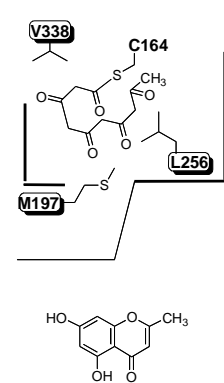
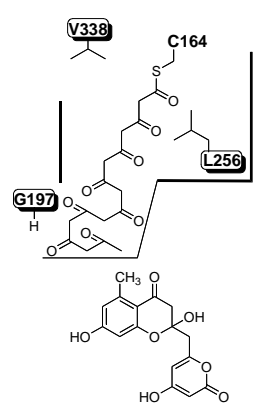


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-3. 天然有機化合物の生合成と遺伝子工学
小項目	1-3-1. 生合成工学

<p>概要</p> <p>医薬品として重要な天然物の生合成に関わる二次代謝酵素の中には、活性部位の微妙な構造の違いで基質特異性や反応様式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大きな要因となっている。一方、こうした酵素が示す、広範な基質特異性と触媒能を活用することにより、創薬シードとなりうる非天然型新規化合物の生産が可能になる。また、結晶構造に基づく合理的な酵素機能の改変により、さらなる新規骨格の創出と有用物質の生産が期待される。</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>(A) PCS WT</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(B) PCS M197G</p>  </div> </div>
<p>現状と最前線</p>	
<p>植物に普遍的に存在するフラボノイドから、お茶や赤ワインのポリフェノール、ウコンのクルクミン、さらに大麻のマリファナに至るまで、一見互いに無関係な、実に多様な構造と生理活性を示す植物二次代謝産物の基本骨格が、カルコン合成酵素スーパーファミリーと総称される一連のⅢ型ポリケタイド合成酵素によって生合成されることが、最近になり次第に明らかになりつつある。これらは互いに高い配列相同性を示し、しかも、活性部位の微妙な構造の違いで基質や生成物の特異性が大きく変化するため、そのアミノ酸配列から酵素機能を推定するのは不可能であるのが現状である。</p> <p>私達の研究室では、こうした植物ポリケタイド合成酵素の構造と機能の解明をめざした研究を進めている。アロエやダイオウといった薬用植物から、これまでに全く例のない新たな機能をもった新規酵素遺伝子のクローニングに成功し、植物二次代謝産物の生合成のかなりの部分にⅢ型ポリケタイド合成酵素が関与する可能性を明らかにした。さらに酵素に化学的に合成した人工基質を作用させることにより、これら酵素が広範な基質特異性と触媒ポテンシャルを示すことを見出し、こうした性質を活用して、これまで以上の分子多様性を備えた、創薬シードとなりうる非天然型新規化合物ライブラリーの構築が可能であることを示した。また、ごく最近、酵素の結晶化にも成功し、結晶構造に基づく合理的な部位特異的変異の導入によって、酵素機能を改変し人為的に制御することも可能になってきた。</p>	

今後の天然薬物研究の展開について考えた場合、多様な化学構造と生物活性を示すポリケタイドやイソプレノイドなど、医薬品として重要な二次代謝産物の基本骨格構築に関わる生合成酵素をとりあげ、これを利用、そして改変することにより新規有用物質の生産に結びつけていく試みは大変魅力的である。その意味で、比較的安定で取り扱いの容易な植物ポリケタイド合成酵素は格好の材料と言えよう。これまでにアロエやダイオウ由来新規ポリケタイド合成酵素について、基質及び生成物特異性を決定する活性中心アミノ酸残基を明らかにし、さらに、これら残基への部位特異的変異の導入により、ポリケタイド鎖長を人為的に制御することに成功した。また、植物ポリケタイド合成酵素のプロトタイプともいべきカルコン合成酵素についても同様に変異を導入することで、酵素活性が劇的に変化することも示した。一連の生理活性二次代謝産物の基本骨格構築において決定的な役割を演ずるポリケタイド合成酵素の酵素機能の人為的な制御にむけて大きな前進といえる。ポリケタイドの分子多様性を生み出す要因として、酵素反応の開始基質、マロニル CoA 縮合数、そして閉環反応の違いが挙げられるが、あとは閉環反応の様式をいかに制御するかといった点が今後の課題となろう。活性部位キャビティの大きさやアミノ酸残基の配置を変化させて酵素機能を制御することにより、さらなる分子多様性と新規骨格を有する超天然型化合物の創出が期待できる。

一方、アミノ酸配列からの酵素機能の予測とその合理的な機能制御にむけて課題も多い。上述した鍵となる活性中心アミノ酸残基、分子進化系統樹に占める位置、またホモロジーモデルなどからある程度の酵素機能の予測が可能ではあるものの、やはり活性部位の微妙な構造の違いで基質や生成物の特異性は劇的に変化する。酵素機能を確定するためには、各種基質を組み合わせ実際に反応させてみなければ判らないのが現状である。また、今後クリアすべき課題の一つに生産性の向上がある。変異や人工基質の構造によっては本来の酵素と同程度の活性が望めるものの、まだまだ実用にはほど遠いものもある。また、現在、共同研究により、遺伝子導入形質転換植物のメタボローム解析にも着手したところであるが、今後、醗酵工学や植物細胞工学などへの展開も視野に入れている。酵素機能の最適化による「スーパー生体触媒」の作出と「超天然型天然物」の創出をめざした生合成工学に、引き続き挑戦するつもりである。

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

タンパク工学の技術を駆使した酵素機能の最適化と生産性の向上

醗酵工学や植物細胞工学などへの展開による物質生産

進化分子工学や細胞表層工学の技術導入によるスーパー生体触媒の開発

コンビナトリアル生合成による非天然型医薬品の開発

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

アミノ酸配列からの酵素の立体構造及び機能の予測と制御

キーワード

生合成、物質生産、生合成工学、超天然型新規化合物、生体触媒

(執筆者： 阿部 郁朗)