

補酵素 NAD と SAM を縮合する画期的な新奇酵素の発見 -ニコチンアミド由来新規天然物群の生合成経路の発掘に向けて-

1. 発表者：

淡川 孝義（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 准教授、東京大学卓越研究員）
レナ バラ（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 特別研究員）
白井 孝平（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 修士課程 1年）
阿部 郁朗（東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 教授）

2. 発表のポイント

- ◆補酵素 β -NAD と SAM との間に二回の C-C 結合形成反応を触媒する画期的な新奇酵素 SbzP を発見し、これが抗腫瘍性天然物の生合成に関わることを明らかにした。
- ◆SbzP が広く微生物ゲノムに分布することを発見し、その生成物を同定した。前例のない生体補酵素を原料とする酵素群の同定により、新たな天然物グループの存在を提唱した。
- ◆酵素の構造と触媒機能の理解を基盤とした機能改変、合成生物学による新規創薬シード化合物の創製を通して、天然物創薬研究の発展に貢献する。

3. 発表概要：

天然由来アルカロイドは未知の生合成反応によって合成されるものが数多く存在し、これらの中から新規な骨格形成酵素の発掘が期待されます。特異なテトラヒドロアザインダン骨格を持つアルテミシジンは抗腫瘍活性を持つ細菌由来抗生物質として知られていました。

東京大学大学院薬学系研究科の阿部郁朗 教授、淡川孝義 准教授、レナ・バラ 特別研究員、白井孝平 大学院生らの研究グループは、アルテミシジン生合成経路を同定し、その生合成中の初発反応として、補酵素 β -NAD と SAM を基質として受け入れ、二回の C-C 結合形成により、ジヒドロアザインダン生成物を与える新規生合成酵素 SbzP を同定しました（図）。生体内での酸化反応の補酵素として広く知られている β -NAD を、天然物の基本骨格生合成反応の基質として受け入れ、生成物を与える酵素としては、最初で唯一の報告になりました。さらに、SbzP 相同遺伝子は 100 種近くのグラム陽性、グラム陰性細菌ゲノムに広く分布し、これらがそれぞれ SbzP と同一の生成物を与えることを示し、同様の生合成経路が天然に幅広く存在することを明らかにしました。

本研究成果は、医薬品シードとして有望なアルテミシジンの生合成経路の解明、これまでに前例のない基質特異性、反応性を持つ酵素反応の同定など、学術的意義がきわめて高く、今後、合成生物学や生合成工学を駆使して、有用天然物の大量安定供給や、創薬研究への貢献が大いに期待されます。

4. 発表内容：

天然物は現在も医薬品資源として重要な役割を果たしています。しかし、古典的な手法による新規化合物単離数は減少の一途をたどり、新たな物質生産の手法が求められています。その中でも、生合成遺伝子や酵素を用いた新規物質生産手法が注目を集めています。新規手法開発のためには、新たな化合物を合成する酵素を発掘し、その詳細な機能解析をすることが重要となります。

天然由来のアルカロイド（注1）は特異な骨格形成反応によって生合成されるものが数多く存在し、これらからは新規な骨格形成酵素の発掘が期待されます。中には化学合成困難な骨格

も少なからず存在し、これら化合物の酵素合成には大いに興味が持たれています。しかしながら、これら生合成酵素のうち同定されているものは僅かであり、物質生産へと応用するためには、多くの酵素を同定し、その反応解析を行い、より詳細な酵素反応の分子基盤を明らかにする必要があります。

海洋から単離された放線菌（注2）*Streptomyces* sp.株が生産する、アルカロイド化合物であるアルテミシジンは、抗腫瘍活性を示す創薬シードとして有望な研究対象の一つです。本化合物は、特異なテトラヒドロアザインダン（注3）二環性骨格を有し、その骨格の複雑さから全合成研究の標的とされてきました（図）。しかし、過去に前例のない新規骨格であるが故に、その生合成については説明が待たれていました。

本研究では、生合成の初発反応を触媒する生合成酵素 **SbzP** を同定し、本酵素が補酵素 β -NAD（注4）と SAM（注5）を基質として受け入れ、二回の C-C 結合形成により、ジヒドロアザインダン生成物を与える反応を説明しました（図）。生体内での酸化反応の補酵素として広く知られている β -NAD を、天然物の基本骨格生合成反応の基質として受け入れ、生成物を与える酵素はこれまでに前例がなく、インパクトの大きな研究成果となりました。また、**SbzP** が β -NAD を求電子剤として C-C 結合形成反応を触媒する機構は有機化学的にも興味深く、その基質特異性、反応性の説明は酵素化学としても非常に意義があります。また、**SbzP** ホモログは 100 種近くのグラム陽性、グラム陰性細菌ゲノムに広く分布し、これらがそれぞれ **SbzP** と同一の生成物を与えること、このことから、同様の生合成経路が天然に幅広く存在することを明らかにしました。一方で、これらの生合成経路の最終生成物は未同定であり、これらから新規創薬シード化合物の発掘が大いに期待されます。

本研究成果を元に、これまで未開拓であった β -NAD 由来天然物とその生合成経路の発掘に関わる研究が進展することが予想されます。得られた知見によって、医薬品活性を持つアルカロイド類縁体を酵素法によって大量安定供給する系が構築され、創薬研究に大きく貢献することが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究（研究領域提案型）「生物合成系の再設計による複雑骨格機能分子の革新的創成科学（生合成リデザイン）」、NEDO、AMED の支援を受けて行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：英国科学雑誌「Nature」

論文タイトル： β -NAD as a building block in natural product biosynthesis

著者：Lena Barra, Takayoshi Awakawa, Kohei Shirai, Zhijuan Hu, Ghader Bashiri, and Ikuro Abe

DOI 番号：10.1038/s41586-021-04214-7

アブストラクト URL：<https://www.nature.com/articles/s41586-021-04214-7>

6. 問い合わせ先：

【研究に関するお問い合わせ】

東京大学大学院 薬学系研究科 薬科学専攻

教授 阿部 郁朗（あべ いくろう）

Tel：03-5841-4740

E-mail：abeimol.f.u-tokyo.ac.jp

【報道に関するお問い合わせ】

東京大学大学院 薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4719

E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説 :

(注1) アルカロイド : 窒素原子を含む天然由来有機化合物の総称。薬理作用を持つものが多く含まれる。

(注2) 放線菌 : 土壌などさまざまな環境に存在し、数々の医薬品シード化合物を合成する細菌の一種。

(注3) アザインダン : 窒素原子を含む二環性炭化水素の一種。天然物として発見例の少ない、希少な骨格である。

(注4) β -NAD : β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドの略称であり、ニコチンアミドモノヌクレオチドおよびアデノシンからなる物質である。水素原子と電子を受容して還元型となることにより酸化反応の補酵素として機能する。これまで、天然物の生合成反応の基質として報告された例は存在しない。

(注5) SAM : S-アデノシルメチオニンの略称であり、アデノシンとメチオニンとから生体内で合成される。補酵素の一種でメチル基転移酵素のメチル基供与体として作用する。

8. 添付資料 :

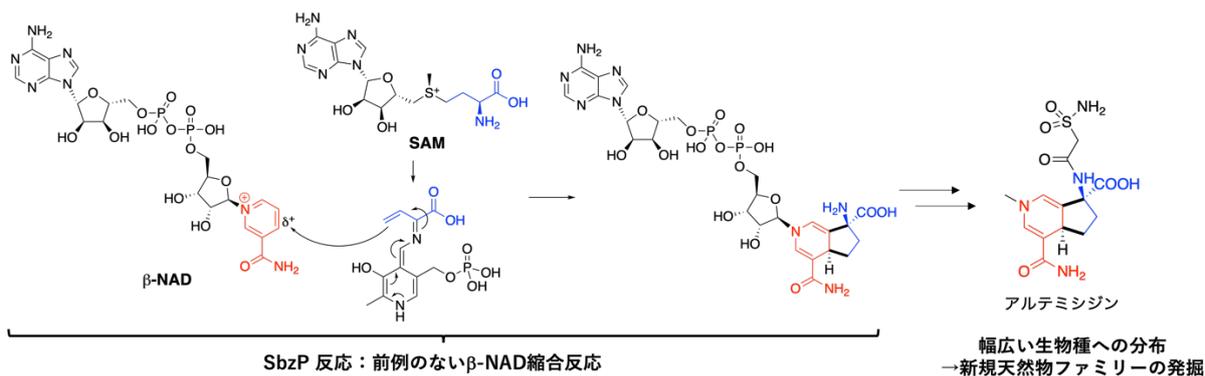


図 : β -NAD を基質とする新規酵素反応の発見