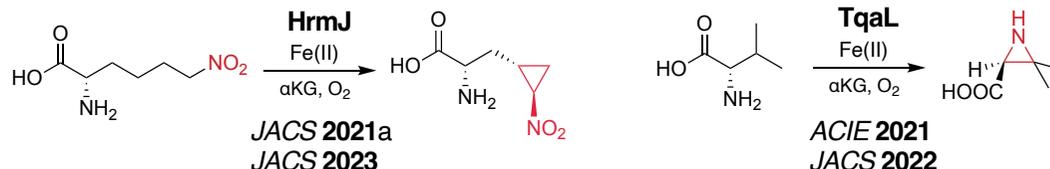


エポキシ化、骨格転位、環形成、ハロゲン化など多彩な酸化反応

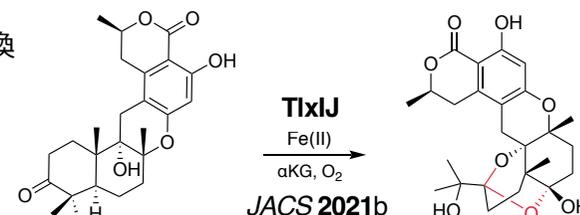


ループ構造の動きが重要！

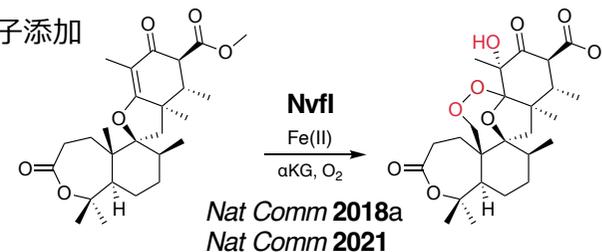
3員環形成



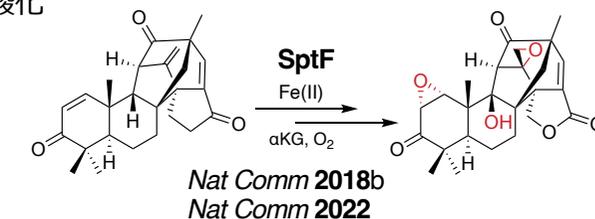
骨格変換



3x O原子添加



多段階酸化



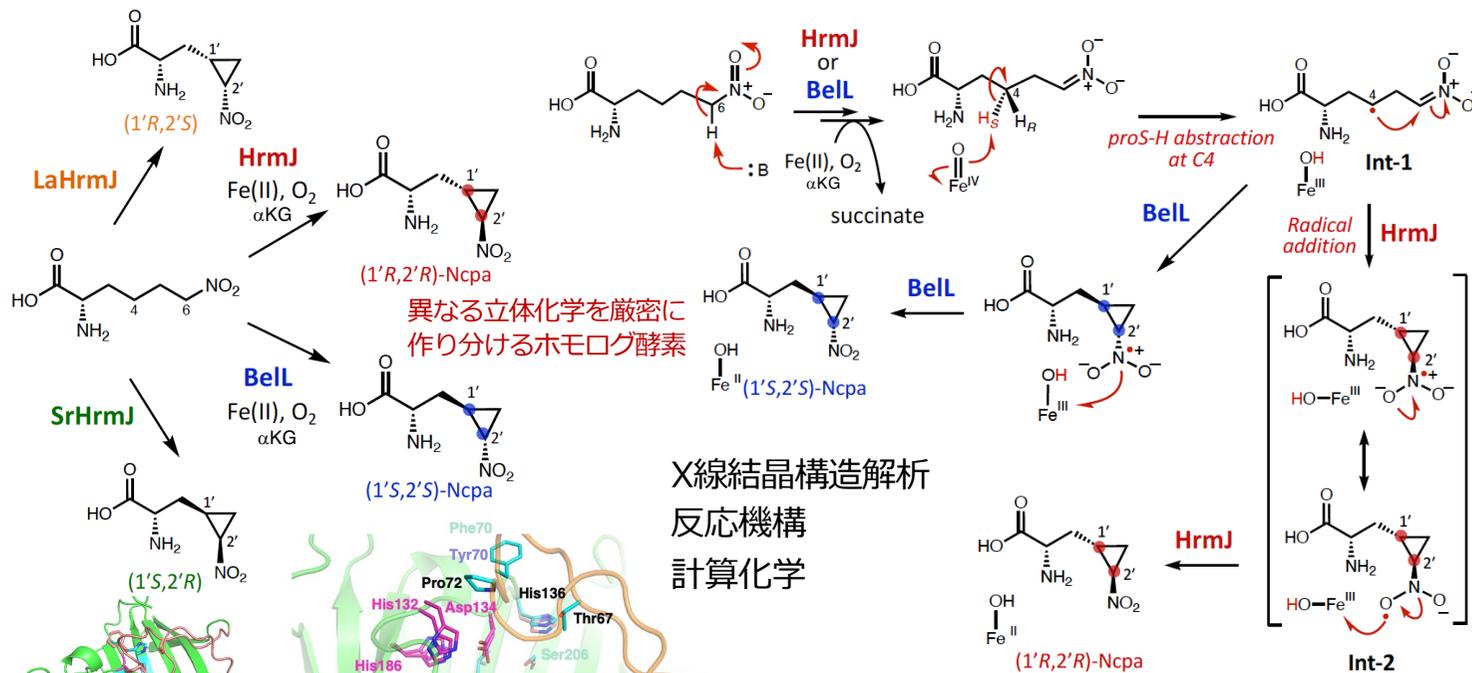
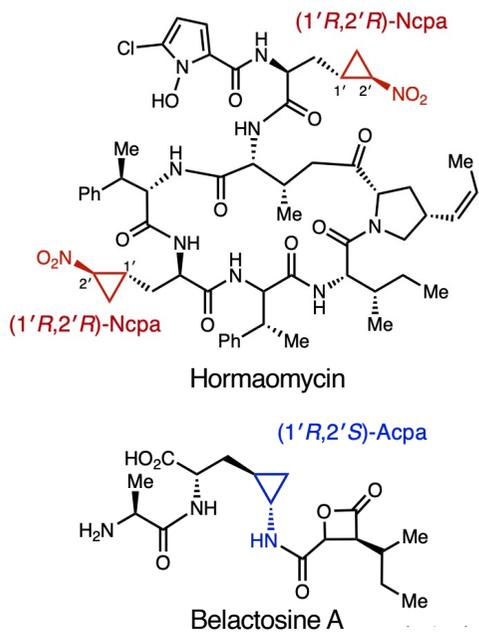
同様な活性中心構造を使って
これだけ多彩な反応を触媒できるのは何故か？

基質、中間体、活性中心構造のからくり

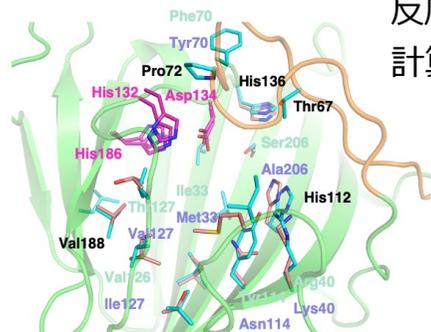
酵素の役割は選択的C-H ボンドの活性化により反応性に富むラジカル種を発生させること (プラスα)

多彩な反応を触媒する非ヘム鉄 α KG依存性酸化酵素 反応機構、構造機能相関の解明、機能拡張

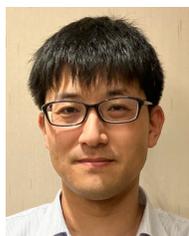
シクロプロピル・アミノ酸を生産する新奇 α KG依存性酸化酵素の発見



X線結晶構造解析
反応機構
計算化学



有機合成化学では困難な位置での
C-Hボンドの活性化と立体選択的な反応



Dr. R. Ushimaru

構造を基盤とした機能拡張、生体触媒・有機合成化学への応用にも道を拓きつつある

JACS 2021, JACS 2023, JACS 2025

元素置換：鉄硫黄クラスターを使って硫黄原子を挿入する酵素の発見 反応機構、立体構造基盤

nature catalysis

Article

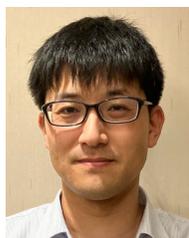
<https://doi.org/10.1038/s41929-025-01367-w>

Radical S-adenosyl-L-methionine FeS cluster implicated as the sulfur donor during albomycin biosynthesis

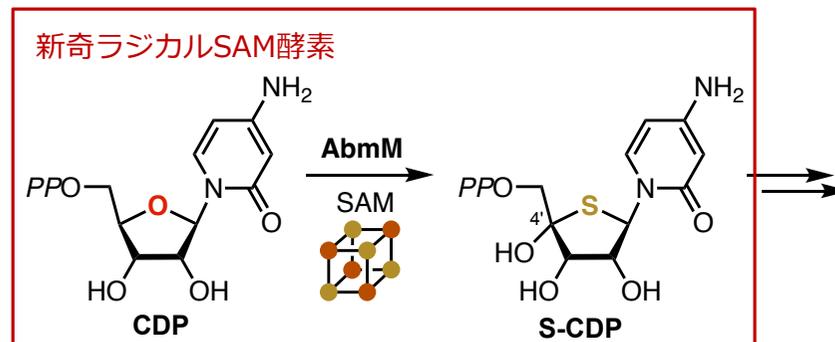
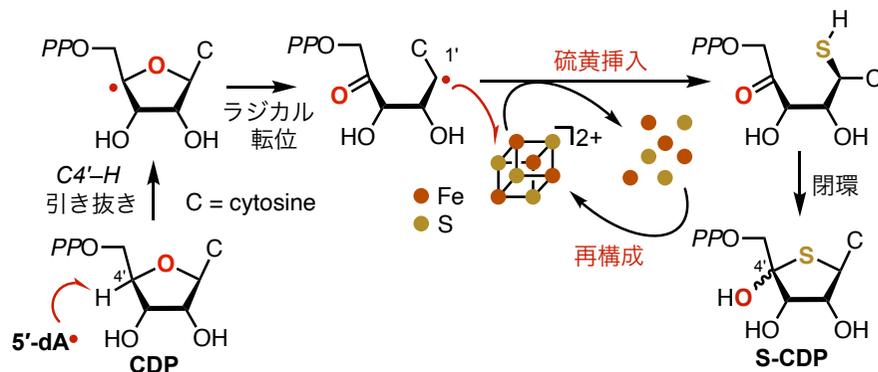
Received: 18 December 2023

Richiro Ushimaru^{1,2,3,4,7}, Ziyang Zheng^{1,7}, Jin Xiong^{5,7}, Takahiro Mori^{2,3}, Ikuro Abe², Yisong Guo⁵ & Hung-wen Liu^{1,6}

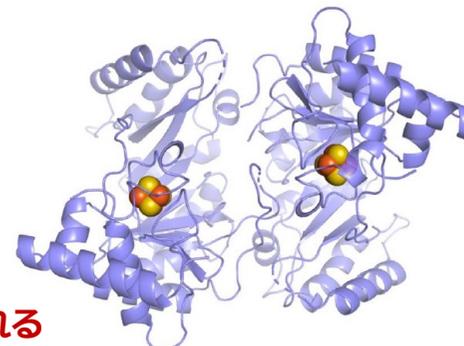
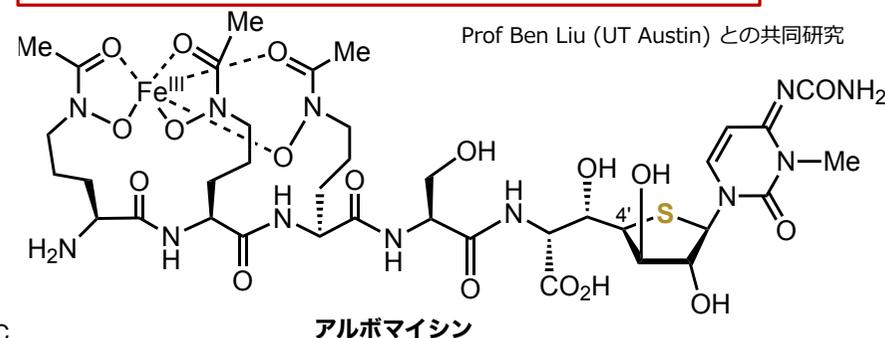
Accepted: 4 June 2025



Dr. R. Ushimaru



Prof Ben Liu (UT Austin) との共同研究



新規硫黄含有天然物の発見や硫黄挿入生体触媒の開発が期待される

Nat Catal 2025

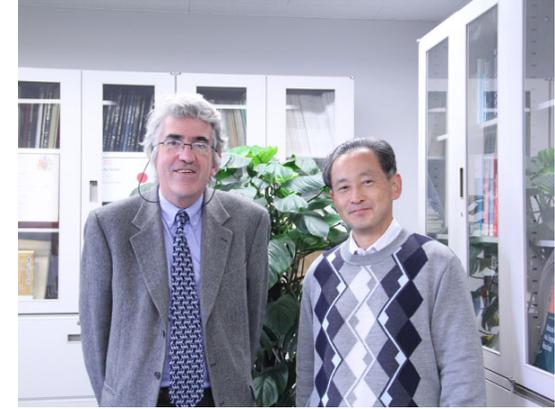
国際交流こそ最高の楽しみ！



Jeroen Dickschat



Ben Liu & Yi Tang



Michel Rohmer



Ben Shen, Wen Liu, & Tohru Dairi



Brad Moore



Hui-Ming Ge & Ren-Xiang Tan

国際交流こそ最高の楽しみ！

- ◆ アメリカ、ドイツ、カナダ、チェコ、中国、韓国、台湾など、二国間セミナーを企画開催、**国際的なネットワークを拡充**した。
- ◆ **海外の優れた研究者の招待、若手スタッフの海外講演ツアーへの派遣**により、ネットワークのさらなる拡大を図り、共同研究による研究力を強化した。
- ◆ 質、量ともに充実した数多くの優れた**国際共著論文**に結実した。



日米セミナー @UCLA 2017



日独セミナー @Univ Bonn 2018



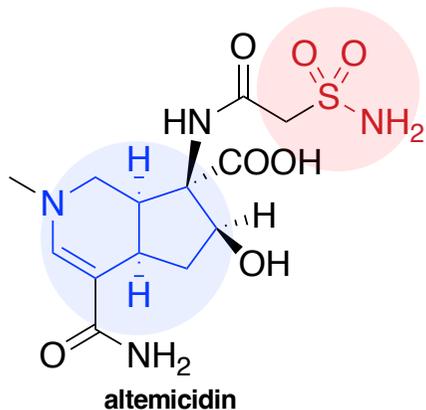
日中セミナー in 上海 2017



日中セミナー in 広州 2019

2025-2030
JSPS日中韓フォーサイト事業
A 3天然物合成生物学研究ハブ

放線菌由来スルホンアミド抗生物質 通常の生合成経路では説明できない！

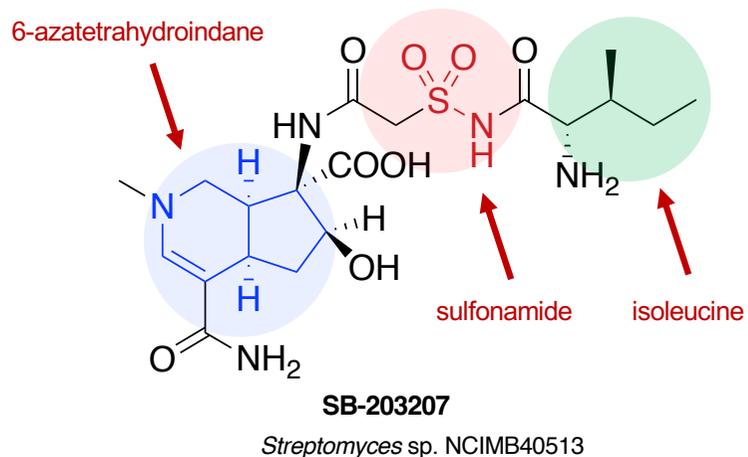


Streptomyces sioyaensis SA-1758

cytotoxicity ($LC_{50} = 3.0 \mu\text{g/mL}$)
anti-tumor activity ($IC_{50} = 0.82 \mu\text{g/mL}$)
 A. Takahashi, *J Antibiot* **1989**, 42, 1556
 Synthesis:
 A. S. Kende, *JACS* **1995**, 117, 10597;
 T. J. Maimone, *JACS* **2021**, 143, 7935

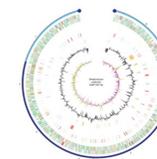


Dr. T. Awakawa



Ile-tRNA synthetase inhibitor
 A. L. Stefanska, *J Antibiot* **2000**, 53, 364
 Synthesis:
 T. Kan, *Org Lett* **2014**, 16, 1646

Genome



Streptomyces sp. NCIMB40513

Unknown Biosynthetic Gene Cluster

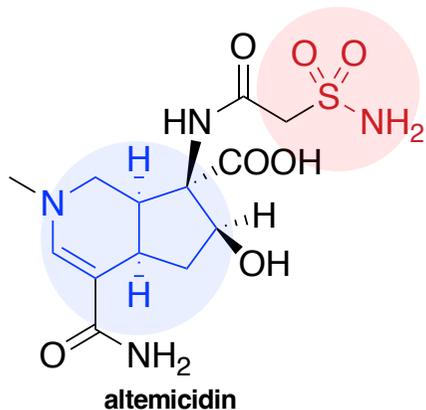


**No matching canonical BGCs
in the genome of producer strains**

- これまでに例のない特異な骨格
通常の生合成経路では説明できない！
- 野生株では各種培地や培養条件を試しても生産を確認出来なかった

Challenging !

放線菌由来スルホンアミド抗生物質 通常の生合成経路では説明できない！



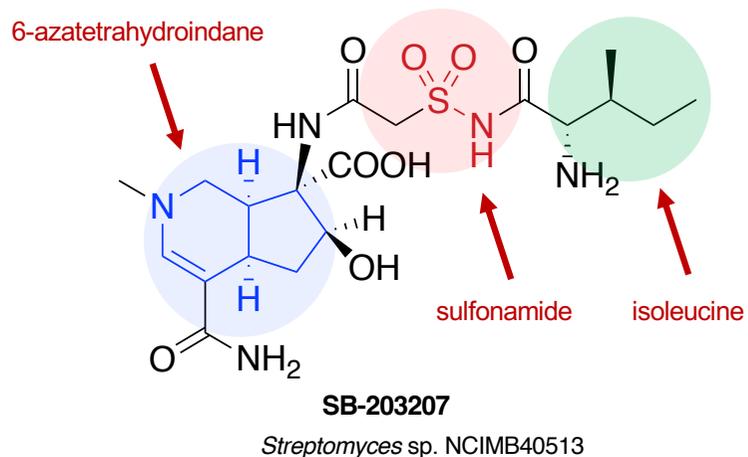
Streptomyces sioyaensis SA-1758

cytotoxicity ($LC_{50} = 3.0 \mu\text{g/mL}$)
anti-tumor activity ($IC_{50} = 0.82 \mu\text{g/mL}$)
 A. Takahashi, *J Antibiot* **1989**, 42, 1556

Synthesis:
 A. S. Kende, *JACS* **1995**, 117, 10597;
 T. J. Maimone, *JACS* **2021**, 143, 7935



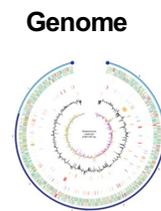
Dr. T. Awakawa



Streptomyces sp. NCIMB40513

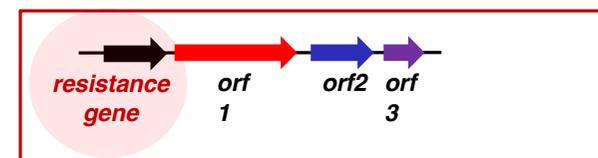
Ile-tRNA synthetase inhibitor
 A. L. Stefanska, *J Antibiot* **2000**, 53, 364

Synthesis:
 T. Kan, *Org Lett* **2014**, 16, 1646



Streptomyces sp. NCIMB40513

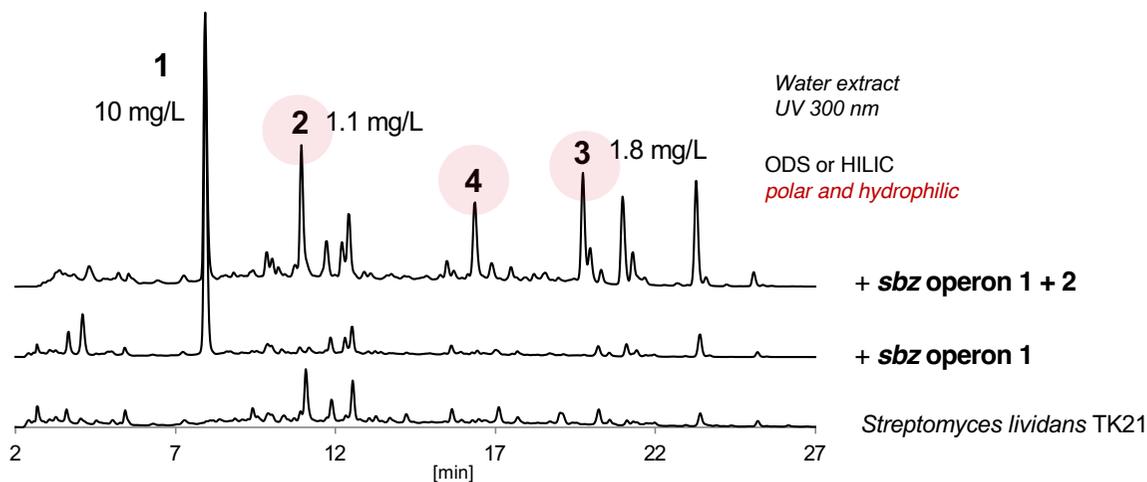
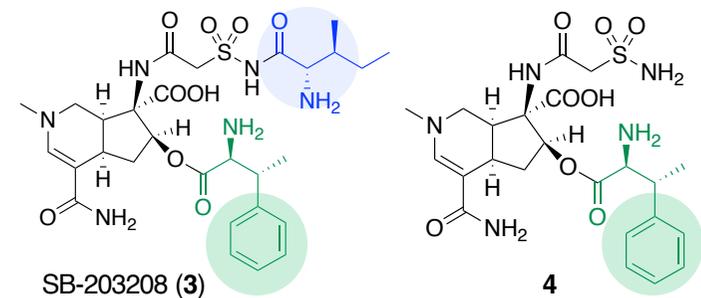
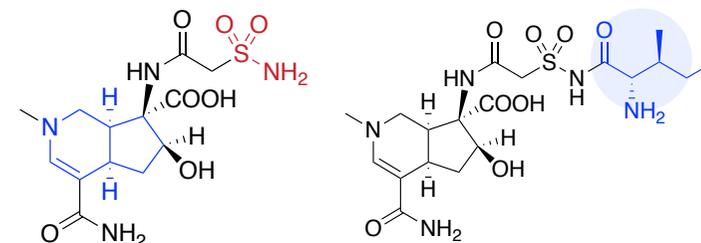
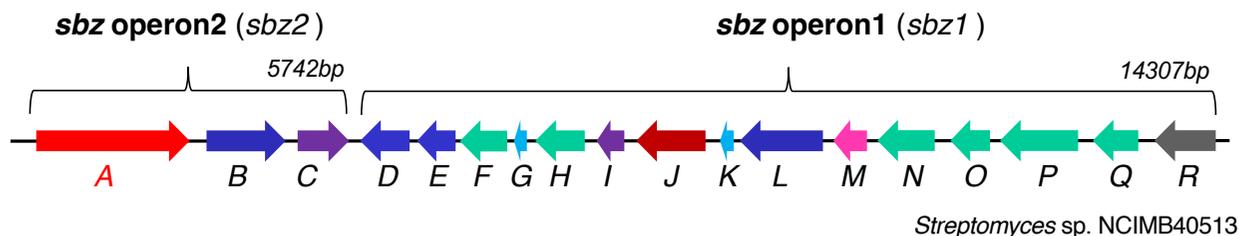
Unknown Biosynthetic Gene Cluster



Y. Tang, *Nat Prod Rep* **2020**

自己耐性遺伝子と予想された Ile-tRNA synthetase をクエリーにして遺伝子クラスターを探索

放線菌由来スルホンアミド抗生物質 通常の生合成経路では説明できない！



野生株では各種培地や培養条件を試しても、生産を確認出来なかったのに、
幸運なことに遺伝子を異種発現しただけでモノができてしまった！

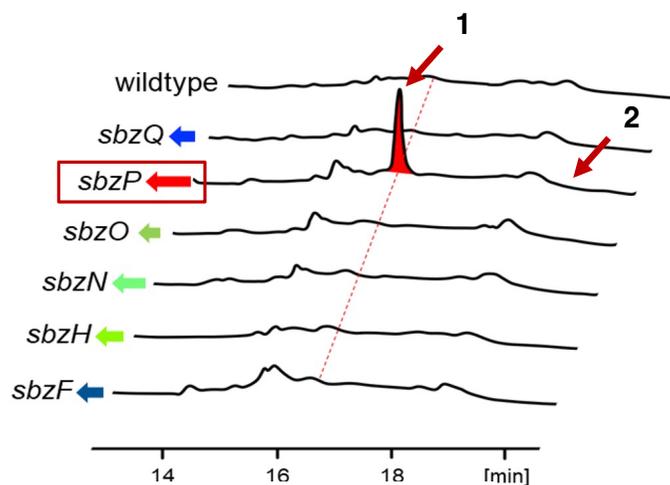
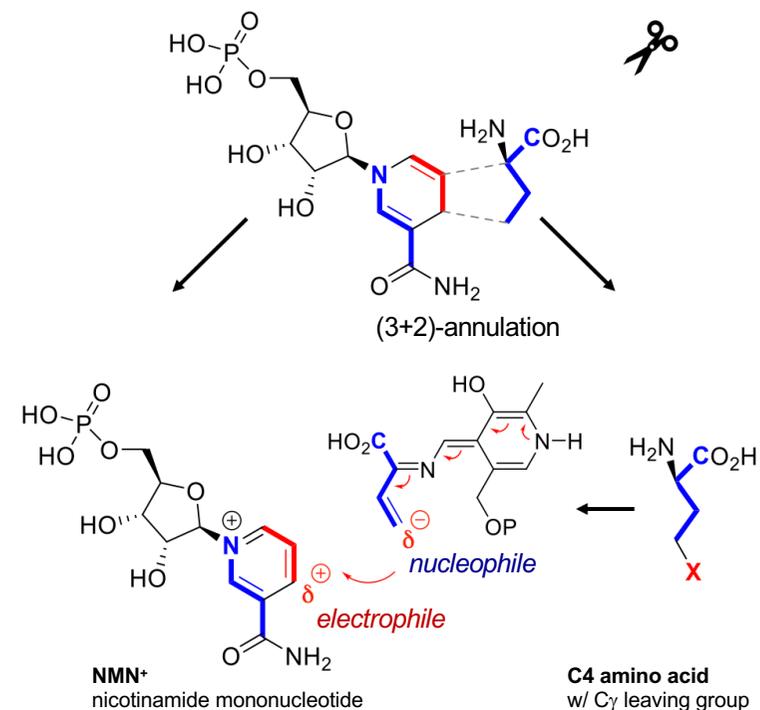
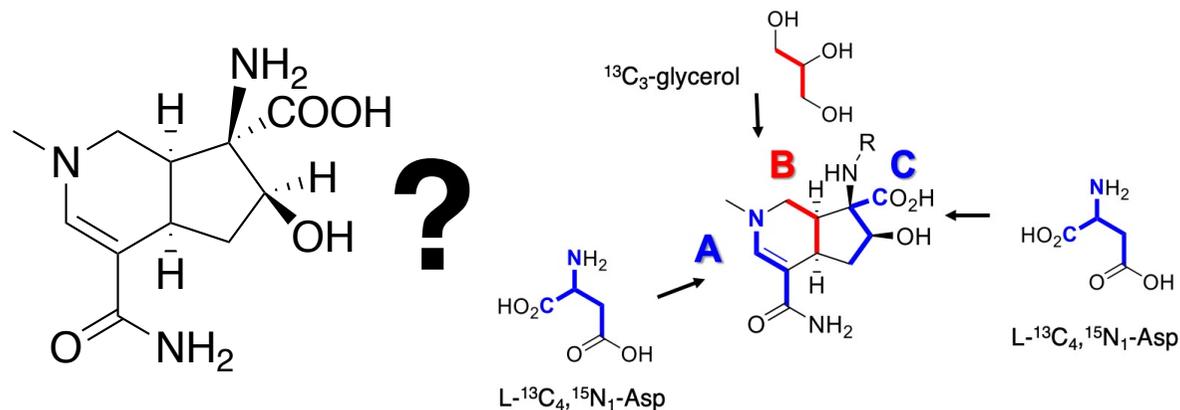
放線菌由来スルホンアミド抗生物質 アザインダン骨格合成マシナリーの解明



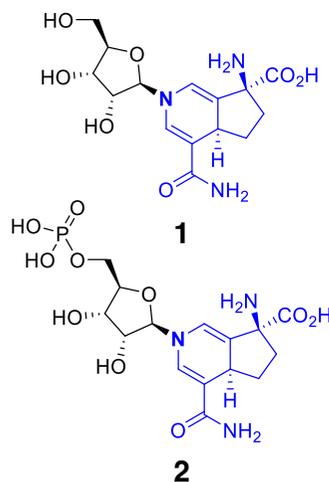
Dr. T. Awakawa



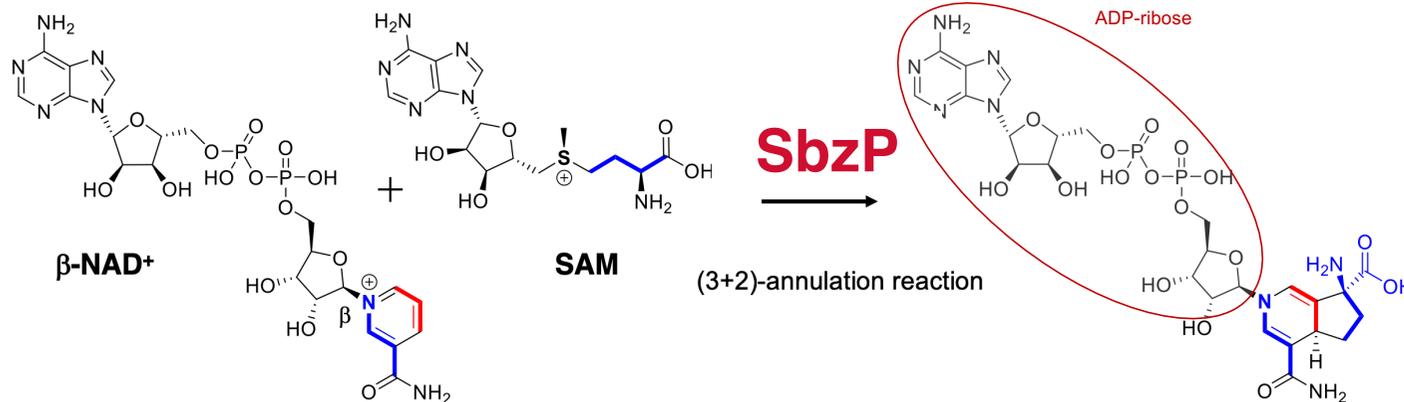
Dr. L. Barra



SbzP: PLP-dependent aminotransferase



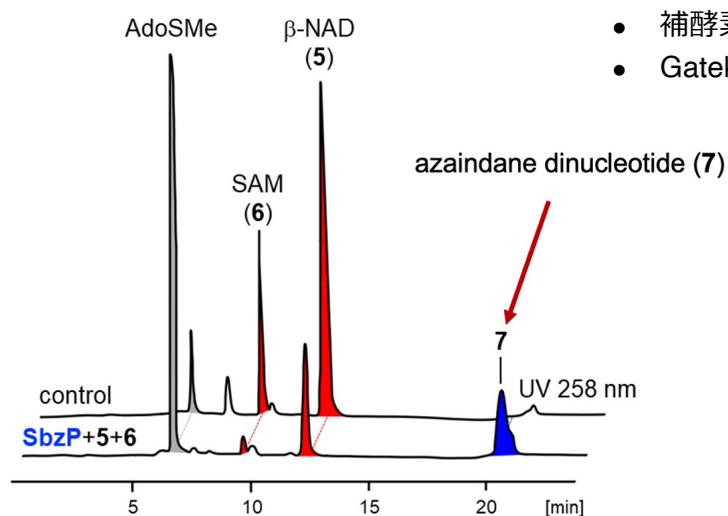
NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素の発見 反応機構と立体構造基盤の解明



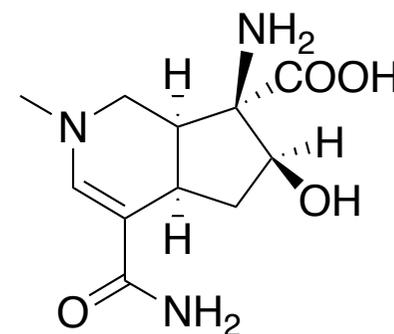
Dr. T. Awakawa



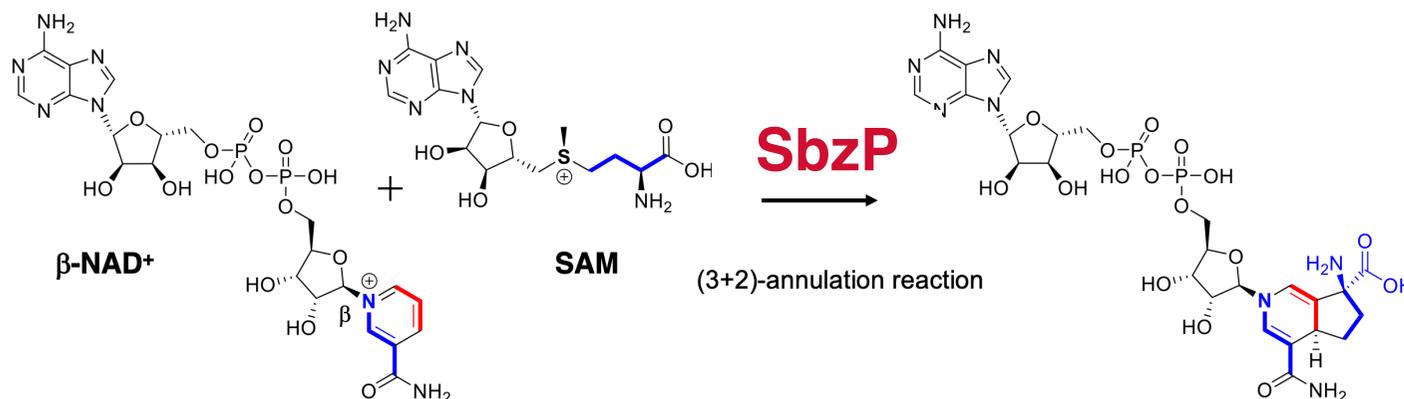
Dr. L. Barra



- 補酵素 NAD を基質とする天然物生合成の唯一最初の例
- Gatekeeping Enzyme として、一次代謝から二次代謝へとスイッチ

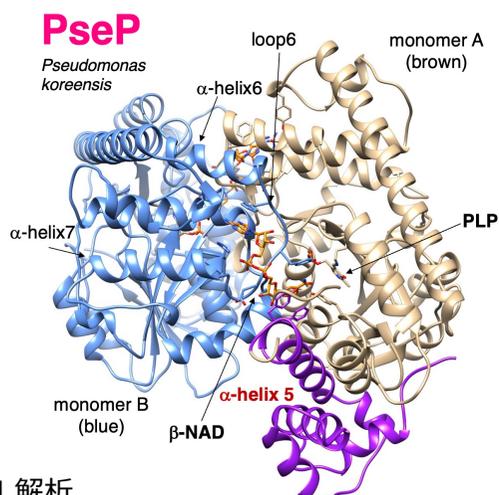


NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素の発見 反応機構と立体構造基盤の解明



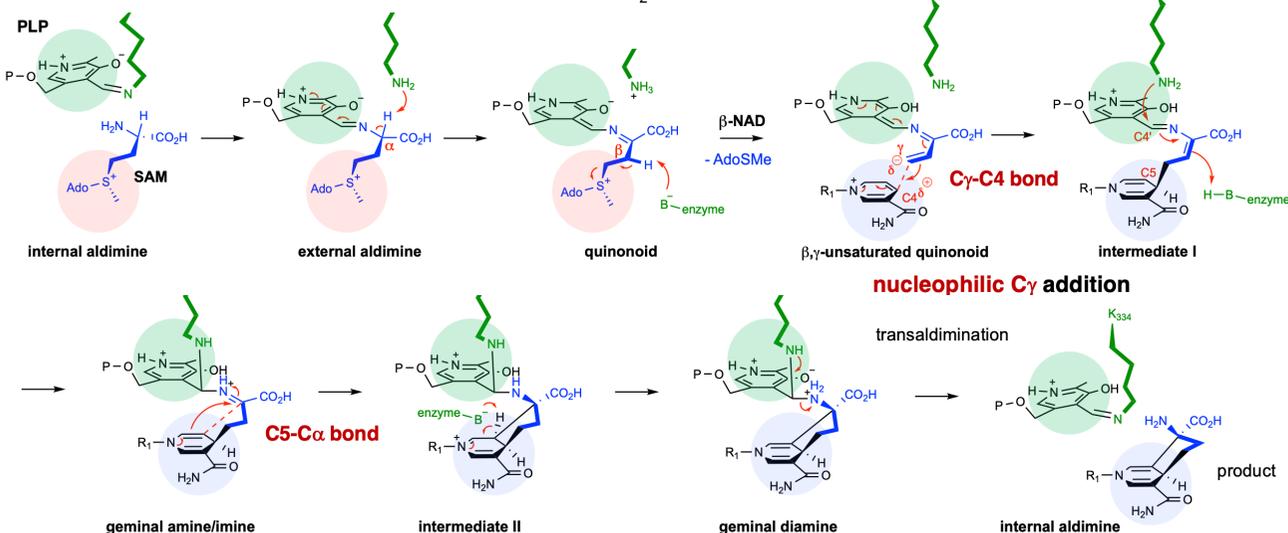
反応機構、計算化学 (DFT, MD)

Prof. Dean Tantillo (UC Davis),
寺田透先生 (東大院農) との共同研究



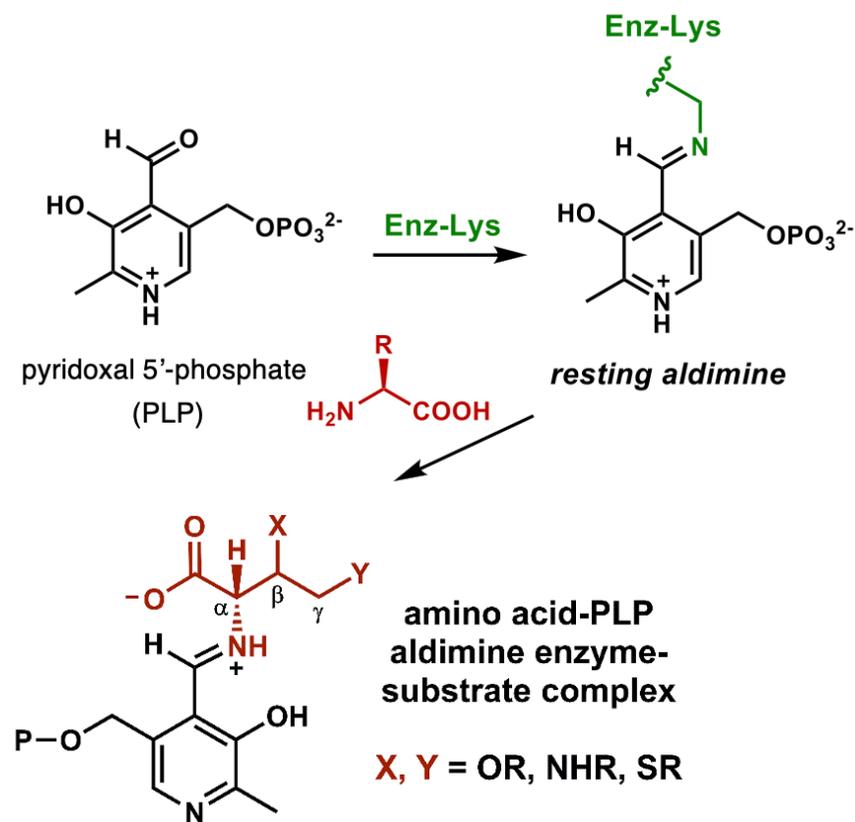
Cryo EM 解析

千田俊哉 先生 (高工ネ研) との共同研究



Nature 2021, Nat Catal 2024

NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素 構造機能相関の解明と機能拡張

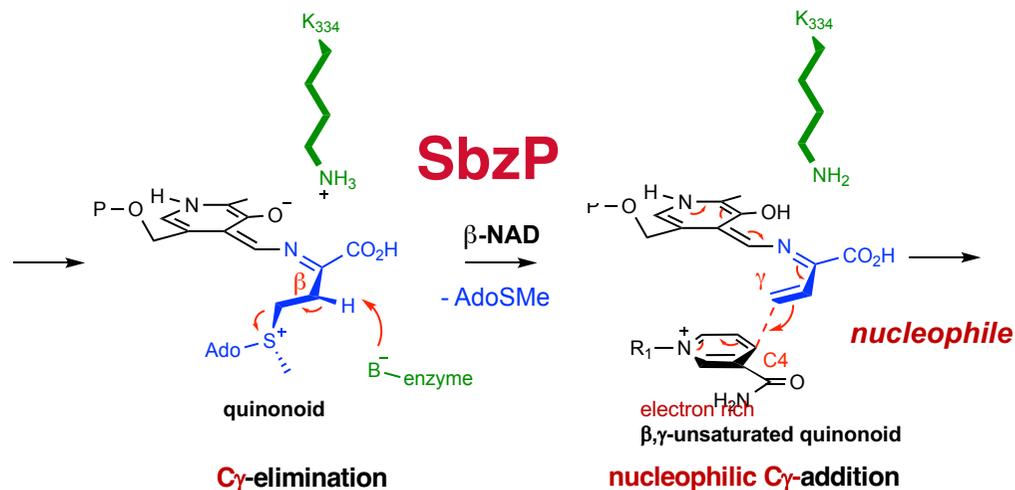


構造機能相関：酵素活性部位、基質、中間体の構造変化

PLP依存性酵素

アミノ酸を活性化の後、 C_α , C_β , C_γ で多彩な反応を触媒
ラセミ化、脱アミノ化、脱炭酸、レトロアルドール反応、
共有結合の切断や形成など、

同様な活性中心構造を使って
これだけ多彩な反応を触媒できるのは何故か？



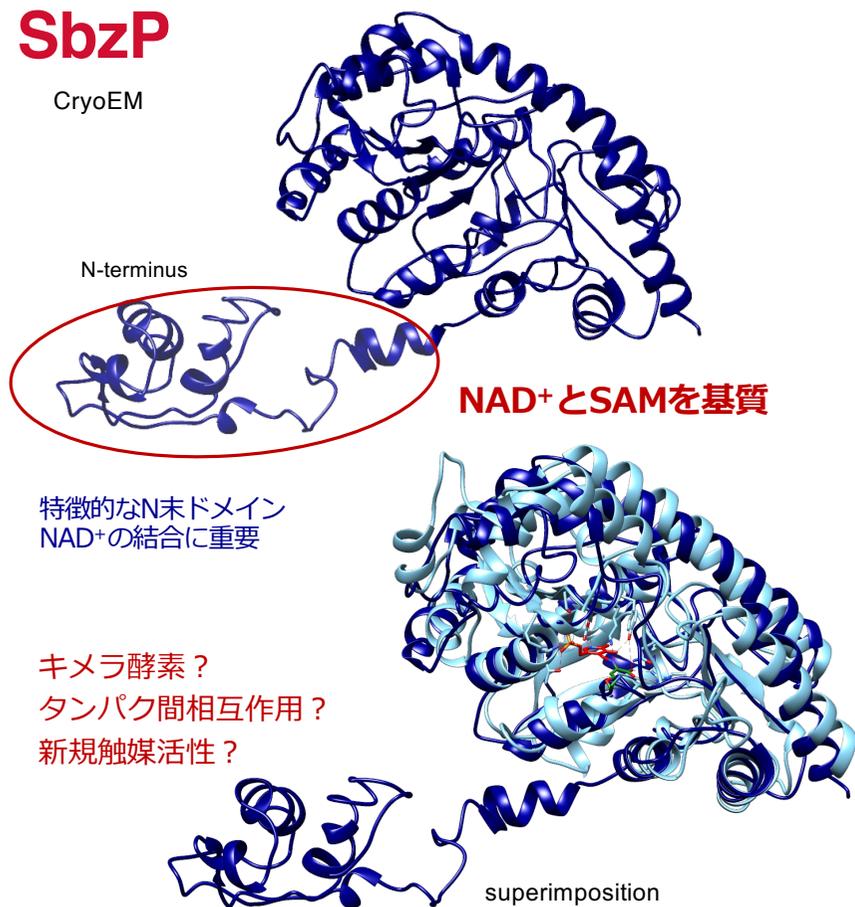
SbzP は、 C_γ -脱離と求核的 C_γ -付加 を触媒する
これまでに例のない新奇PLP依存性酵素である！

Nature 2021, Nat Catal 2024

NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素 構造機能相関の解明と機能拡張

SbzP

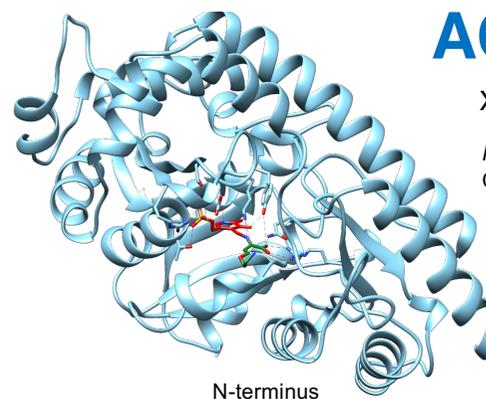
CryoEM



ACCS

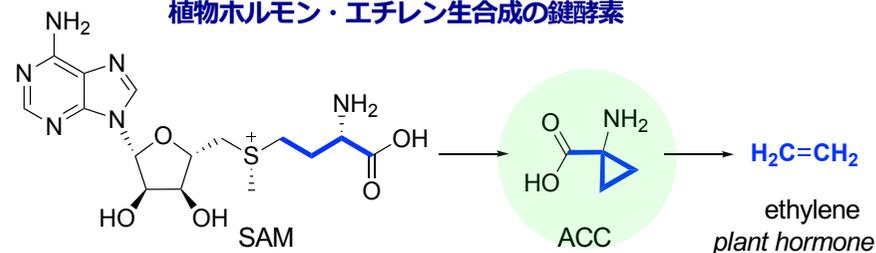
X-ray Crystal Structure

Malus domestica (apple)
Capitani, *J. Mol. Biol.* 1999



ACCS (1-Aminocyclopropane-1-carboxylate synthase)

植物ホルモン・エチレン生成の鍵酵素

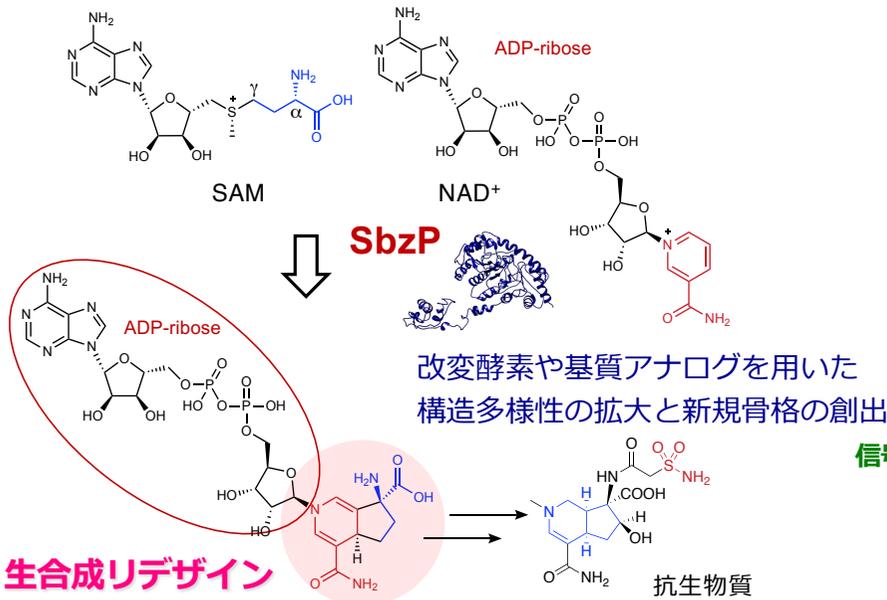


ACCSとの構造機能相関の解明と機能拡張

ヒトにも機能未知のホモログ酵素が存在する！

Nature 2021, *Nat Catal* 2024

NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素 構造多様性の拡大と創薬への展開



REVIEW ARTICLE **OPEN**

The NAD World 2.0: the importance of the inter-tissue communication mediated by NAMPT/NAD⁺/SIRT1 in mammalian aging and longevity control

Shin-ichiro Imai¹

ARTICLE

Received 3 Mar 2015 | Accepted 11 Aug 2015 | Published 18 Sep 2015

DOI: 10.1038/ncomms9332

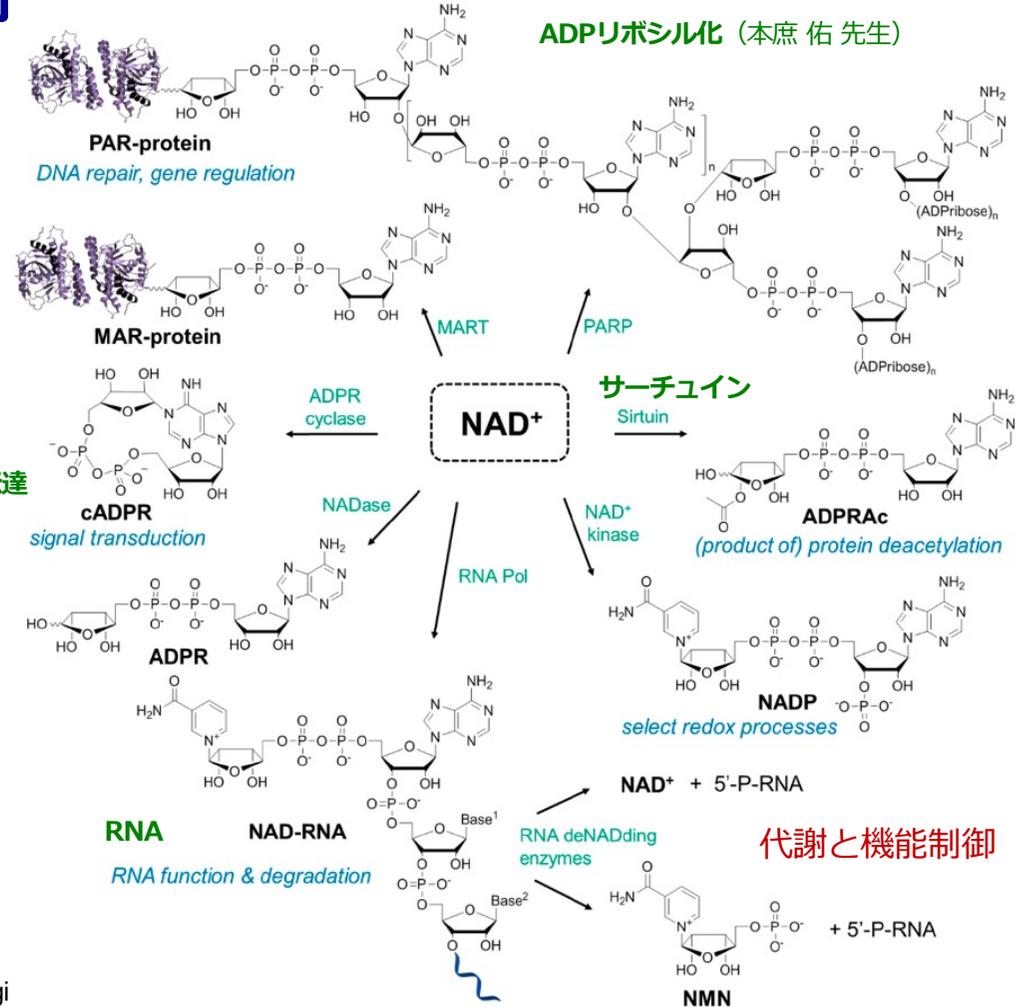
OPEN

Enhancing S-adenosyl-methionine catabolism extends *Drosophila* lifespan

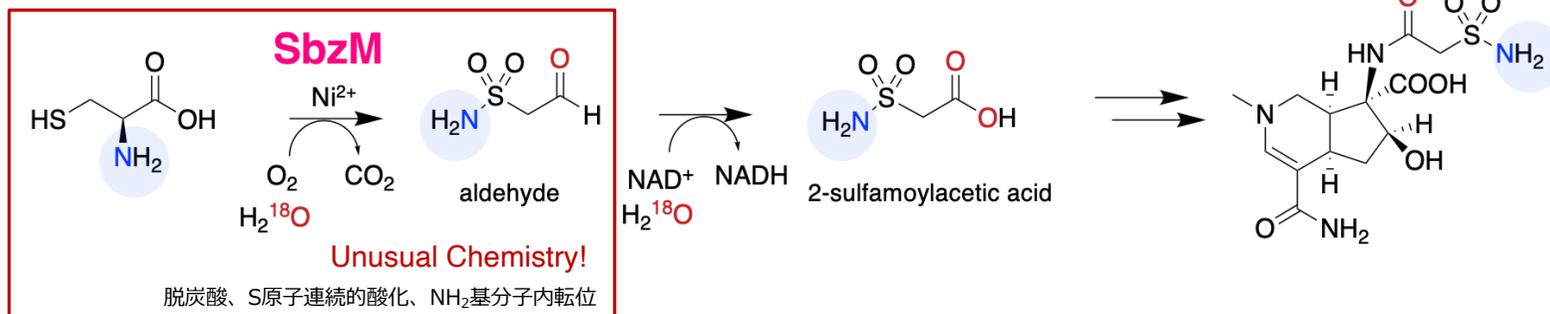
Fumiaki Obata¹ & Masayuki Miura^{1,2}

SAM: epigenetics, ethylene, HSL quorum sensing, agi

生体内プロセスに広く関与するNADとSAM

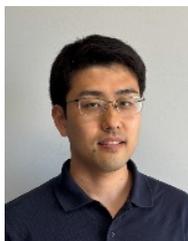


スルホンアミド抗生物質の鍵となる新奇多機能型金属酵素の発見 反応機構と構造機能相関の解明



Ni²⁺-dependent Multifunctional Cupin Oxygenase

新しいシステイン代謝

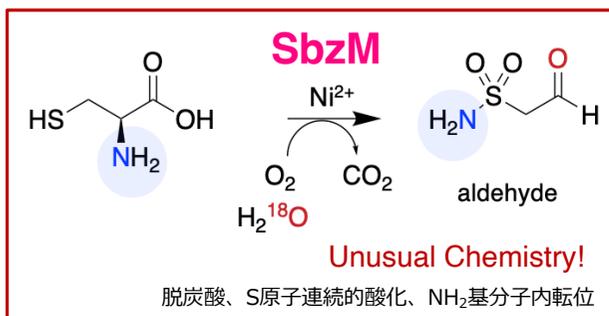


Dr. T. Mori



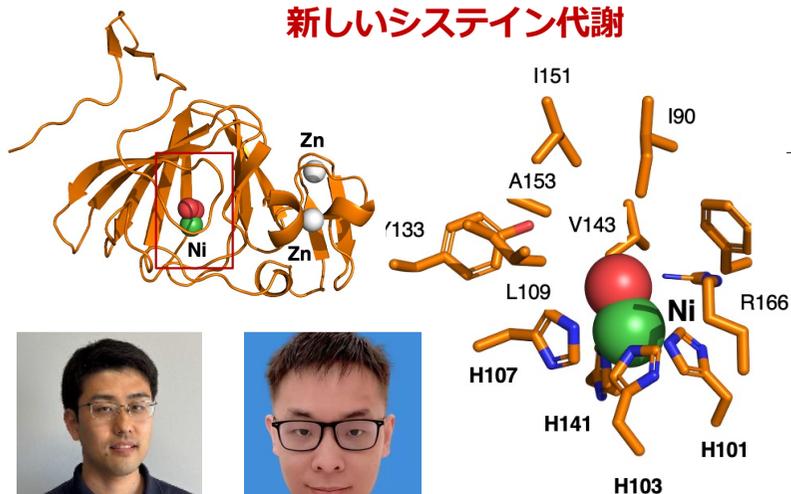
Dr. Yuhao Zhu

スルホンアミド抗生物質の鍵となる新奇多機能型金属酵素の発見 反応機構と構造機能相関の解明



Ni²⁺-dependent Multifunctional Cupin Oxygenase

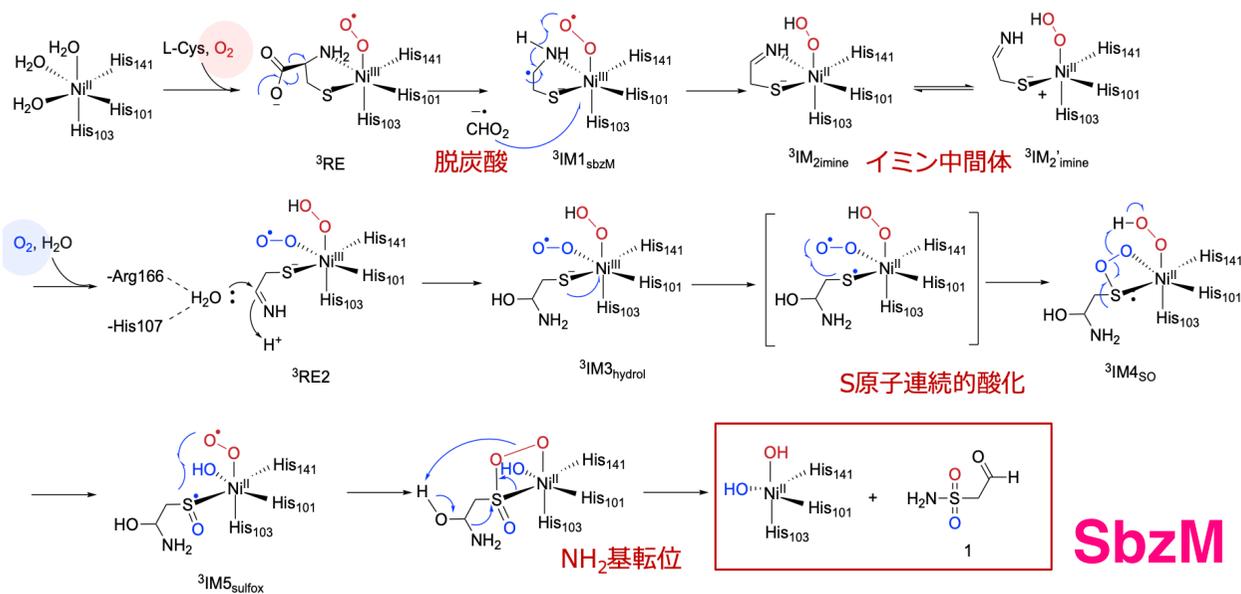
新しいシステイン代謝



Dr. T. Mori



Dr. Yuhao Zhu



鉄イオン依存型システイン酸化酵素とは異なり、Ni²⁺/Ni³⁺の酸化還元サイクルと2分子の酸素を用いた段階的反応によって、スルホンアミドを生成する

結晶構造解析

計算化学 (MD, QM/MM)

Prof. Sam de Visser (Univ Manchester)との共同研究

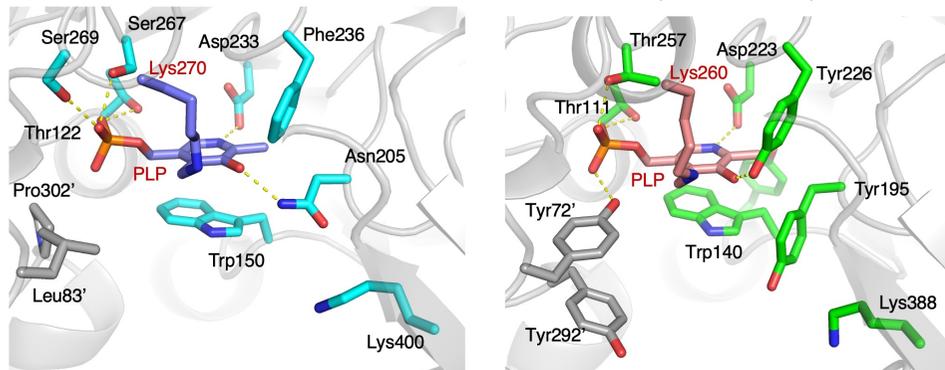
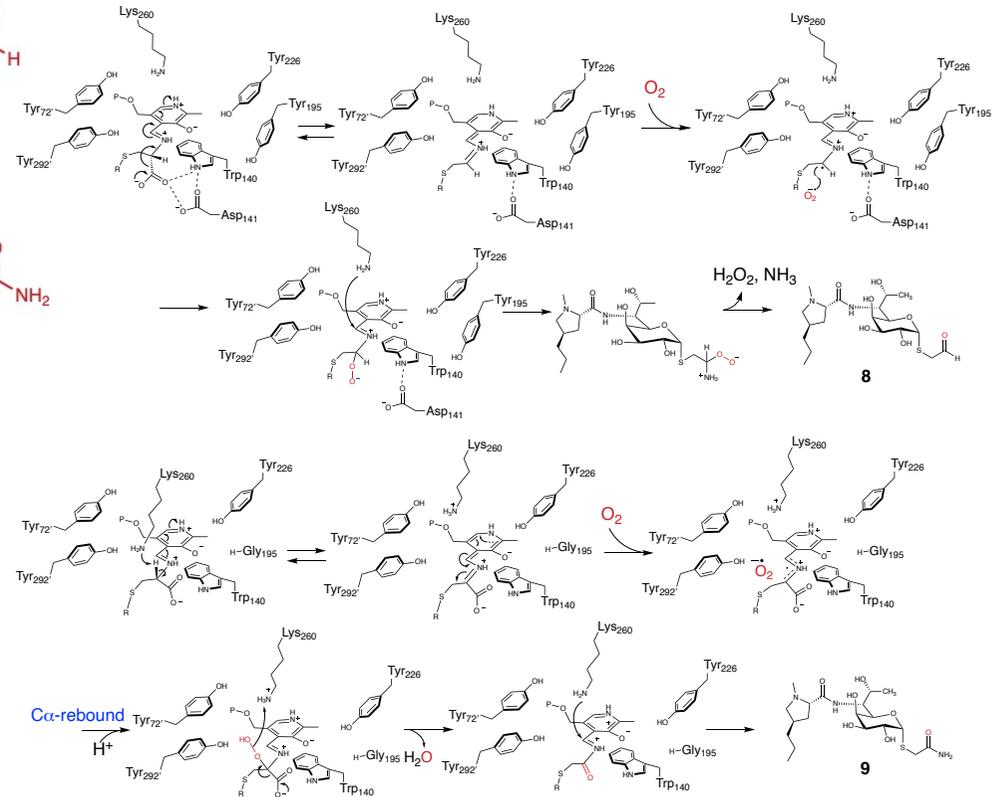
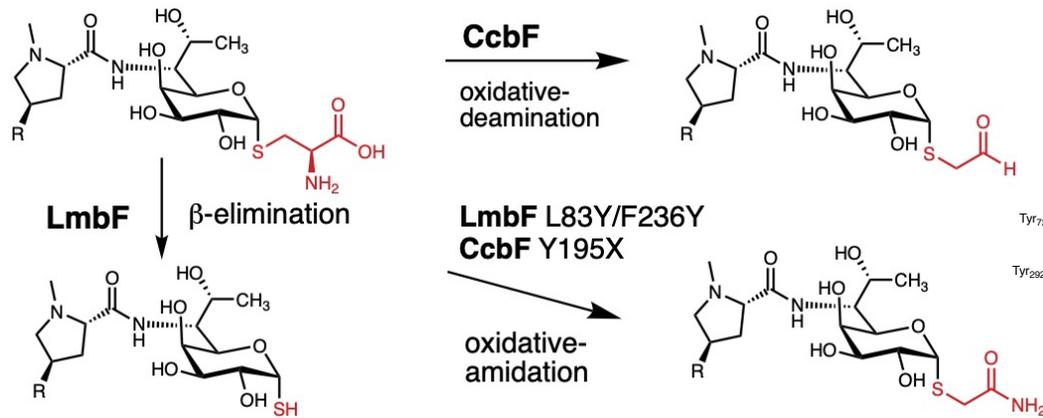
生体触媒への応用、新規スルホンアミド天然物の発掘が期待される

Nat Catal 2026

システインの3つの異なる代謝を触媒する新奇PLP酵素 反応機構、構造機能相関の解明、機能拡張



Dr. T. Mori



Dr. Jiri Janata (Czech Acad Sci) との共同研究

X線結晶構造解析、反応機構、計算化学 (MD, QM/MM)

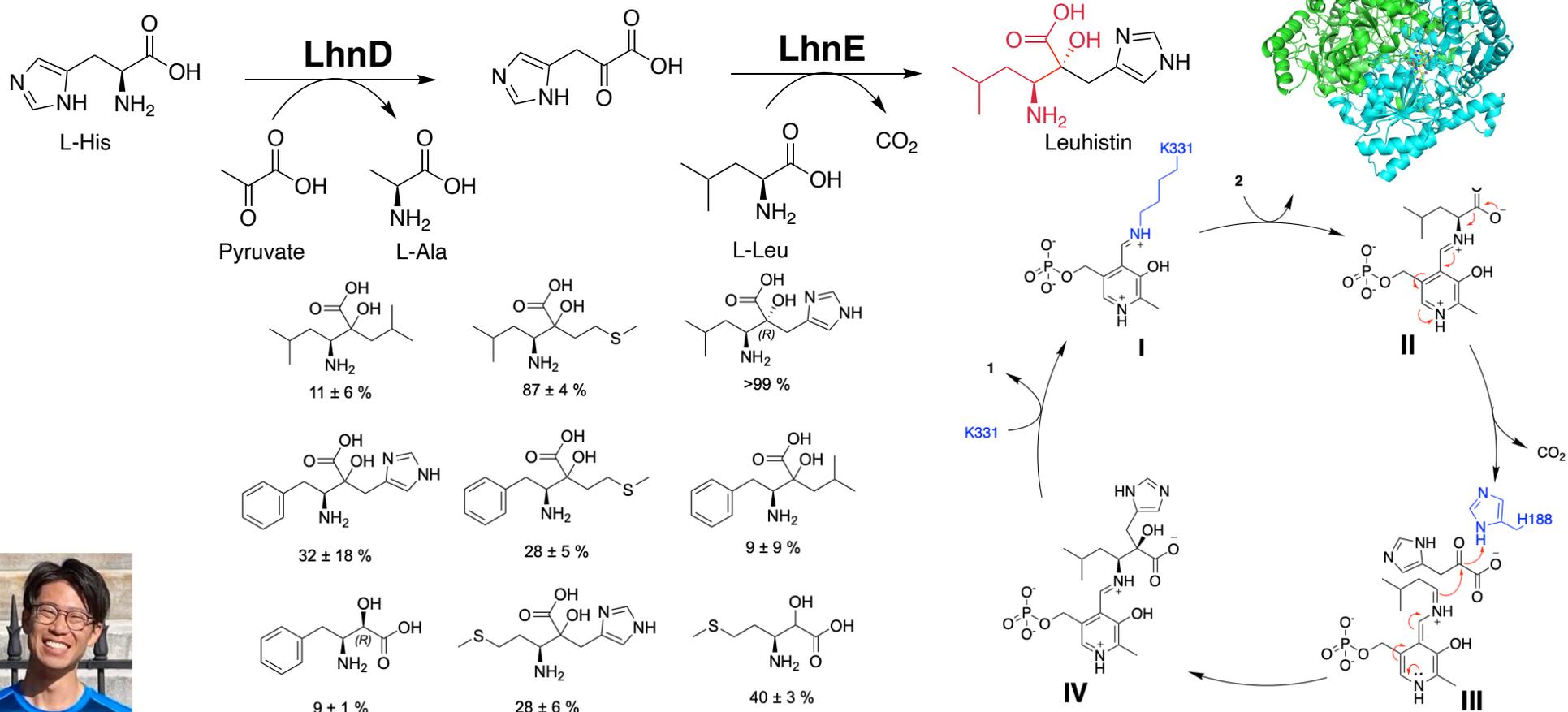
寺田透先生 (東大院能) との共同研究

PLP酵素のさらなる触媒機能の拡張と生体触媒への応用

Nat Catal 2023, Nat Chem 2025

特殊アミノ酸ノルスタチンの骨格を構築する新奇PLP酵素 反応機構、立体構造基盤、構造機能相関の解明、機能拡張

Norstatine (α -hydroxy β -amino acid)



Dr. T. Mizutani

触媒機能の拡張、生体触媒への応用、ノルスタチン化合物ライブラリーの構築

JACS 2026 (in revision)

なぜいま生合成なのか？

薬用天然物の生合成工学と合成生物学

- ◆ 天然物の遺伝子の設計図が容易に入手可能で、微生物を生産工場とした物質生産も達成された。次のブレークスルーは「この生合成マシナリーを如何に活用するか？」
- ◆ 生合成の「設計図を読み解く」から、さらに「新しい設計図を書く」方向に飛躍的な展開を図る。天然物を凌ぐ所望の化合物の「設計図を一から書き上げる！」
- ◆ 生合成マシナリーを活用する上で、酵素の理解が不可欠。合理的な触媒機能の拡張により、狙ったものを正確に作るセレンディピティに頼らない方法論の確立が待たれている。

人工生合成マシナリーの合理的再構築

生合成リデザイン

新学術領域・生合成リデザイン・領域代表（2016-20年）

次世代天然物化学
学際的基礎研究

合成生物学
タンパク工学

有機化学
天然物化学

分子生物学・生化学
情報学 AI

構造生物学
物理分析化学

酵素（生体触媒）の理解
触媒機能の拡張

酵素は鍵と鍵穴？ 寛容な基質許容性！



狙ったものを正確に作る、天然物を凌ぐ新規希少機能分子の大量安定供給の実現

アミノ酸代謝が鍵となる 複雑骨格薬用天然物の新奇生合成マシナリー

2026-31
次の5年

日本学術振興会 科研費 基盤研究(S) 新規課題採択

研究代表者

阿部 郁朗

東京大学 大学院薬学系研究科・教授

研究分担者

淡川 孝義

理化学研究所 環境資源科学研究センター・チームディレクター

森 貴裕

東京大学 大学院薬学系研究科・准教授

牛丸 理一郎

九州大学 高等研究院・准教授 (稲森プログラム)

モルヒネやペニシリンなどアミノ酸に由来する薬用天然物は数多い。本研究では申請者らが報告した、システインからスルホンアミドを生成する新奇金属酵素 (*Nat Comm* 2019)、抗腫瘍アルカロイド生合成の鍵となるS-アデノシルメチニンと β -NADとの環化反応 (*Nature* 2021)、また、3つの異なるシステイン代謝 (*Nat Chem* 2025) を触媒する新奇PLP酵素、さらに、アルギニン (*JACS* 2025)、バリン (*JACS* 2022)、リジン (*JACS* 2021) の代謝酵素など、**薬用天然物の骨格構築を担う生合成酵素を対象とした創薬科学基盤の構築**をめざす。二次代謝酵素の中には、微妙な構造の違いで基質や生成物特異性が大きく変化するものがあり、これが天然物の分子多様性を生み出す要因となる。これら酵素の潜在的触媒能力を活用することで、効率的な創薬シードの生産が可能になる。これら酵素の反応機構と構造機能相関を解明、さらに触媒機能の拡張により、**合成生物学の革新的ツールとなる超天然型生体触媒を創製**する。

謝 辞

本研究成果は、**森田洋行** 博士（現在、富山大学教授）、**脇本敏幸** 博士（現在、北海道大学教授）、**岡田正弘** 博士（現在、神奈川大学教授）、**淡川孝義** 博士（現在、理化学研究所チームディレクター）、**松田侑大** 博士（現在、香港市城大学准教授）、**森 貴裕** 博士（東京大学准教授）、**牛丸理一郎** 博士（現在、九州大学准教授）、**水谷 拓** 博士をはじめとする、東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室の**スタッフ**、**研究員**、**学生諸氏**の日々の努力と、多くの**共同研究者**の協力により得られた成果であり、ここに厚く御礼申し上げます。

また、終始ご指導ご鞭撻を賜りました 恩師、東京大学名誉教授 **三川 潮** 先生、東京大学名誉教授 **海老塚 豊** 先生、静岡県立大学名誉教授 **野口博司** 先生に心より感謝申し上げます。

共同研究者

Prof. 藤田 誠 (東京大学)
Prof. 内山 真伸 (東京大学)
Prof. 大和田智彦 (東京大学)
Prof. 濡木 理 (東京大学)
Prof. 菅 裕明 (東京大学)
Prof. 後藤 佑樹 (東京大学)
Prof. 大栗 博毅 (東京大学)
Prof. 宮本 和範 (東京大学)
Prof. 吉川 雅英 (東京大学)
Prof. 寺田 透 (東京大学)
Prof. 尾仲 宏康 (学習院大学)
Prof. 松田 研一 (北海道大学)
Prof. 池田 治生 (北里大学)
Dr. 新家 一男 (産総研)
Dr. 千田 俊哉 (高工ネ研)
Dr. 安達 成彦 (筑波大学)
Dr. 森脇 由隆 (東京科学大学)
Prof. 小林 達彦 (筑波大学)
Prof. 大利 徹 (北海道大学)
Prof. 小笠原泰志 (北海道大学)
Prof. 濱野 吉十 (福井県大)
Prof. 丸山千登勢 (福井県大)
Prof. 工藤 史貴 (神奈川大)
Prof. 伊藤 卓也 (大阪大谷大学)
Dr. 五十嵐雅之 (微化研)
Dr. 村松 秀行 (微化研)
Dr. 稲橋 佑起 (北里大学)

Prof. Taifo Mahmud (Oregon State Univ)
Prof. Hung-wen (Ben) Liu (UT Austin)
Prof. Yi Tang (UC Los Angels)
Prof. David Christianson (Univ Pennsylvania)
Prof. Craig Townsend (Johns Hopkins Univ)
Prof. John Vederas (Univ Alberta)
Prof. Bradely Moore (UC San Diego)
Prof. Jörn Piel (ETH Zürich)
Prof. Jeroen Dickschat (Univ Bonn)
Prof. Hans Renata (Rice Univ)
Prof. Martin Tanner (Univ British Columbia)
Prof. Reinhard Jetter (Univ British Columbia)
Prof. Thuy Dang (Univ British Columbia)
Prof. John Porco (Boston Univ)
Prof. Laurie Comstock (Univ Chicago)
Prof. Sheryl Tsai (UC Irvine)
Prof. Dean Tantillo (UC Davis)
Prof. Wei-Chen Chang (N Carolina Stat Univ)
Prof. Yisong Guo (Carnegie Mellon Univ)
Dr. Jiří Janata (Czech Academy of Sciences)
Prof. Leonard Kaysser (Univ Tübingen)
Prof. Sam de Visser (Univ Manchester)
Prof. Ghader Bashiri (Univ Auckland)
Prof. Pengfei Tu (北京大学)
Prof. Min Ye (北京大学)
Prof. Aili Fan (北京大学)
Prof. Shepo Shi (北京中醫藥大学)

Prof. Xinshen Yao (暨南大学)
Prof. Gao Hao (暨南大学)
Prof. Dan Hu (暨南大学)
Prof. Binju Wang (厦門大学)
Prof. Wen Liu (上海交通大学)
Prof. Zixin Deng (上海交通大学)
Prof. Shuangjun Lin (上海交通大学)
Prof. Tiangang Liu (上海交通大学)
Prof. Shengying Li (山東大学)
Prof. Bin Wu (浙江大学)
Prof. Zhongjun Ma (浙江大学)
Prof. Bingui Wang (中科院海洋研)
Prof. Dong-Chan Oh (ソウル国立大学)
Prof. Yeo Joon Yoon (ソウル国立大学)
Dr. Dana Ulanova (高知大学)