

## 二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月5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]

東北大学・生命科学研究科

[職・氏名]

教授 田中 良和

[課題番号]

JPJSBP 120223501

1. 事業名 相手国: ドイツ (振興会対応機関: DAAD) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) サフラマイシン骨格の生合成機構に関する構造生物学研究

(英文) Structural insights into saframycin biosynthesis mechanism

3. 共同研究実施期間 2022年4月1日 ～2024年3月31日 (共同研究: 2年0ヶ月 / セミナー:    日間)【延長前】 2022年4月1日 ～2024年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

University of Muenster ・ Professor ・ Christos Gatsogiannis

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 |          | 3,900,000 円  |
| 内訳              | 1年度目執行経費 | 1,900,000- 円 |
|                 | 2年度目執行経費 | 2,000,000- 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  | 16 名 |
| 相手国側参加者等 | 5 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 | 6   |     | 3(0) |
| 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)

本研究では、クライオ電顕単粒子解析で顕著な成果を上げてきた気鋭の研究者 Gatsogiannis 教授(ミュンスター大学)との国際連携により、サフラマイシン類生合成酵素群の立体構造解析を行い、その詳細な反応機構を理解することを目指した。

二年間の共同研究を通し、複数のサフラマイシン類生合成酵素の高分解能構造を決定することに成功した。明らかになった構造では、反応中間体アナログ分子が可視化でき、これにより、詳細な反応機構を理解することができた。

### (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)

本研究交流により、これまで中程度の分解能でしか構造決定できなかったサフラマイシン類生合成酵素の立体構造を、2 Å 台の分解能で決定することができた。明らかになった構造からは、パートナータンパク質との複合体を形成させることで、全体構造が安定化する上、クライオ電顕単粒子解析の際の優先配向の問題を解決することができることがわかり、この知見により、複数の類縁酵素の高分解能構造を決定することができた。さらには、反応中間体アナログの構造も原子分解能で決定することができ、反応機構の詳細を明らかにすることができた。

### (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)

2023 年 3 月下旬から 4 月上旬に相手国グループからは 3 名が来日し、タンパク質のアフィニティー精製、ネガティブ染色およびクライオ電顕のトレーニングを実施した。特にタンパク質精製とネガティブ染色法による電顕観察は、ミュンスター大学では実施できない実験を日本で実施することができ、先方の若手研究者たちの研究が大きく発展した。

2023 年 5 月に、日本国グループから、令和 4 年度より延期となっていたキックオフミーティングのため 2 名、データ収集および構造解析のため 4 名がミュンスター大学を訪問し、高性能のクライオ電顕を用いて、大規模データの取得に成功した。ドメイン間に大きなフレキシビリティのある複数のタンパク質の高分解能構造を明らかにすることができた。

### (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)

本研究により立体構造が明らかになった酵素は、抗腫瘍活性を有する分子を生合成する酵素である。明らかになった原子分解能の立体構造と反応機構に基づき、活性部位を合理設計することで、今後、抗腫瘍活性のさまざまな誘導体を酵素と化学反応を組み合わせた方法(化学-酵素ハイブリッド迅速合成法)により作出することができようになると期待する。これらの誘導体の中に、既知の化合物よりも高活性な分子が得られれば、がん治療領域に大きく貢献できる。

### (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)

2023 年 3 月下旬から 4 月上旬に、ドイツからは 2 名の大学院生が来日し、タンパク質精製とネガティブ染色電顕、日本電子社製のクライオ電顕を用いた実験を実施した。アフィニティー精製により高純度に精製することに成功し、また、ネガティブ染色で粒子を観察する手法を習得することができた。特に生化学実験について、新たな技法を習得することができた。

日本からは、期間を通して教員 1 名、留学経験のない 4 名の大学院生と 1 名の若手教員がドイツに滞在し、

研究を行なった。最先端の電頭を用いた解析により、ブレイクスルーを得ることができた。ドイツでの実験が起点となり、複数のタンパク質複合体にて高分解能の構造を決定することができ、若手研究者の育成を達成できた。

(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)

本研究では、多段階の反応を触媒するサフラマイシン合成酵素複合体の反応中間体の 1 つの状態の構造を、高分解能で決定することができた。今後、他の状態で反応が停止するアナログを作製し、それらを結合させた状態で構造決定することで、複雑な多段階反応を活写できると期待する。サフラマイシン類は高い抗腫瘍活性を有する化合物であることから、詳細な反応機構の解明により、さまざまな誘導体化合物の合成法開発の道が開拓できる可能性がある。

(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)

該当なし