

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

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。

1

学術的背景、核心をなす学術的「問い」

- ◆ 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？」**という点であり、遺伝子の設計図をもとにこれに**改良を加える**ことで、天然物を凌ぐ有用物質の大量安定供給が実現する。
- ◆ 生合成マシナリーを活用する上で、**酵素の理解が不可欠**である。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。

生合成マシナリーを如何に活用するか？

人工生合成マシナリーの合理的再構築

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



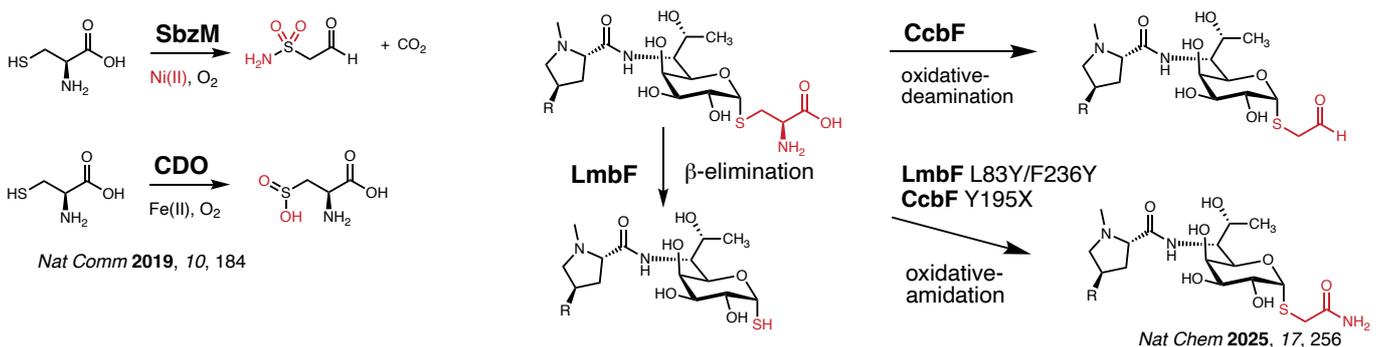
狙ったものを正確に作る、天然物を凌ぐ新規希少機能分子の大量安定供給の実現 2

本研究で対象とするアミノ酸代謝酵素

- ◆ システインから医薬品として重要なスルホンアミドの骨格を生成する多機能性新奇金属酵素 (Nat Comm 2019)
- ◆ 抗生物質リンコマイシンの生合成の鍵となる、3つの異なるシステイン代謝を触媒する新奇PLP酵素 (Nat Chem 2025)
- ◆ 抗腫瘍活性アルカロイド骨格構築の鍵となる S-アデノシルメチニンと補酵素NADとの環化反応を触媒する新奇PLP酵素 (Nature 2021, Nat Catal 2024)
- ◆ アルギニン (JACS 2025)、バリン (JACS 2022)、リジン (JACS 2021) の代謝に関わる新奇非ヘム鉄酸化酵素など、及びその関連酵素

3

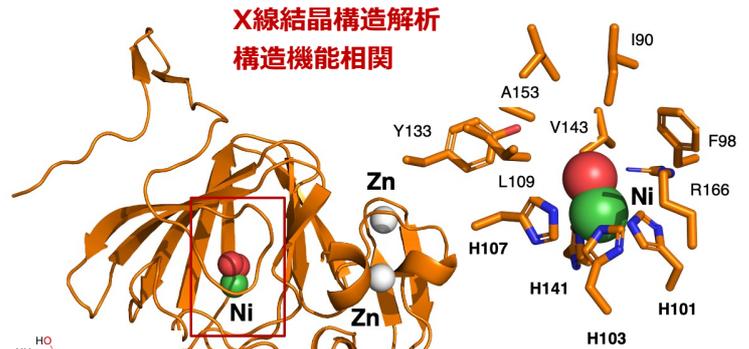
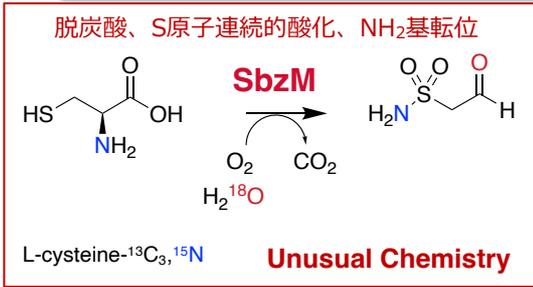
システイン代謝に関わる新奇酵素 着想に至った経緯、研究動向と位置づけ



- ◆ 医薬品として重要なスルホンアミドを有する天然物は稀であり、その生合成に関しては未解明。システインを基質としてスルホンアミドを生成する酵素はこれが最初。
- ◆ システインから一挙にスルホンアミドを生成する新奇多機能性金属酵素の反応は、有機化学的にも大変興味深く、メカニズムの解明と応用は学術的に意義がある。
- ◆ 相同遺伝子が細菌ゲノムに広く分布することから、未開拓スルホンアミド天然物の発掘など、創薬の観点から重要な可能性を秘めている。
- ◆ アミノ転移、脱炭酸、ラセミ化、共有結合の切断や形成など、様々な反応を触媒するPLP酵素は注目を集めている。3つの異なるシステイン代謝 (β-脱離、酸化的脱アミノ化、酸化的アミド化) を触媒する新奇PLP酵素について、さらなる触媒機能の拡張と応用を追求する。

4

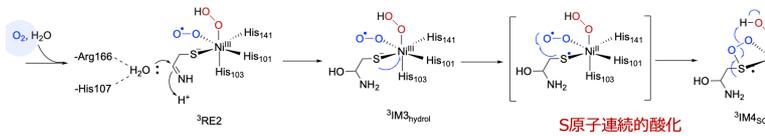
スルホンアミド抗生物質の鍵となる新奇金属酵素 反応機構、構造機能相関の解明、機能拡張



多機能性新奇ニッケル酵素



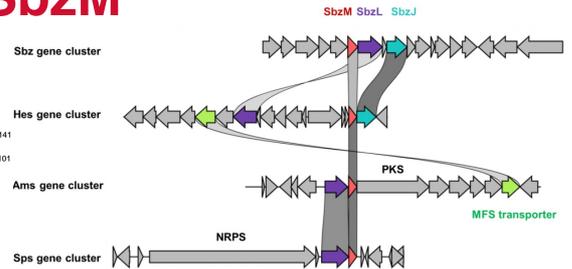
特異な多段階酸化反応



反応機構解析、計算化学 (MD, QMMM)



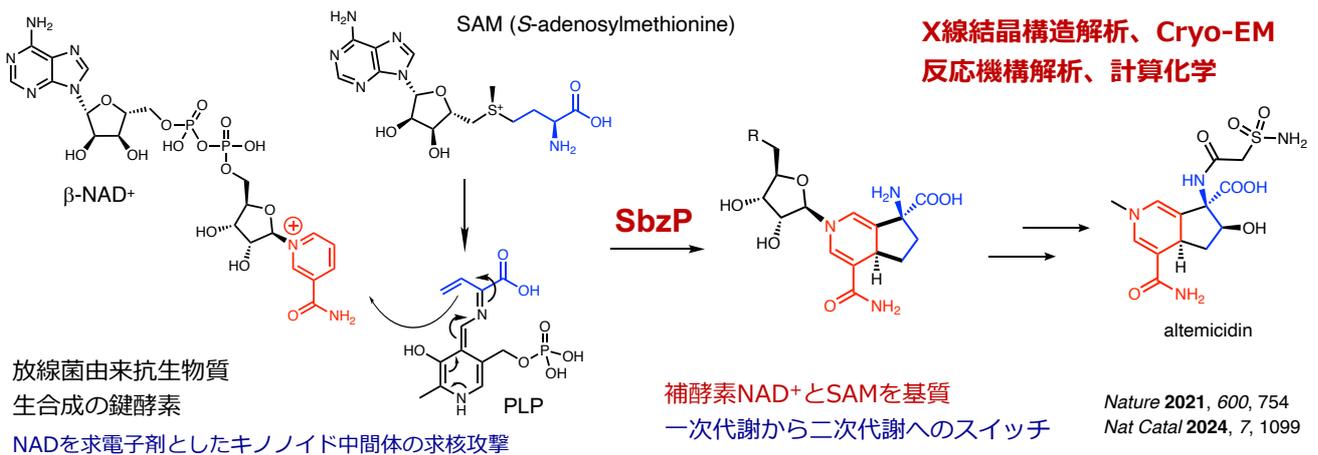
SbzM



ホモログ遺伝子クラスターの最終産物の同定
スルホンアミド天然物の発掘

5

NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素 着想に至った経緯、研究動向と位置づけ



- ◆ 酸化還元反応の補酵素β-NADを基質として二次代謝に関わる酵素はこれが最初。
- ◆ アミノ転移、脱炭酸、ラセミ化、共有結合の切断や形成など、様々な反応を触媒するPLP酵素は注目を集めている。NADを求電子剤としてC-Cボンドを形成する反応は、有機化学的にも大変興味深く、メカニズムの解明と応用は学術的に意義がある。
- ◆ 相同遺伝子が細菌ゲノムに広く分布することから、未開拓NAD由来生物活性天然物の発掘など、創薬の観点からも重要な可能性を秘めている。

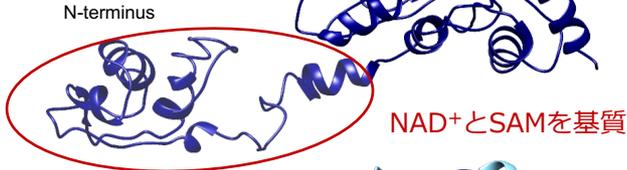
6

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

Aspartate Aminotransferase Superfamily PLP酵素

SbzP

CryoEM



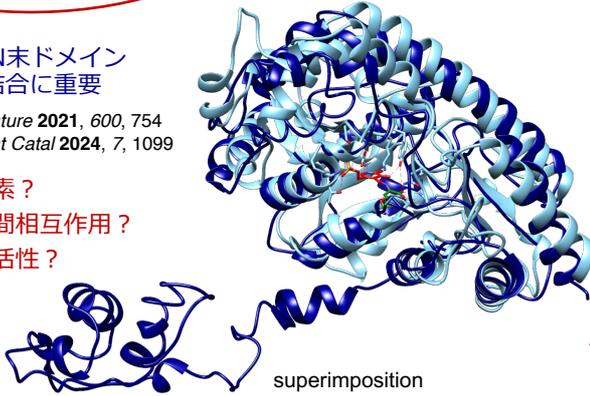
N-terminus

NAD⁺とSAMを基質

特徴的なN末ドメイン
NAD⁺の結合に重要

Nature 2021, 600, 754
Nat Catal 2024, 7, 1099

キメラ酵素？
タンパク間相互作用？
新規触媒活性？

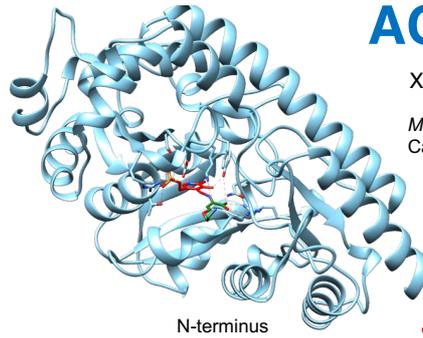


superimposition

ACCS

X-ray Crystal Structure

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

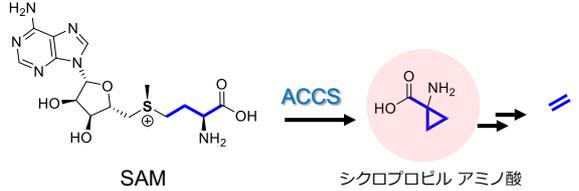


N-terminus

SAMを単独の基質

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！

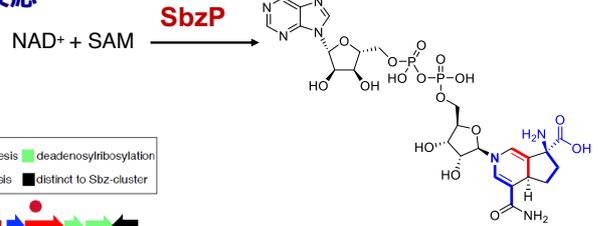
7

NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素 未開拓NAD由来新規生物活性天然物の発掘

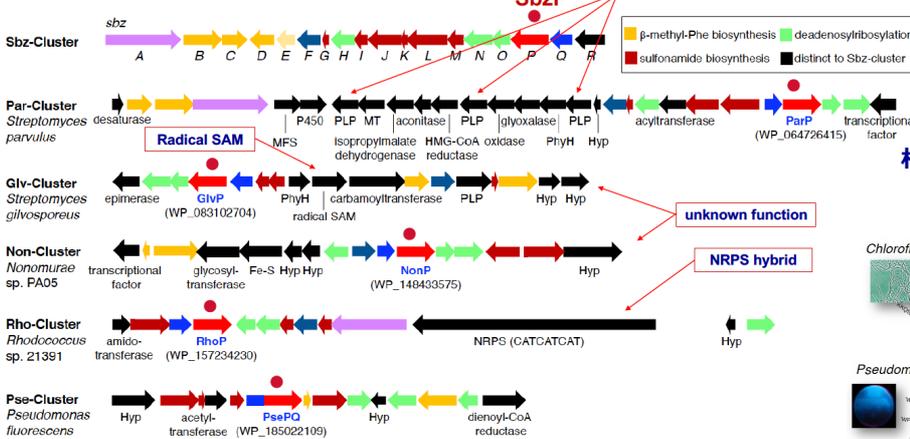
一次代謝から二次代謝へのスイッチとなる初発反応

SbzP

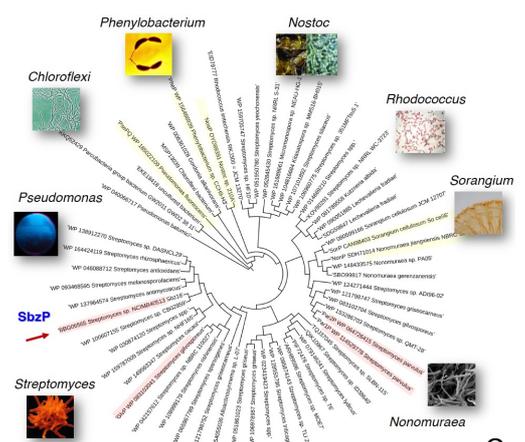
NAD⁺とSAMを基質



Over 50 distinct orphan BGCs



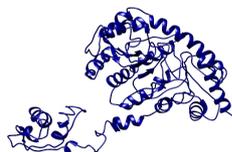
相同性遺伝子が微生物ゲノムに広く分布



新規抗生物質、創薬シード化合物

ホモログ遺伝子クラスターの最終産物の同定

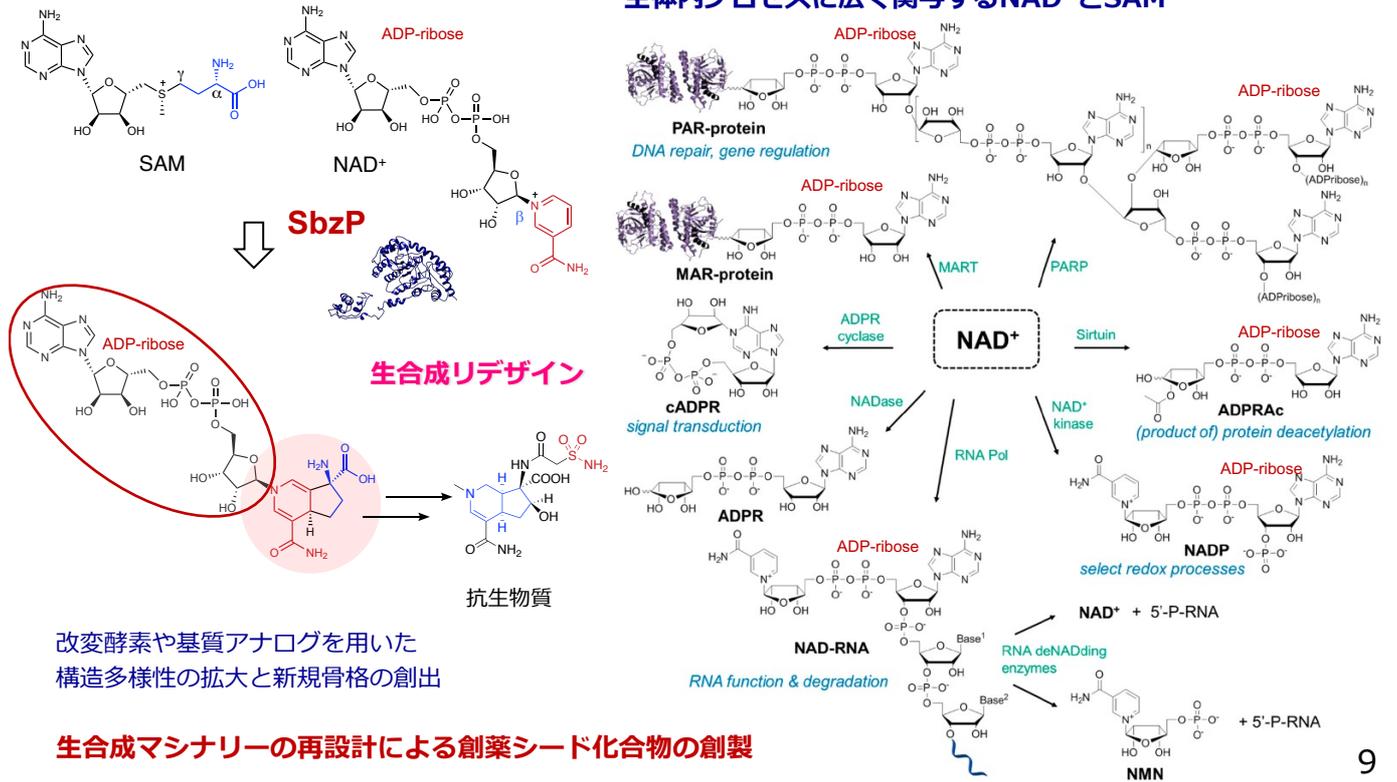
NAD由来新規生物活性天然物の発掘



8

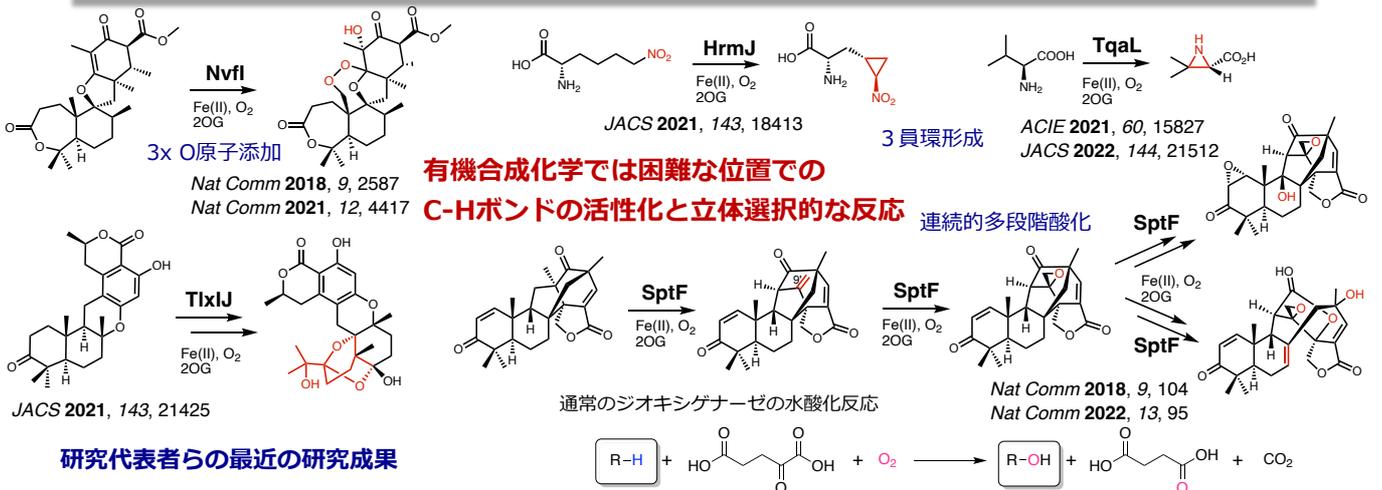
NADとSAMの環化反応を触媒する新奇PLP酵素 構造多様性の拡大と創薬シード化合物の創製

生体内プロセスに広く関与するNAD⁺とSAM



9

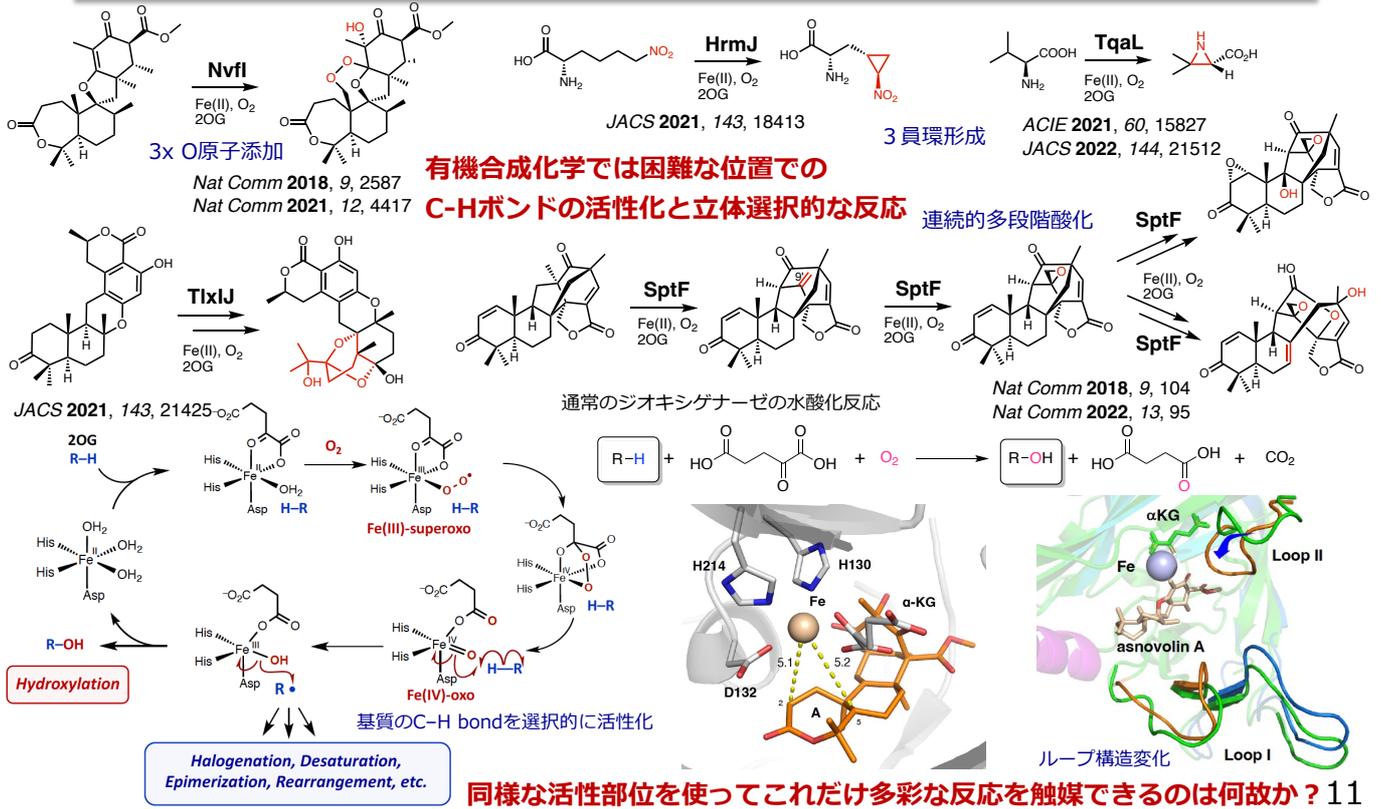
多彩な反応を触媒する非ヘム鉄2OG依存性酸化酵素 着想に至った経緯、研究動向と位置づけ



- ◆ 単純な水酸化以外に、エポキシ化、骨格転位、環化、ハロゲン化など、同様な活性部位を使って、これだけ多彩な反応を触媒できるのは何故か、解明が待たれている。
- ◆ 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のメカニズムの解明と応用は学術的に価値がある。
- ◆ 高価な補酵素や RedOx パートナーが不要、触媒効率も高く、生体触媒としての利点が多い。
- ◆ 申請者らは、合理的な酵素触媒機能の拡張、有機化学合成への応用にも道を拓きつつある。

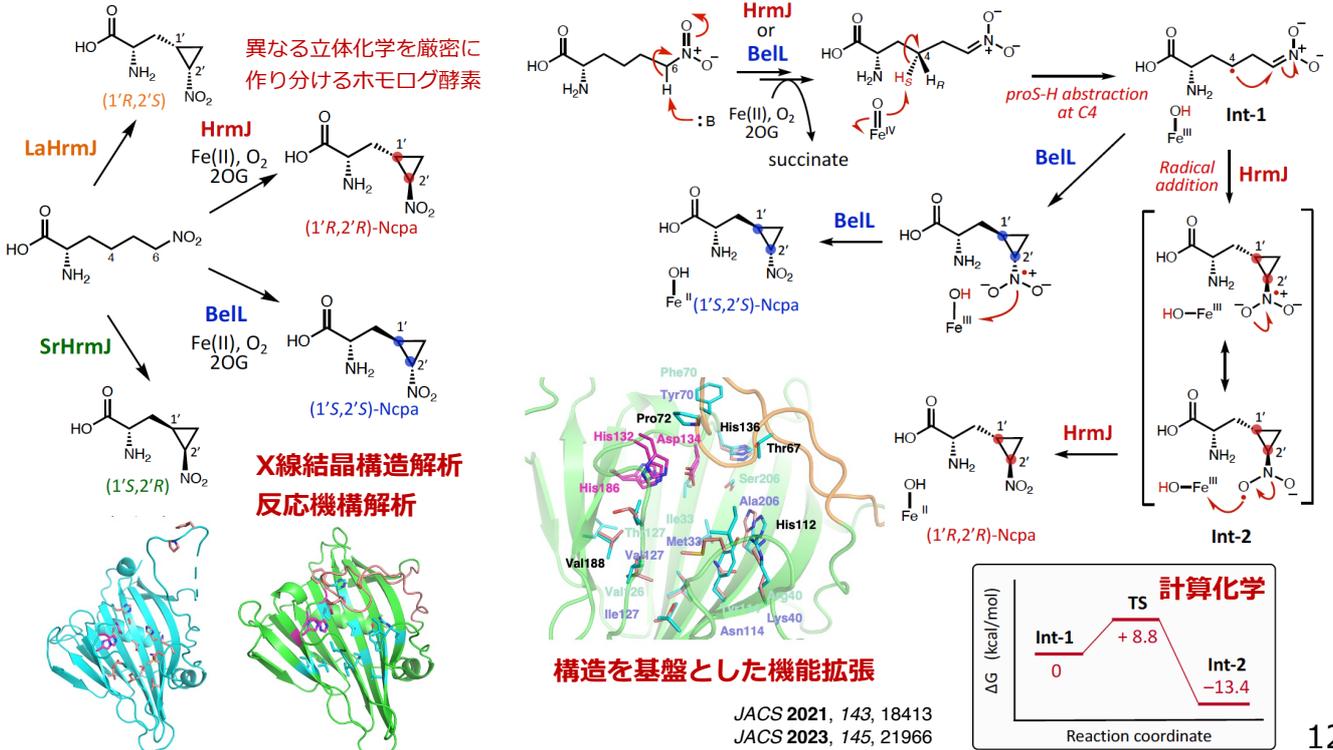
10

多彩な反応を触媒する非ヘム鉄2OG依存性酸化酵素 反応機構、構造機能相関の解明、機能拡張



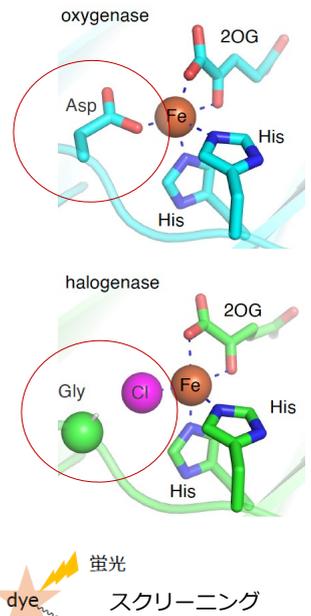
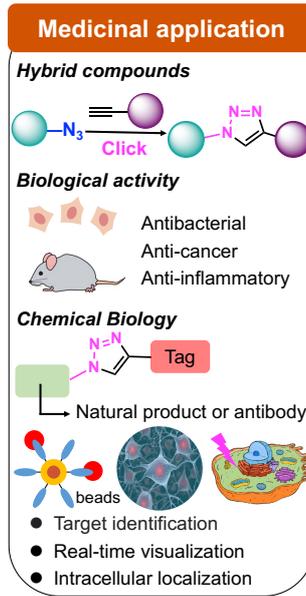
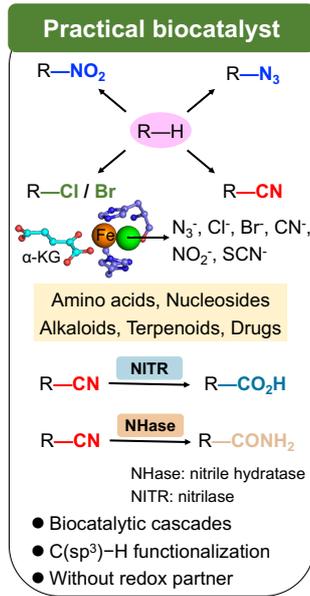
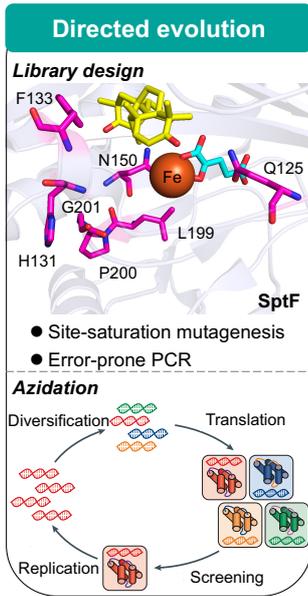
多彩な反応を触媒する非ヘム鉄2OG依存性酸化酵素 反応機構、構造機能相関の解明、機能拡張

シクロプロピル・アミノ酸を生産する新奇2OG酸化酵素の発見

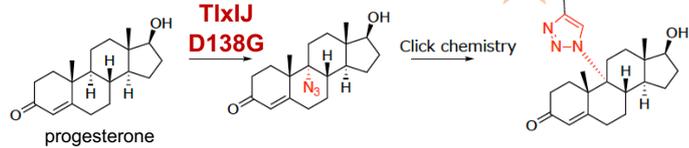


多彩な反応を触媒する非ヘム鉄2OG依存性酸化酵素 超天然型新規生体触媒の創製

ハロゲン化、アジド化、ニトロ化、シアノ化など、**新たな触媒機能の賦与**



活性中心残基への変異導入により
アジド化の機能を新たに獲得
進化分子工学による最適化



蛍光
スクリーニング

本研究の学術的独自性と創造性

- ◆ 従来の有機合成によるプロセスに比べ**クリーンかつ経済的な新しい技術基盤**として期待でき、**医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新に直結**。
- ◆ 本研究の特徴は、有機化学を基盤としながら、生化学、分子生物学、構造生物学、計算化学に至るまで、研究手法は多岐にわたり**多領域の学問分野の方法論を巧みに応用**。
- ◆ 人工生成マシナリーの合理的な再構築により、**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**を確立できればインパクトは計り知れない。

生合成マシナリーを如何に活用するか？
人工生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）

酵素（生体触媒）の理解
触媒機能の拡張

次世代天然物化学
学際的基礎研究



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 14

研究代表者と研究分担者

研究代表者

阿部 郁朗 (65)

東京大学 大学院薬学系研究科・教授 (2009年～)

研究統括

Total Citation: 17,223 H-index: 69 Total: 364 報
Nature x3、Nature姉妹誌/PNAS x 38、JACS/ACIE x 56
新学術領域・生合成リデザイン・領域代表 (2016-20年)
基盤研究(A) (2011-14, 15-17, 20-22, 24-26年)
日中韓フォーサイト・A3合成生物学・代表 (2025-30年)
日本薬学会 学会賞 (2019年)
文科大臣表彰 科学技術賞 (2019年)、紫綬褒章 (2025年)

研究分担者

淡川 孝義 (43)

理化学研究所 CSRS・チームディレクター (2023年～)

遺伝子操作・発現系構築

BS, MS, PhD, 堀之内末治 教授 (東大, 2011年)
PD, Prof. Brad Moore (UCSD, 2014-16年)
東京大学大学院薬学系研究科・准教授 (2011-22年)
JST創発研究支援事業 (2025年～)
日本薬学会 奨励賞 (2020年)
文科大臣表彰 若手科学者賞 (2021年)

研究分担者

森 貴裕 (38)

東京大学 大学院薬学系研究科・准教授 (2009年～)

酵素機能解析、結晶構造解析

MS, PhD, 阿部郁朗 教授 (東大, 2016年)
PD, Prof. Don Hilvert (ETH Zurich, 2016-18年)
JSTさきがけ・植物分子デザイン (2020-24年)
JST創発研究支援事業 (2023年～)
学術変革 (B)「特化メタボロン」領域代表 (2025年～)
日本薬学会 奨励賞 (2022年)
文科大臣表彰 若手科学者賞 (2021年)

研究分担者

牛丸 理一郎 (37)

九州大学 高等研究院・准教授 (稲森プログラム) (2025年～)

反応機構解析、有機合成化学

BS, MS, 野依良治 教授 (名大, 2013年)
PhD, Prof. Hung-wen (Ben) Liu (UT Austin, 2013-19年)
東京大学大学院薬学系研究科・助教 (2020-25年)
JST ACT-X・生命と化学 (2020-22年)
JST創発研究支援事業 (2025年～)
日本薬学会 奨励賞 (2024年)

15

最近5年間の代表的な論文 (*責任著者)

1. *Mori, T., Moriwaki, Y., Sakurada, K., Lyu, S., Kadlcik, S., Janata, J., Mazumdar, A., Koberka, M., *Terada, T., *Kamenik, Z., *Abe, I.: Molecular basis for the diversification of lincosamide biosynthesis by pyridoxal phosphate-dependent enzymes. *Nature Chemistry*, 17, 256-264 (2025)
2. *Ushimaru, R., Zheng, Z., Xiong, J., Mori, T., *Abe, I., *Guo, Y., *Liu, H.-w.: Radical SAM FeS-cluster acts as the sulphur donor in albomycin biosynthesis. *Nature Catalysis*, 7, 760-770 (2025)
3. Wang, H., Yao, A., Kanaida, M., *Mori, T., Liu, S., Le Du, E., Zheng, Y. C., Awakawa, T., *Renata, H., *Chang, W.-c., *Abe, I.: Mechanistic and structural analyses of non-heme iron enzyme TqAM for α -tertiary amino acid synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 147, 41867-41874 (2025)
4. Zhang, W., *Ushimaru, R., Kanaida, M., *Abe, I.: Pyrroline ring assembly via N-prenylation and oxidative carbocyclization during biosynthesis of aeruginosin. *J. Am. Chem. Soc.*, 147, 10853-10858 (2025)
5. Gao, Y., Karasawa, M., Quan, Z., Mori, T., Kanaida, M., Townsend, C., *Terada, T., *Abe, I., *Awakawa, T.: Structural basis for 3-amino-3-carboxypropyl transfer in nocardicin biosynthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 147, 33589-33596 (2025)
6. Fujita, K., Yamada, Y., Taniguchi, T., Fujinami, D., Mori, T., Matsuda, K., *Abe, I., *Wakimoto, T.: Arginine-N,N'-bisprenyltransferases: switchable catalysis in consecutive guanine-N-prenylation. *J. Am. Chem. Soc.*, 147, 24766-24773 (2025)
7. *Awakawa, T., Mori, T., Barra, L., Ahmed, Y., Ushimaru, R., Gao, Y., Adachi, N., Senda, T., *Terada, T., *Tantillo, D. J., *Abe, I.: The structural basis of pyridoxal 5'-phosphate dependent β -NAD alkylating enzyme. *Nature Catalysis*, 7, 1099-1108 (2024)
8. Zhu, Y., *Mori, T., Karasawa, M., Shirai, K., Cheng, W., Terada, T., *Awakawa, T., *Abe, I.: Structure-function analysis of carrier protein-dependent 2-sulfamoylacyl transferase in the biosynthesis of altelicidin. *Nature Commun.*, 15, 10896 (2024)
9. *Mori, T., *Kadlcik, S., Lyu, S., Kamenik, Z., Sakurada, K., Mazumdar, A., Wang, H., *Janata, J., *Abe, I.: Molecular basis for unique carrier protein-dependent amide bond formation in the biosynthesis of lincosamide antibiotics. *Nature Catalysis*, 6, 531-542 (2023)
10. *Ushimaru, R., Cha, L., Shimo, S., Li, X., Paris, J., Mori, T., Miyamoto, K., Coffer, L., Uchiyama, M., *Guo, Y., *Chang, W.-c., *Abe, I.: Mechanistic analysis of the stereodivergent nitroalkane cyclopropanation catalyzed by nonheme iron enzymes. *J. Am. Chem. Soc.*, 145, 24210-24217 (2023)
11. *Ushimaru, R., Ding, Y., Mori, T., Miyamoto, K., Uchiyama, M., *Abe, I.: Structural and mechanistic insights into the C-C bond forming rearrangement reaction catalyzed by heterodimeric hinokiresinol synthase. *J. Am. Chem. Soc.*, 145, 21966-21973 (2023)
12. *Ushimaru, R., Lyu, J., Ling, M., *Abe, I.: Multiple C-C bond cleavage reactions catalyzed by tetrapyrrole biosynthetic enzymes. *J. Am. Chem. Soc.*, 145, 9834-9839 (2023)
13. Tao, H., Lauterbach, L., Bian, G., Chen, R., Hou, A., Mori, T., Cheng, S., Hu, B., Lu, L., Mu, X., Li, M., Adachi, N., Kawasaki, M., Moriya, T., Senda, T., Wang, X., Deng, Z., *Abe, I., *Dickschat, J. S., *Liu, T.: Discovery of non-squalene triterpenes. *Nature*, 605, 414-419 (2022)
14. Tao, H., *Ushimaru, R., Awakawa, T., Mori, T., Uchiyama, M., *Abe, I.: Stereoselectivity and substrate specificity of the Fe(II)/ α -ketoglutarate-dependent oxygenase TqAL. *J. Am. Chem. Soc.*, 144, 21512-21520 (2022)
15. Tao, H., *Mori, T., Chen, H., Lyu, S., Nonoyama, A., Lee, S., *Abe, I.: Molecular insights into the unusually promiscuous and catalytically versatile Fe(II)/ α -KG-dependent oxygenase SptF. *Nature Commun.*, 13, 95 (2022)
16. Barra, L., *Awakawa, T., Shirai, K., Hu, Z., Bashiri, G., *Abe, I.: β -NAD as a building block in natural product biosynthesis. *Nature*, 600, 754-758 (2021)
17. Li, X., *Awakawa, T., Mori, T., Ling, M., Hu, D., Wu, B., *Abe, I.: Heterodimeric non-heme iron enzymes in fungal meroterpenoid biosynthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 21425-21432 (2021).
18. Shimo, S., *Ushimaru, R., Engelbrecht, A., Harada, M., Miyamoto, K., Andreas, K., Uchiyama, M., Kaysser, L., *Abe, I.: Stereodivergent nitrocyclopropane formation during biosynthesis of belactosins and hormaomycins. *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 18413-18418 (2021)
19. *Mori, T., Zhai, R., Ushimaru, R., Matsuda, Y., *Abe, I.: Molecular insights into the endoperoxide formation by Fe(II)/ α -KG-dependent oxygenase Nvfl. *Nature Commun.*, 12, 4417 (2021)
20. Bunno, T., *Awakawa, T., Mori, T., *Abe, I.: Aziridine formation by a Fe(II)/ α -ketoglutarate dependent oxygenase and 2-aminoisobutyrate biosynthesis in fungi. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60, 15827-15831 (2021)

16