

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月12日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]
東京大学・大学院薬学系研究科
[職・氏名]
教授・阿部 郁朗
[課題番号]
JPJSBP 120219905

1. 事業名 相手国: チェコ (振興会対応機関: OP) との 共同研究

2. 研究課題名

(和文) 酵素の構造機能相関の解明を基盤とする薬用天然物の生合成工学

(英文) Engineered biosynthesis of medicinal natural products based on the elucidation of structure-function relationship of enzymes

3. 共同研究実施期間 令和3年4月1日 ~ 令和5年3月31日 (2年0ヶ月)【延長前】 年 月 日 ~ 年 月 日 (年 ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Institute of Microbiology, The Czech Academy of Sciences,
Head of Laboratory, JANATA Jiri

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,800,000-	円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000-	円
	2年度目執行経費	1,900,000-	円
	3年度目執行経費	-	円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	10名
相手国側参加者等	10名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目			()
2年度目	3		()
3年度目			()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。
受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本研究交流では、チェコ科学アカデミー Jiří Janata 博士グループとの共同研究により、**酵素の構造機能相関の解明を基盤とする薬用天然物の生合成工学**を目的とする共同研究に取り組んだ。Janata 博士は、放線菌由来リンコサミド系抗菌物質とジアゼピン系抗ガン物質のユニークな生合成系を同定し、その生合成系の再設計により、強力な生理活性を示す非天然型化合物の創出に成功 (*Nat Comm* 2018, *ACS Chem Biol* 2017, *Chem Sci* 2017, 2016)、さらにこの創出技術を展開すべく、チェコの極限ストレス土壌由来の放線菌から、特徴的な構造を有する化合物を同定し、その生合成系を解明するプロジェクトを立ち上げている。一方、東京大学の研究代表者らの研究室では、遺伝子の設計図をもとに生合成システムを改変、また、生合成酵素の立体構造情報に基づき触媒機能を改変し、微生物を生産工場とした新規有用物質生産系の構築に成功している (*Nature* 2022, 2021, *Nat Cat* 2020, *Nat Chem Biol* 2019, 2017, *Nat Comm* 2020, 2019, 2018, 2017, *JACS* 2018, 2016, *PNAS* 2019 など)。

本研究では、2016 年日本チェコ二国間事業ワークショップでの討議を踏まえ、これら抗生物質の生合成において、その構造多様性と生物活性に重要な役割を演ずる二次代謝酵素を取り上げた。特にリンコサミドの生合成経路には新奇アミド合成酵素など他に例を見ないユニークなものが多く、その反応機構の解明が待たれていた。今回、新奇アミド合成酵素 CcbD/LmbD と、新奇PLP依存性酵素 CcbF/LmbF について、X 線結晶構造解析により、酵素反応の立体構造基盤の解明と酵素の合理的機能改変に成功した。これら研究成果をとりまとめ、論文公表した。CcbD については既にほぼ実験が完了し、共著論文が *Nature Catalysis* 誌にアクセプトされた。CcbF/LmbF の成果については、現在論文を投稿準備中である。

交流実績としては、コロナ感染症の拡大がようやく落ち着いた 2022 年 6 月 (2022/6/2-6/9)、日本側研究者2名(研究代表者の阿部郁朗と森貴裕)が、チェコ・微生物学研究所(プラハ)を訪問し、進捗状況の報告、今後の研究の取り組みについて打合せを行った。また、獲得化合物の生理活性を評価するため、日本大学院生1名(櫻田洸介)をチェコ・微生物学研究所に短期滞在させ、基礎技術を習得させた(2022/12/1-2023/2/9)。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

酵素触媒機能の合理的改変はきわめて困難とされており世界的にも成功例は多くない。本研究で取り組む最先端技術基盤の確立は、人類が全く新しい機能性分子創生技術を手にする将来へ向けた礎となる。生物合成システムの物質生産への合理的な応用が可能になれば、地球環境負荷の低減や自然資源の効率的利用に資することができるばかりでなく、合成化学あるいは工学的な物質生産の研究領域の進展に大きな貢献をもたらすことが期待される。また、新奇な反応を触媒する酵素(生体触媒)の立体構造基盤の解明は、有機化学的にもきわめて興味深く、新たな触媒概念の確立などにも道を拓き、学術的にも意義がある。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

チェコ科学アカデミー微生物学研究所 Janata 博士は、ユニークな構造を有する化合物の生合成機構を

解明し、非天然型物質の創製に取り組んでいる。さらに新規構造を含む化合物を獲得するため、放線菌コレクションを構築し、潜在的物質生産能をもつ放線菌を見出している。本共同研究により、日本側研究者が得意とする生合成酵素の構造機能解析と機能改変技術が、チェコ側の研究を大きく進展させ、有用化合物の新たな発見に繋がった。一方、有機化学を基盤とした酵素反応機構の解明に顕著な業績がある Janata 博士との共同研究は、双方にとって、互いに相補するものであり、今後のさらなる研究の進展に不可欠であった。

以上に加えて、数多くの薬剤耐性病原菌を保有する BIOCEV（バイオ工学／医薬品研究所）が本研究に参画した。本研究所は、EU とチェコの共同出資により設立された EU 圏最先端の研究施設であり、抗薬剤耐性病原菌薬を製薬会社やバイオベンチャーなどと開発中である。本研究により、日本・チェコ研究者の世界トップレベルな研究を基盤にして、薬剤開発の新たな研究領域の創造に道を開いた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

本研究で取り組んだ技術基盤の確立は、人類が全く新しい機能性分子創生技術を手にする将来へ向けた礎となる。この天然模倣型生物合成システムの物質生産への応用が可能になれば、地球環境負荷の低減や自然資源の効率的利用に資することができるばかりでなく、合成化学あるいは工学的な物質生産の研究領域の進展に大きな貢献をもたらすことが期待される。合理的な生合成の再設計に基づく物質生産は、従来の有機合成化学によるプロセスに比べて、クリーンかつ経済的な新しい技術基盤として期待できることから、社会的にも意義があり、医薬品のみならず、エネルギー、新規素材の生産技術の革新に直結する。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

日本側参加者の森貴裕、櫻田洸介は、チェコ・微生物学研究所(プラハ)に滞在し、最新の研究設備、生物活性測定について見識を得た。また、研究室の若手スタッフやポスドク、大学院学生にとって、チェコ科学アカデミー Janata 博士の研究グループとの共同研究は、世界の第一線を主導する研究機関との連携、そこで活躍するポスドク達との切磋琢磨の機会となり、国際的な視野を身につけた研究者に成長する上で、重要な機会となった。この交流を通じて、双方の研究レベルの向上を図ると共に、人的ネットワークの形成を促進し、新たな研究交流を開始する機会を提供した。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

有機化学を基盤とした酵素反応機構の解明に顕著な業績がある Janata 博士との共同研究は、日本側研究者のさらなる研究の進展に不可欠なものであり、結晶構造解析に成功したことにより、酵素反応の立体構造基盤を明らかにするとともに、酵素触媒機能の改変に成功した。今後、所望の生合成システムを再構築することにより、天然物を凌ぐ新規有用物質の大量安定供給の実現が期待される。また、酵素の反応機構の解明と結晶構造に基づく合理的な酵素触媒機能の拡張により、合成生物学と物質生産の可能性を大きく広げたことになり、インパクトは大きい。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

森貴裕:文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞 (2023/4/7)