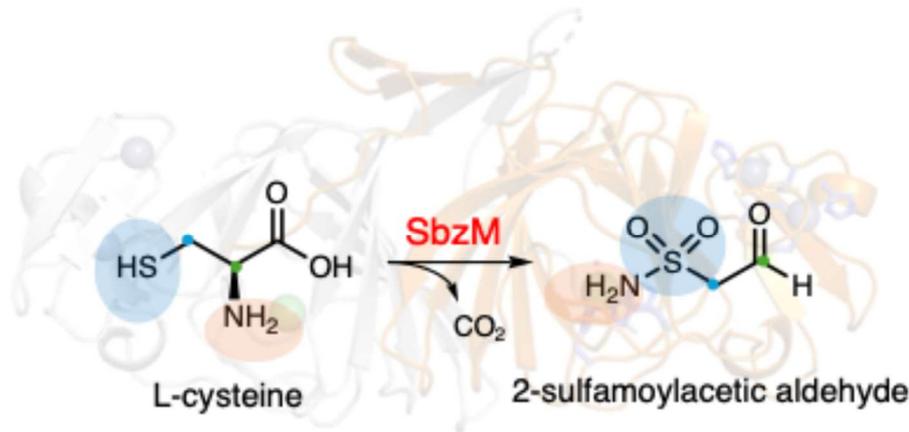


## 天然物生合成における新奇金属酵素反応の発見 ——ニッケル依存性酵素によるスルホンアミド形成機構を解明——

### 発表のポイント

- ◆天然物アルテミシジンの生合成に関与するスルホンアミド合成酵素 SbzM について、ニッケルイオン依存的にスルホンアミド基を形成する新規酵素反応機構を明らかにしました。
- ◆本酵素は、既知の鉄イオン依存型システイン酸化酵素とは異なり、ニッケルを利用して 2 分子の酸素を段階的に活性化し、スルホンアミド構造を構築するという、前例のない酵素反応を示すことが判明しました。
- ◆本研究成果は、医薬品合成で重要なスルホンアミド化合物を、環境負荷の低いバイオ触媒反応によって合成する新技術の基盤となることが期待されます。



SbzM の構造と酵素反応

### 概要

東京大学大学院薬学系研究科の森貴裕准教授、阿部郁朗教授と、マンチェスター大学の Sam P. de Visser 教授、理化学研究所の淡川孝義チームリーダーらによる研究グループは、天然物アルテミシジンの生合成に関与するスルホンアミド合成酵素（注 1） SbzM の構造・機能・反応機構を明らかにしました。本研究では、X 線結晶構造解析（注 2）、生化学実験、安定同位体標識（注 3）、分光学的解析（注 4）、計算化学を組み合わせることで、SbzM が ニッケルイオン ( $\text{Ni}^{2+}$ ) を利用し、アミノ酸 L-システインからスルホンアミド構造を形成する酵素反応機構を世界で初めて解明しました。

本酵素は、一般的なシステインの代謝に関わる鉄イオン依存型システイン酸化酵素とは異なり、 $\text{Ni}^{2+}/\text{Ni}^{3+}$  の酸化還元サイクル（注 5）と 2 分子の酸素を用いた段階的反応によって、スルホンアミド基を生成します。本成果は、スルホンアミド化合物の生合成理解を大きく前進させるとともに、将来的な医薬・化学産業への応用が期待されます。

## 発表内容

スルホンアミド基は、抗菌薬や抗がん剤など多くの医薬品に含まれる重要な官能基（注 6）であり、その化学的安定性や金属イオン、タンパク質との相互作用を通じて多様な生理活性を示します。このため、医薬品化学および合成化学において広く利用され、多様な合成手法が確立されてきました。一方で、自然界においてスルホンアミド基を含む天然物は極めて稀であり、その生合成機構についてはほとんど解明されていません。これまでに知られる数少ない例として、放線菌が生産する天然物アルテミシジンの生合成が挙げられます。我々の先行研究により、そのスルホンアミド部分は酸化酵素 SbzM によって、アミノ酸 L-システインを出発物質として形成されることが示唆されていましたが、反応機構や金属イオンの役割は不明でした。

本研究では、この SbzM に着目し、その機能および反応機構を詳細に解析しました。生化学的解析の結果、SbzM は既知のシステイン酸化酵素とは異なり、鉄イオンではなくニッケルイオン ( $\text{Ni}^{2+}$ ) を選択的に要求する新奇ニッケル依存性酵素であることが明らかとなりました。分光学的解析からは、反応過程においてニッケルの酸化状態が  $\text{Ni}^{2+}$  から  $\text{Ni}^{3+}$  へ変化することが判明し、ニッケルイオンが反応に直接関与していることが示されました。さらに、酵素の X 線結晶構造解析により、SbzM はシステイン酸化酵素とは大きく異なる活性部位（注 7）構造を有することが明らかとなりました。構造情報に基づく変異体解析、酵素分子の化学量論解析（注 8）、安定同位体酵素を用いた反応解析から、本酵素は 2 分子の酸素を利用し、L-システインの脱炭酸を経て段階的にスルホンアミド構造を形成するという、これまでに例のない反応様式を持つことが明らかとなりました（図 1）。さらに計算化学解析を組み合わせることで、本酵素が鉄ではなくニッケルを利用してスルホンアミド構造を形成する詳細な酵素反応機構を提唱しました。

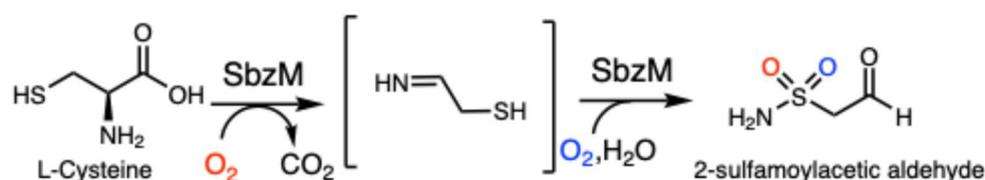


図 1 : SbzM が触媒する反応

本研究は、自然界における稀なスルホンアミド形成反応を分子レベルで初めて明らかにしたものであり、金属元素の違いが酵素反応の多様性を生み出すことを示す重要な知見です。将来的には、酵素を利用した環境低負荷型のスルホンアミド合成法の開発への展開が期待されます。

## 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

阿部 郁朗 教授

森 貴裕 准教授

マンチェスター大学

バイオテクノロジー研究所

Sam P. de Visser 教授

理化学研究所

環境資源科学研究センター

淡川孝義 チームリーダー

## 論文情報

雑誌名 : Nature Catalysis

題名 : Structure-function and mechanistic analyses of nickel-dependent sulfonamide synthase

著者名 : Yuhao Zhu, Takahiro Mori\*, Henrik P. H. Wong, Takayoshi Awakawa, Sam P. de Visser\*, Ikuro Abe\*

DOI: 10.1038/s41929-026-01493-z

URL: <https://www.nature.com/articles/s41929-026-01493-z>

## 研究助成

本研究は、科研費 (JP22H05123, JP23H00393, JP23K27332, JP25K02420, JP25H01417)、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬基盤推進研究事業 生物資源利活用研究分野 (JP21ak0101164) 国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO: JPNP20011)、科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業 (JPMJFR226I, JPMJFR2301)、公益財団法人 小林財団、公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団の支援により実施されました。

## 用語解説

(注1) スルホンアミド合成酵素

スルホンアミド合成酵素とは、硫黄原子を含むスルホンアミド基 ( $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ ) を有する化合物を、生体内で酵素反応により形成する酵素のことです。

(注2) X線結晶構造解析

物質の3次元構造を知る手法の1つです。酵素タンパクなどを結晶化し、散乱されたX線を観測することで、物質の中の電子の分布を知ることができます。

(注3) 安定同位体標識

安定同位体標識とは、放射線を出さない同位体を分子に組み込み、反応経路や物質の動きを安全に追跡する手法です。今回我々は酸素の安定同位体を利用しました。

(注4) 分光学的解析

分光学的解析とは、物質が光を吸収・放出する性質を利用して、その構造や状態、反応過程を調べる分析手法です。

(注5) 酸化還元サイクル

酸化還元サイクルとは、物質が電子を受け取る還元と電子を渡す酸化を繰り返すことで、エネルギーや化学反応を途切れさせずに進行させる仕組みです。

(注6) 官能基

官能基とは、分子中に含まれ、その物質の化学的性質や反応性を特徴づける特定の原子団のことです。

(注7) 活性部位

酵素が反応を行う場のことです。通常、タンパク質のアミノ酸残基で構成され、この部分に基質が結合することで化学反応が触媒されます。

(注8) 化学量論解析

化学量論解析とは、反応に関与する物質の量的関係を基に、反応式や生成比を定量的に評価する解析手法です。酸素の濃度を変えて反応を行い、反応に何当量の酸素分子が必要かを測定しました。

## 問合せ先

<研究内容について>

東京大学大学院薬学系研究科

教授 阿部 郁朗 (あべ いくろう)

Tel : 03-5841-4741 E-mail : abei@mol.f.u-tokyo.ac.jp

<機関窓口>

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp