

2025年7月18日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

β-ラク톤の新たな生合成機構を解明 新たな創薬リードの探索に期待

【発表のポイント】

- 医薬品の活性部位として重要なβ-ラクトン環が糸状菌の生体内で作られる新たな仕組みを明らかにしました。
- 高還元型ポリケチド合成酵素の触媒ドメインに隠された新たな機能を発見した革新的な成果です。

【概要】

β-ラク톤は様々な医薬品に含まれる重要な化学構造です。歪んだ4員環構造をもつため反応性が高く、この部分が標的分子（タンパク質など）と反応することで様々な薬効を示します。糸状菌が作るヒメグルシンはβ-ラク톤を含む天然有機化合物（天然物）の一種であり、薬剤耐性菌の薬剤耐性を克服できる併用薬としての利用が期待されています。本化合物の作用にもβ-ラクトンが重要ですが、この構造が糸状菌の細胞内でどのように作られるかはわかっていませんでした。

東北大学大学院薬学研究科の浅井禎吾教授の研究グループは、高還元型ポリケチド合成酵素^(注1)に着目したゲノムマイニング^(注2)により、ヒメグルシンの生合成遺伝子^(注3)を見出しました。研究グループは、ヒメグルシンの生合成機構を詳細に調べることで、高還元型ポリケチド合成酵素のKSドメインが、炭素鎖の伸長という本来の機能に加えて、β-ラク톤の構築を担うことを明らかにしました。高還元型ポリケチド合成酵素の触媒制御機構は非常に複雑であり、世界中で盛んに研究が進められていますが、未だにその全容は明らかにされていません。本研究は高還元型ポリケチド合成酵素の触媒ドメインの新たな機能を発見した革新的な成果であり、新たなβ-ラクトン含有天然物の探索や創製につながるものです。

本成果は2025年7月10日付で科学誌 Journal of the American Chemical Society にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

歪んだ4員環構造であるβ-ラク톤は反応性が高く、様々な医薬品を始めとする様々な活性分子に含まれる重要な化学構造です。植物や微生物が作り出す天然有機化合物(天然物)にもβ-ラク톤を含む化合物は多数知られており、膠芽腫の治療薬として第三相試験が進められているサリノスポラミドAを始めとして、医薬品やそのシーズとして期待されています。糸状菌から単離されたヒメグルシンもβ-ラク톤を含む天然物の一種であり(図1)、本化合物がもつβ-ラク톤がステロール合成の初発酵素であるHMG-CoA合成酵素と反応してその機能を阻害することから、脂質異常症の治療薬リードとして期待されています。また、最近では薬剤耐性菌に対する効果から抗菌薬としての利用も検討されている重要な天然物です。ヒメグルシンの生合成遺伝子はこれまでも知られていましたが、本化合物がもつβ-ラク톤がどのように生合成されるのかという点については、明らかにされておりませんでした。

今回の取り組み

浅井禎吾教授の研究グループは、糸状菌の高還元型ポリケチド合成酵素のゲノムマイニングを行い、*Nigrospora* sp. TCN-5のゲノム上に高還元型ポリケチド合成酵素遺伝子を含む新たな生合成遺伝子クラスターを見出しました(図2)。遺伝子クラスターに含まれる生合成遺伝子を麹菌で異種発現^(注4)することで、見出した遺伝子群がヒメグルシンの生合成に関わることを明らかにしました。また、各酵素遺伝子の解析から、ポリケチド合成酵素NghhAが化合物1を合成した後、酸化酵素の一種であるシトクロムP450・NghhCがこの化合物を酸化することでヒメグルシンが作られることを示しました(図2)。

ヒメグルシンの生合成遺伝子クラスターには、既存のβ-ラク톤生合成遺伝子と類似する遺伝子が見出されておらず、既存の経路とは異なる生合成機構が示唆されました。ここで、ポリケチド合成酵素であるNghhAのみで化合物1が作られたことから、研究グループはNghhAの触媒ドメインに着目して解析を進め、KSドメインがβ-ラク톤構造を構築することを明らかにしました(図2)。ポリケチド合成酵素の反応において、KSドメインは炭素鎖の伸長反応を担います。本研究によって、NghhAのKSドメインが通常の炭素鎖伸長反応に加えて、β-ラク톤化反応を触媒することを初めて明らかにしました。

今後の展開

本研究では、ヒメグルシンの生合成において高還元型ポリケチド合成酵素NghhAのKSドメインがβ-ラク톤化を触媒することを示しました。これはこれまでに知られているβ-ラク톤構築機構のいずれとも異なる前例のない生合成経路でした。今後、β-ラク톤化活性を有するKSドメインの特徴をより詳細

に明らかにすることができれば、それを指標として β -ラクトンをもつ天然物を探索し、創薬リードとして活用できるようになると期待されます。また、高還元型ポリケチド合成酵素の反応においては複数の触媒ドメインが複雑に協働することで天然物の骨格が作られますが、生成物の炭素鎖長や酸化度の制御機構の全容は明らかにされておりません。KSドメインによる生成物のリリースは、高還元型ポリケチド合成酵素が生成物を規定する新たな機構であり、触媒機構の理解にも貢献するものです。

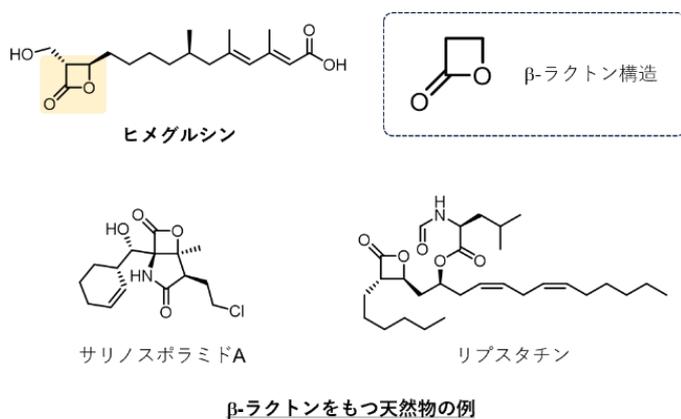
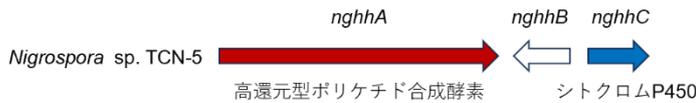


図 1. ヒメグルシンと β -ラクトンをもつ天然物の化学構造

ヒメグルシンの生合成遺伝子クラスター



ヒメグルシンの生合成経路

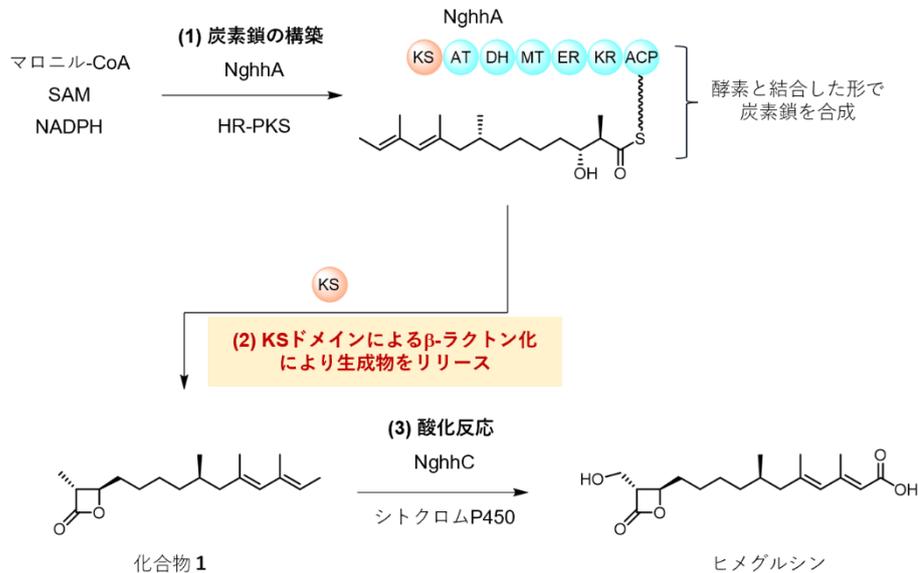


図 2. ヒメグルシンの生合成遺伝子クラスターと生合成経路

【謝辞】

本研究は、文部科学省研究費補助金 (JP22H02775, JP23H04538)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) (JP24am121038, JP24ama121040)、革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) (JP22gm1610007)、JST 次世代挑戦的研究プログラム (JPMJSP2114) の助成を受けたものです。また、本研究は、革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) の一環として行われました。

【用語説明】

注1. 高還元型ポリケチド合成酵素：脂肪酸合成酵素に類似した酵素で KS (ケト基合成酵素)、AT (アシル基転移酵素)、DH (脱水酵素)、MT (メチル基転移酵素)、ER (エノイル還元酵素)、KR (ケト基還元酵素)、ACP (アシル運搬タンパク質) という複数の触媒ドメインで構成されている。これらのドメインを繰り返し反応に利用することで、酢酸単位の縮合と還元を触媒し、炭素鎖を合成する。KS ドメインは通常、Claisen 型の縮合反応によ

り炭素鎖を伸長する機能をもつ。

注2. ゲノムマイニング：生合成研究の情報をもとに、目的の生合成遺伝子をデータベースなどの遺伝子情報から探索する方法。生合成研究の飛躍的な発展により、遺伝子情報から生産される化合物の特徴がある程度予想できるようになった。一方で、未開拓な生合成遺伝子が豊富に存在することも明らかとなり、新規天然物の生合成に関連した遺伝子が数多くゲノム上に隠されていることもわかってきた。

注3. 生合成遺伝子：天然物は生体内で一次代謝物を原料として、連続的な酵素反応により生合成される。それら多段階の酵素反応による変換経路を生合成経路と呼ぶ。全ての天然物に固有の生合成経路があり、その情報は生物遺伝子としてゲノム上にコードされている。

注4. 異種発現：遺伝子機能を解析する手段の一つ。糸状菌の遺伝子機能を調べるホストとして *Aspergillus oryzae* (麹菌) が良く用いられている。導入した外来遺伝子がホスト内で発現し、それによって生じたタンパク質の機能を、表現型を通じて解析する手法。天然物生合成経路に関わる遺伝子を異種発現することで、生合成経路を再構築することができ、導入した遺伝子にコードされる生合成経路で作られる天然物を生産することができる。遺伝子情報を天然物へと変換できる強力なツールとしても利用されている。

【論文情報】

タイトル：Ketosynthase Domain Catalyzes β -Lactonization in the Biosynthesis of an HMG-CoA Synthase Inhibitor Hymeglusin

著者：Mizuki Hirokawa, *Taro Ozaki, Kento Tsukada, Akihiro Sugawara, Yohei Morishita, and *Teigo Asai

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 教授 浅井 禎吾、准教授 尾崎太郎

掲載誌：Journal of the American Chemical Society

DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.5c07060>

URL: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.5c07060>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 浅井 禎吾

TEL : 022-795-6822

Email : teigo.asai.c8@tohoku.ac.jp

東北大学大学院薬学研究科

准教授 尾崎 太郎

TEL : 022-795-6824

Email : taro.ozaki.d3@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL : 022-795-6801

Email : ph-som@grp.tohoku.ac.jp