

2025 年 8 月 4 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

**ゲノムマイニングにより
新たなピラノピロール型天然物を発見**
マイクロ電子回折装置を利用して、複雑な化学構造を精密に決定

【発表のポイント】

- ゲノムマイニング^(注 1)という手法により、天然にはまれなピラノピロール型骨格を有する新たな天然物 olumilide を発見しました。
- マイクロ電子回折装置 (microED) を利用して、天然物の微細結晶試料から化学構造を精密に決定しました。
- 今回発見した新規化合物をもとにした活性化合物の探索や創薬研究が可能になることが期待されます。

【概要】

近年、遺伝子配列の情報に基づいて天然物の生合成に関わる遺伝子を探すゲノムマイニングと異種発現^(注 2)を基盤とする合成生物学^(注 3)の手法が確立され、遺伝子資源を材料とした天然物探索研究が盛んに進められています。

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、ポリケチド合成酵素-非リボソームペプチド合成酵素 (PKS-NRPS) ハイブリッド^(注 4)に着目したゲノムマイニングを実施しました。その結果、新規化合物 olumilide を発見し、日本電子株式会社及びリガク・ホールディングス株式会社により共同開発されたマイクロ電子回折装置 (microED) である XtaLAB Synergy-ED を利用することで、その化学構造を精密に決定しました。これにより、本化合物群がこれまでに例のない新規構造を有することを明らかにしました。また、本化合物群について感染症治療薬シーズの探索を指向した広範囲にわたる生物活性評価を実施しました。本研究は、東北大学、北海道大学、リガク・ホールディングス株式会社、日本電子株式会社、国立感染症研究所、長崎大学、山形大学および豪州 Griffith 大学による共同研究の成果です。

本成果は 2025 年 7 月 25 日付で科学誌 Organic Letters にオンライン掲載されました。

※カテゴリは広報室に一任してください。

研究

【詳細な説明】

研究の背景

植物や微生物が作り出す天然有機化合物 (天然物) は、様々な医薬品の開発に貢献してきた重要な医薬資源です。また、色素、香料や染料をはじめとするさまざまな産業にも応用されています。これら天然物は化学合成により作られる有機化合物とは一線を画す複雑で独創的な化学構造をもち、多様性にも富んでいます。これまで新たな天然物の探索は、化合物が示す薬理活性や化合物の物性に基づいて行われてきました。近年、天然物を取り巻くさまざまな研究分野で技術革新が起こり、ゲノムマイニングと異種発現を基盤とする合成生物学的手法により、新規化学構造を有する天然物を遺伝子資源から合理的かつ効率的に探索できるようになってきました。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、ゲノムマイニングと合成生物学を融合した「ポストゲノム型天然物探索」に取り組んでいます。

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 PKS-NRPS ハイブリッドに着目したゲノムマイニングを行い、*Neopestalotiopsis* 属菌のゲノム上に新たな生合成遺伝子クラスター^(注5)を見出しました。見出した遺伝子群を麹菌で異種発現することで、新規天然物 olumilide 類の生合成に関わることを明らかにしました。単離した olumilide 類は珍しいピラノピロール構造をもっていました。さらに、PKS により合成される炭素鎖の構造や NRPS により取り込まれるアミノ酸の種類が既知のピラノピロール天然物とは異なるユニークな化学構造であることがわかりました (図 1)。また、各酵素遺伝子の解析から、PKS-NRPS ハイブリッド NoppA と還元酵素 NoppB が前駆体となる preolumilide を合成した後、4 種の修飾酵素が preolumilide を変換することで最終産物 olumilide A が生合成されることを示しました (図 2)。

通常、有機化合物の構造決定には質量分析や核磁気共鳴法が利用されますが、olumilide の化学構造にはこれらの手法では決定が難しい複数の不斉炭素原子が含まれていました。このような場合、X 線結晶構造解析が立体構造の決定法として有効ですが、複雑な化学構造を有する天然物の多くは、解析に必要な大きさの結晶を得ることが難しく、適用できない場合もありました。特に、鎖状構造中の立体化学の決定は高難度な課題です。マイクロ電子回折装置 (microED) はサブミクロンの微細な結晶から精密に化学構造を決定することができる手法であり、近年天然物化学の分野でも高難度の化学構造決定に威力を発揮しています。研究グループは、日本電子株式会社及びリガク・ホールディングス株式会社により共同開発されたマイクロ電子回折装置 (microED) である XtaLAB Synergy-ED を利用することで、立体配置を含めて olumilide 類の化学構造を精密に決定しました (図 3)。これと、計算科学による解析を組み合わせることで絶対立体配置の決定にも成功しました。

今後の展開

本研究では、PKS-NRPS ハイブリッドに着目したゲノムマイニングにより、新規化合物 olumilide 類を発見することができました。今回、研究グループは microED や計算科学を駆使して olumilide 類の化学構造を精密に決定しており、単離した化合物の構造をもとに新たな類縁体を設計・創製することも可能になるかもしれません。また、生物活性試験により単離した化合物の一つが細胞毒性を示すことも見出しています。本研究で構築した異種発現系は保存や継代が可能であり、ストックを培養するのみで繰り返し化合物を供給することが可能です。今後、より広範に活性試験を実施することで、olumilide 類をもとにした活性化合物の探索や創薬研究が可能になることが期待されます。

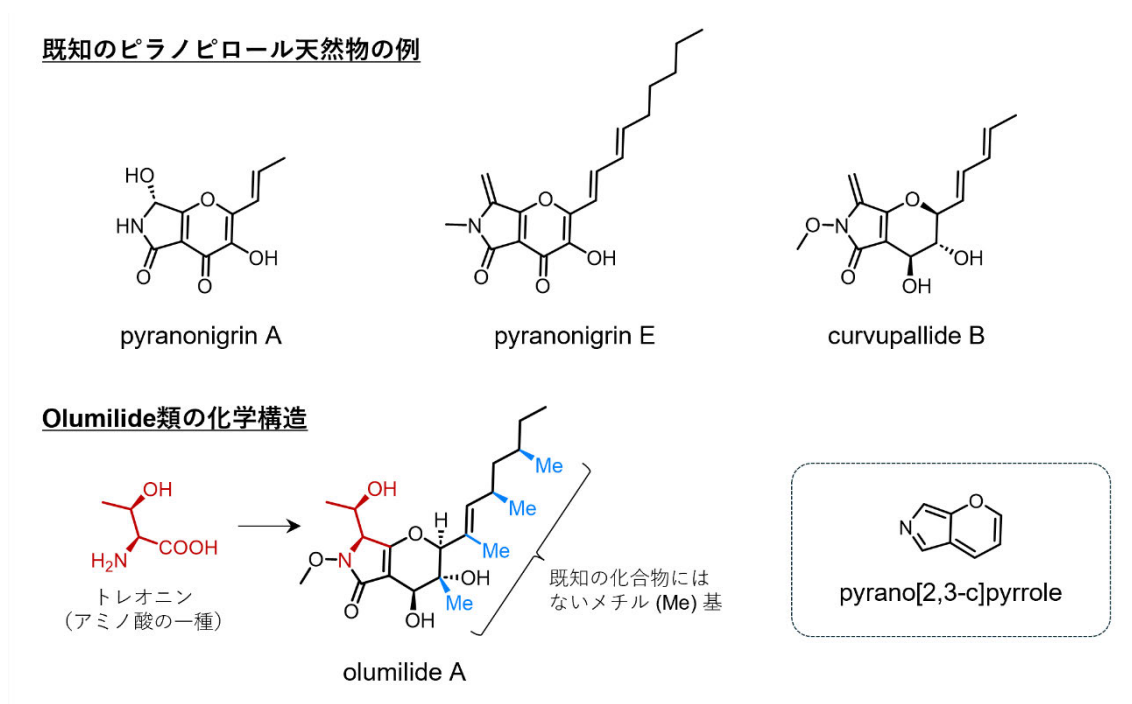


図 1. ピラノピロール型天然物の化学構造

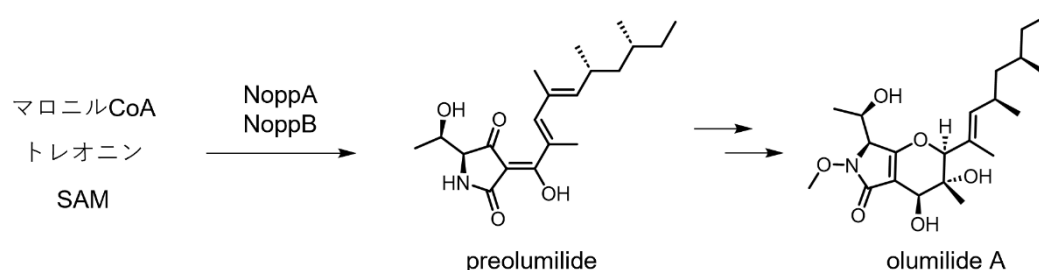


図 2. Olumilide A 生合成経路の概要

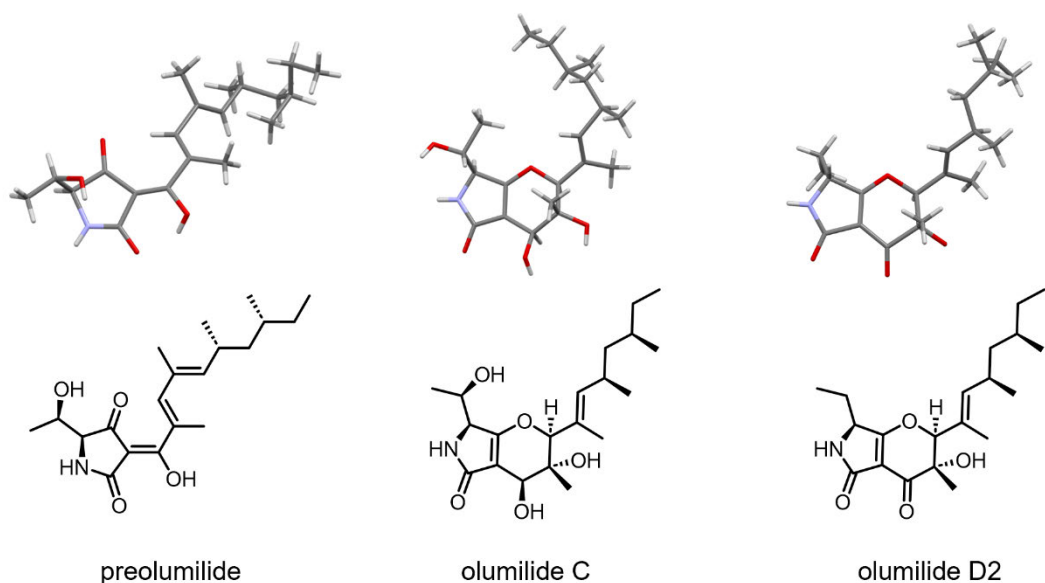


図 3. マイクロ電子回折装置を利用して決定した化学構造

【謝辞】

本研究は、文部科学省研究費補助金 (JP22H02775)、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) の助成を受けたものです。「本論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access となっています。

【用語説明】

- 注1. 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2. 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。

- 注3. 合成生物学：目的の機能を有する生物を設計し構築する学問領域。天然物の領域では、生合成遺伝子を導入することで目的の天然物の生産能力を有する微生物や植物を作り出す目的で実施される。遺伝子情報を天然物へと変換する強力な手法である合成生物学的手法は、天然物の複雑な化学構造に起因する安定供給や構造展開の難しさなど、天然物を利活用する際のボトルネックを解消し、天然物をもとにする創薬を可能にする学術領域として期待されている。
- 注4. ポリケチド合成酵素-非リボソームペプチド合成酵素 (PKS-NRPS) ハイブリッド：ポリケチド合成酵素 (PKS) と非リボソームペプチド合成酵素 (NRPS) が融合した生合成酵素。PKS により生合成されるアシル鎖を、NRPS によりアミノ酸・ペプチドと縮合することで、様々な天然物の基本骨格を構築する。
- 注5. 生合成遺伝子クラスター：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。糸状菌においては、通常ひとつの天然物の生合成遺伝子は染色体上にクラスターを形成し、まとまって存在しており、これを生合成遺伝子クラスターと呼ぶ。

【論文情報】

タイトル：Genome mining-based discovery of pyrano[2,3-c]pyrrole type natural products possessing alkyl side chain with branched methyl groups

著者：Yue Shi, Taro Ozaki,* Yohei Morishita, Tohru Taniguchi, Hiroyasu Sato, Yoshitaka Aoyama, Akihiro Sugawara, Kaho Numata, Tomoya Fuse, Ryo Matsuda, Kento Hosotani, Hanako Fukano, Yoshihiko Hoshino, Aki Hirabayashi, Masato Suzuki, Jiro Yasuda, Rokusuke Yoshikawa, Hironori Hayashi, Eiichi N. Kodama, Yoshitaka Shimotai, Hiroshi Hamamoto, Rohan A. Davis, 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：Organic Letters

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c02504>

URL: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.orglett.5c02504>

【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