

2025年12月4日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

ビニグロールの生合成に関与する 新しいタイプのテルペン環化酵素の機能を解明 —実験と理論の協奏により詳細な反応機構を提唱—

【発表のポイント】

- 抗がん剤の元（シード）などとして期待される天然有機化合物、ビニグロールの生合成機構を明らかにしました。
- 新たなタイプのテルペン環化酵素^(注1)がビニグロールの骨格を作る仕組みを、実験科学と計算科学の協奏によって詳細に明らかにしました。

【概要】

ビニグロールはジテルペン^(注2)と呼ばれる化合物群の一種で、抗腫瘍活性や血小板の凝集抑制など様々な生物活性を示すことから、創薬のシードとして期待されています。また、ビニグロールがもつ化学構造には他の天然有機化合物には見られない特徴があることから注目されてきました。これまでにビニグロールの有機合成が多くの研究グループによって検討されてきましたが、本化合物が生体内で作られる仕組みについてはほとんど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、ビニグロールを生産する糸状菌のゲノム配列から、ビニグロールの生合成に必要な3種の遺伝子を見出し、それらの機能を詳細に解析することで、ビニグロールの炭素骨格を構築するテルペン環化酵素 VigB の機能を明らかにしました。VigB は、これまでに知られるテルペン合成酵素とは異なる構造をもつ新しいタイプのテルペン合成酵素だと考えられます。研究グループは、東京大学のグループと共同で本酵素によってビニグロールの炭素骨格が作られる仕組みについて計算科学の手法を用いて解析を進め、計算科学により提案された反応経路を実験科学により検証することで、複雑な反応経路の全容を明らかにしました。これにより、ビニグロールの炭素骨格が、様々なジテルペンの骨格に変換可能なユニークな特性をもつことがわかりました。

本研究成果は、合成生物学によるビニグロールの供給や新規ジテルペンの創出につながるものです。

本成果は2025年11月27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

テルペノイドとは、炭素数 5 のイソプレンを基本単位として作られる天然有機化合物 (天然物) の総称で、天然物の中で最大のグループを占める化合物群です。そのなかでも炭素数 20 のジテルペンには、抗がん剤として利用されるパクリタキセルを始めとして有用な化合物が多く知られています。本研究が対象とするビニグロールもジテルペン的一种であり、血小板の凝集抑制など優れた生物活性を示すことから創薬等のリードとして期待されています (図 1)。その化学構造も他に例のない特徴的なものであり、これまでに多くの合成化学研究がおこなわれてきましたが、生体内で本化合物が作られる仕組みについてはほとんどわかっておりませんでした。そのため、合成生物学を利用した化合物の供給や、ゲノムマイニング^(注3)による関連化合物の探索などが進んでいない状況でした。

今回の取り組み

研究グループは、ビニグロールを生産する糸状菌のゲノム配列を解析し、本化合物をつくるために必要な 3 種の遺伝子を同定しました。同定した遺伝子を麹菌で異種発現^(注4)することで、3 種の遺伝子 (*vigA*, *vigB*, *vigC*) がそれぞれ前駆体となるゲラニルゲラニルニリン酸 (GGPP) の合成、GGPP の環化、酸化を担うことを明らかにし、麹菌を宿主とするビニグロールの生産系を確立しました (図 1)。

GGPP の環化を担うテルペン環化酵素 *VigB* は、これまでに知られているテルペン合成酵素とはアミノ酸配列の類似性を示さない新しいタイプの酵素です。研究グループは、AlphaFold を利用して構築した本酵素のモデル構造を解析することで、本酵素の活性部位と触媒残基を同定しました (図 2)。注目すべきことに、疎水性の活性ポケットのサイズを小さくするような変異を導入すると、*VigB* の反応特性が大きく変化し、新たなジテルペン化合物 **1** を主生成物として与えることがわかりました。本化合物はこれまでに例のない化学構造をもつジテルペン化合物であり、分子科学研究所、東京大学、北海道大学のグループとの共同研究により、その化学構造を決定しました。この結果から、*VigB* のエンジニアリングによりユニークな化学構造のジテルペンを創製可能であることが示されました。

さらに、東京大学のグループと共同で計算科学の手法による GGPP の環化反応の解析を進め、鎖状の基質が複雑な炭素骨格へと変換される多段階の反応過程の全容を明らかにしました。大阪公立大学や東京大学のグループとの共同研究により環化経路の実験的な検証を進めたところ、計算により提案された反応経路は、実験により観測された結果とすべて矛盾なく一致するものであることもわかりました。また、*VigB* の反応の際に見られる副生物や新規ジテルペン **1**

の生成経路を説明することも可能となりました（図2）。

今後の展開

本研究では、創薬リードとして期待されるビニグロールの生合成機構を詳細に明らかにし、合成生物学による本化合物の供給を可能にしました。ビニグロールの骨格を与える環化経路は、本来の生成物以外に、異なるタイプの骨格を与える経路へも分岐しうる多能性を備えています。今回、このユニークな反応特性を実験と理論の両面から明らかにしたことで、さらに異なる生成物を与える経路を開拓することも可能になるかもしれません。また、既存の酵素とはアミノ酸配列が異なる新たなタイプのテルペン合成酵素を指標としてゲノムマイニングを行うことで、さらに新たなテルペン合成酵素やそれにより作られるジテルペン化合物の発見も期待されます。

ビニグロールの生合成遺伝子クラスター



ビニグロールの生合成経路

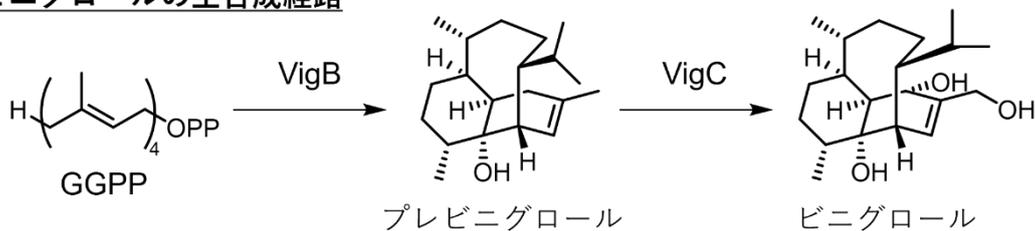
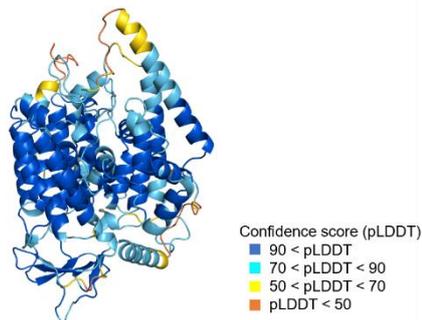


図1. ビニグロールの生合成遺伝子と生合成経路

新しいタイプのテルペン環化酵素VigB



AlphaFoldによる構造モデル

- 既知のテルペン環化酵素とは異なる立体構造
- 構造モデルの解析で反応部位を同定
- 理論と実験の協奏で反応経路の全容を解明

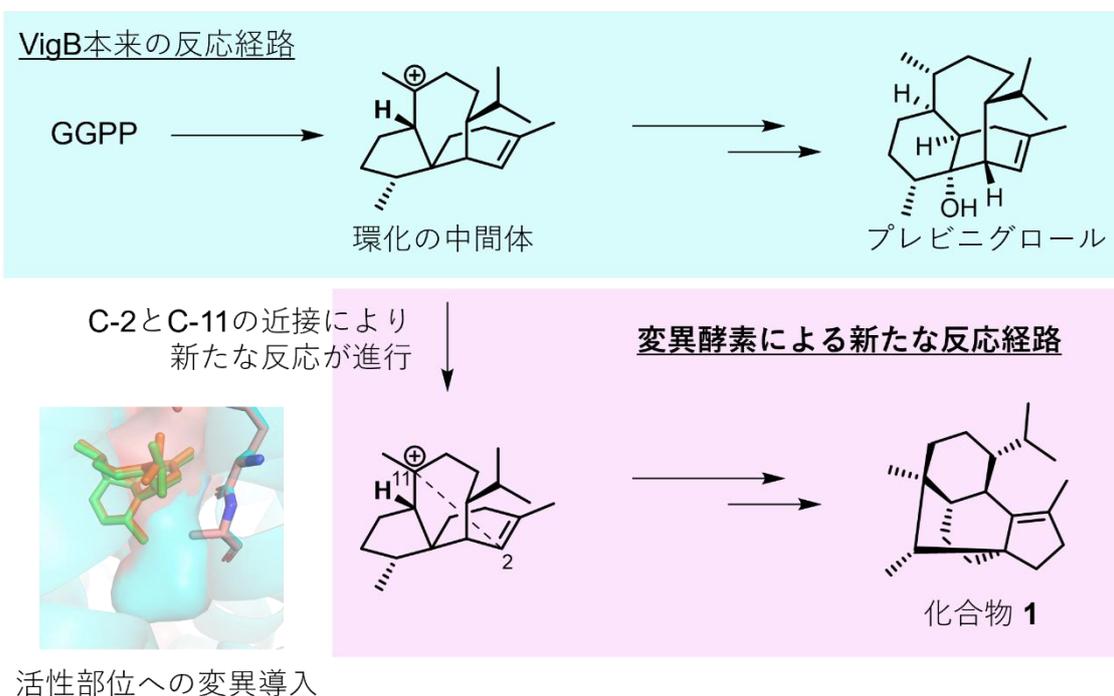


図 2. VigB のモデル構造と反応経路の概略、変異酵素による新たな経路の開拓

【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 ALCA-Next 先端的カーボンニュートラル技術開発 (JPMJAN23D4)、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. テルペン環化酵素：鎖状のゲラニルゲラニルニリン酸などの化合物を環化することで、テルペノイドの炭素骨格をつくる酵素の総称。多段階の環化反応により複雑な環状構造を一挙につくることができるため、様々なテルペン環化酵素の機能解析が盛んに進められている。
- 注2. ジテルペン：炭素数5のイソプレンを基本単位として作られるテルペノイドのうち、炭素数20（4つのイソプレンに相当する）の化合物の総称。パクリタキセルの他にも有用な化合物が多く知られている。
- 注3. 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。VigBのように既知の酵素とは類似性を示さない酵素を指標にすることで、新たな酵素や化合物の探索が可能になる。
- 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：Vinigrol tricyclic scaffold biosynthesis employs an atypical terpene cyclase and a multipotent cyclization cascade

著者：Kento Tsukada, Fumito Sato, Taro Matsuyama, Ryo Matsuda, Taro Ozaki, Yohei Morishita, Sho Furumura, Yuto Homma, Hikaru Sekiya, Akihiro Sugawara, Masataka Kubota, Takaaki Mitsuhashi, Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada, Ryuhei Nagata, Tomohisa Kuzuyama, Tohru Taniguchi, Makoto Fujita, Masanobu Uchiyama 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、東京大学大学院薬学系研究科 教授 内山真伸

掲載誌：Journal of the American Chemical Society

DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.5c14400>

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5c14400>

【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

（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