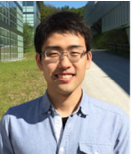


特化代謝産物生合成における生合成反応・物質生産制御機構の包括的理解と応用

	研究代表者	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授 森 貴裕（もり たかひろ） 研究者番号：60734564
	研究課題 情報	課題番号：25B301 研究期間：2025年度～2027年度 キーワード：天然物化学、生合成、酵素工学、メタボロン、タンパク質-タンパク質相互作用

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

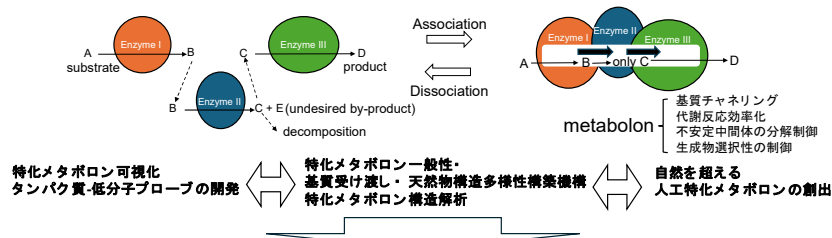
特化代謝産物の生合成研究は盛んに行われ、多様な生物種由来の特化代謝産物生合成経路や生合成を担う酵素の機能や構造、発現調節機構や発現組織などについては多くが解明されている。その一方で、酵素の細胞内局在や複数の生合成酵素間の相互作用を利用した生合成反応の制御機構については知見が限定的なのが現状である。

植物特化代謝産物生合成における生合成酵素間相互作用の解析に関しては、フラボノイドやリグナンなど、一部の植物分子生合成において研究が行われている。植物では、連続した代謝反応を担う複数の酵素が細胞内の局所に集積することで超分子酵素複合体を形成し、不安定中間体の分解制御や基質チャネリングによる生合成の効率化が行われることが提唱されている。特化代謝産物生合成における特化メタボロンは、一次代謝経路の自己凝集機構とは異なり、代謝反応効率化のみならず、酵素-酵素間相互作用により生合成反応における生成物選択性の制御にも関わることが判明しつつある。これまでに、このような多元的酵素間相互作用により形成するメタボロンの相互作用を原子レベルで解明した例はほぼなく、酵素間の相互作用様式や代謝効率化のための基質受け渡し機構の詳細、酵素反応制御の構造基盤は未解明のままである。また、微生物など植物以外の生物の特化代謝においては、特化メタボロンの存在が示唆される例は多いものの、実験的な証明や複合体の構造解析はほとんど行われておらず、自然における特化代謝効率化機構の一般性や相互作用様式の違いなどについては全く明らかとなっていない。

本領域では、天然特化代謝産物生合成における酵素群自己集合による生合成効率化、生合成反応制御機構を「特化メタボロン」と定義する。特化代謝産物生合成研究が進んだ現在においても未だ大きなブラックボックスに包まれている生合成制御機構の包括的な理解と利用に向けて、植物・微生物の特化メタボロンの構造機能を解析・比較し、自然における代謝効率化・基質受け渡し・天然物構造多様性構築機構とその進化を解明する。そしてその知見を基盤に自然を超える効率的物質生産系を確立する。

特化メタボロン

～特化代謝産物生合成に関わる生合成反応、物質生産制御機構～



領域目標

酵素間相互作用による生合成代謝効率化、生合成反応制御機構の解明
自然を超える効率的物質生産系の確立

図1 本領域のイメージ図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●研究領域の達成目標

本研究領域では、「自然における特化メタボロンの一般性、相違性の解明と酵素間相互作用による代謝効率化機構、生合成反応制御機構の解明とその利用」を目標とする。自然における自己集合による代謝効率化機構の重要性とこれまでの常識をアップデートする。これにより、「特化メタボロン」という、植物の天然物生合成分野以外で十分に認識されていなかったコンセプトを自然全体に広げた学問領域を開拓し、生物が用いる優れた機構を医薬生産など様々な産業応用へと展開するための礎とする。

A01（研究代表者：森 貴裕）微生物特化メタボロンの解明と酵素複合体構造解析

相互作用の存在が示唆されている微生物特化代謝産物生合成における新規特化メタボロンとその相互作用様式を解析する。① ケミカルバイオロジー的手法を利用した糸状菌由来 ポリケタイド化合物、テトラヒドロキサントン生合成酵素群の酵素-酵素間相互作用の解析、② X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡単粒子構造解析による超分子酵素複合体構造解析、基質チャネリング様式の解明を行う。

A02（研究代表者：和氣 駿之）：植物特化代謝産物に構造的多様性をもたらす特化メタボロン

陸上植物に普遍的な酵素間相互作用（PPI）を介したカルコン合成酵素（CHS）の生成物特異性あいまいさの矯正機構に着目し、特化代謝産物の構造多様性を生む進化基盤を維持しつつ代謝を効率化するメカニズムを解析する。① 進化的に保存されたPPI界面構造の特徴およびPPI消失に伴うCHSの機能分化機構を解明し、② 環境ストレスに応答した特化メタボロン構造変化に伴う基質チャネリング様式の変化を解析する。

A03（研究代表者：佐々木 栄太）：特化メタボロン検出蛍光プローブの開発

ローダミン類の分子内ねじれに基づく蛍光制御機構を利用し、① 分子内回転によって蛍光のoff/onを制御可能な独自の粘性感受性分子や、② タンパク質-小分子ハイブリッド型の局所密度感受性レシオ型蛍光プローブを開発し、これらを標的酵素の特定の部位にラベル化、あるいは融合タンパク質として発現することによって、酵素間相互作用に伴う局所的な立体障害や粘性変化を検出する手法を開発する。

A04（研究代表者：寺坂 尚紘）：天然を超えた効率的物質生産を可能にする人工特化メタボロンの創成

mRNAディスプレイやマイクロドロプレットソーティングなどの実験的進化学技術と、バーチャル進化アルゴリズムなどの計算的タンパク質工学技術を融合する。① ポリケタイド生合成に関与する酵素-酵素間相互作用のハイスループット進化、② メタボロンを安定化させる人工抗体の創出による人工特化メタボロンの創成、③ 人工非膜型オルガネラを用いた動的な特化メタボロン構築・進化を行う。

●研究領域の波及効果

自然にはさまざまなグループ（ポリケタイド、テルペノイド、アルカロイドなど）の共通する特化代謝産物が植物、微生物のみならず、昆虫や海洋生物にまで広く見出されている。このような共通化合物群生合成についての特化メタボロンを解析する領域へ広げることで、天然物生合成研究において未だほとんど着目されていない、より大規模で新しいコンセプトの特化代謝産物生合成に関する新興研究領域へとつながる。

さらに、目的の機能を有する人工酵素を創出する酵素工学研究と、効率的有用物質生産系を構築する合成生物学を橋渡しするものである。酵素デザインによる人工酵素群に自己集合機能を付与することで、局在・酵素-酵素間相互作用の両方を考慮した、合目的な物質生産プラットフォームを確立する応用的研究領域の創成につながることを期待される。これにより、従来では供給量の不足から取りこぼされてきた生物活性物質の有効活用が可能となり、天然物化学・植物化学・微生物学分野に多大な影響を与えることはもちろん、創薬分野への貢献も期待できる。