

2026 年 9 月 2 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

カビがつくるフラボノイドの生合成経路を解明 —多様なフラボノイドの微生物生産プラットフォームを構築—

【発表のポイント】

- 抗結核薬・抗真菌薬として期待されるクロロフラボニンの生合成経路を明らかにしました。
- 合成生物学によるクロロフラボニンの供給を可能にしました。
- 得られた知見は、希少・有用なフラボノイド類の創製・供給にもつながるものです。

【概要】

フラボノイドは最も重要な植物天然物のグループのひとつですが、実は微生物がつくる例も知られています。本研究で対象とするクロロフラボニンは、ある種の糸状菌（カビ）がつくるフラボノイド化合物であり、結核菌や病原性真菌に優れた活性を示すことから、これらの病原菌に対する薬剤のリード化合物として期待されています。植物におけるフラボノイド生合成は詳細に解析されていますが、糸状菌においては解析が進んでおらず、基本骨格の構築がこれまでに明らかにされているのみでした。

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、クロロフラボニンの生合成経路を詳細に解析し、平衡混合物として存在する生合成中間体を經由する特徴的な経路の全容を明らかにしました。この経路には平衡状態にある化合物の混合物として存在する中間体が複数存在しますが、下流の生合成酵素が特定の化合物のみを変換することでクロロフラボニンが選択的につくることがわかりました。また、研究グループは鍵となる酵素の立体構造を解析し、高い選択性を実現する構造基盤も明らかにしています。一連の成果は、有用なフラボノイドやその類縁体の供給や創製につながるものです。

本成果は 2026 年 8 月 29 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

フラボノイド^(注1)は植物がつくる二次代謝物の中で主要なグループの一つです。フラボノイドは植物や藻類に広く分布し、その生合成についても詳細に解析が進められてきました。植物代謝物として重要なフラボノイドですが、一部の糸状菌（カビ）がつくる例が知られており、本研究で対象とするクロロフラボニンはその一つです。本化合物は、フラボノイドの骨格が塩素やメトキシ基によって修飾された植物由来フラボノイドにはない特徴的な化学構造をもっています。また、この化合物は結核菌や病原性真菌に優れた活性を示すことから、これらの病原菌に対する薬剤のリードとして期待されている化合物でもあります。

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、クロロフラボニン生合成遺伝子クラスター^(注2)にコードされたポリケチド合成酵素^(注3) CfvA がカルコンを作ること、同じ遺伝子クラスターにコードされたカルコン異性化酵素 CfvF がカルコンをフラバノンへと変換することをこれまでに明らかにしてきました。しかし、化合物の基本骨格となるフラバノンがつくられた後の経路については、遺伝子破壊実験に基づいて提唱された例はあるものの、詳細がわかっていませんでした。

(参考 <https://www.pharm.tohoku.ac.jp/file/information/20230227.pdf>)

今回の取り組み

浅井教授の研究グループは、クロロフラボニンの生合成に関わる全ての遺伝子を麹菌で異種発現^(注4)することで、クロロフラボニンを生産することに成功しました。また、様々な組み合わせで生合成遺伝子を組み合わせることで、異種発現を行うことで、生合成経路の全容を明らかにしました。奇妙なことに、この経路では最終的に作られるクロロフラボニンには存在しない置換基をもつ化合物 A が生じ、この化合物がクロロフラボニンへと変換されることがわかりました。

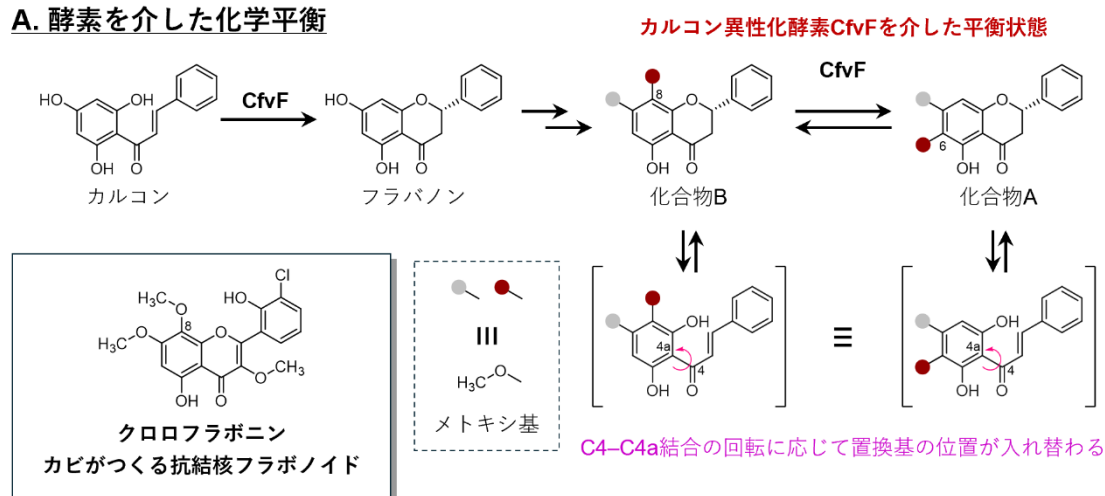
研究グループが各生合成酵素の詳細な解析を進めた結果、カルコンをフラバノンに変換する CfvF に第二の機能があり、この酵素の働きによってメトキシ基の位置が入れ替わることがわかりました。CfvF は 8-メトキシ基を化合物 B と 6-メトキシ基をもつ化合物 A を相互に変換することが可能です（図 A）。そのため、あたかも両化合物が化学平衡の関係にあるような状態が生じますが、下流の生合成酵素は化合物 A のみを選択的に変換するため、この平衡は 6-メトキシ体がつくられる方向に偏ります。

このカルコン異性化酵素 CfvF によって生じる平衡状態に加え、生合成経路の終盤に登場する生合成中間体が示す興味深い性質も明らかになりました。酸化酵素 CfvI の働きによって化合物 C から生じる化合物 D は、驚くべきことに 5 種の化合物の混合物として存在します。これは D に含まれるヘミアセタール構造

に由来するものと考えられますが、脱水酵素 CfvK が 5 種のうち D-iv を選択的に変換することでクロロフラボニンを作る方向に経路が規定されます。研究グループは CfvK の立体構造も明らかにし、一つの基質を選択的に認識する分子基盤についても詳細に解析しました（図 B）。

以上の解析から、クロロフラボニンの生合成は酵素や化学変換を介した平衡状態を複数内包する特異なものであり、鍵となる生合成酵素がある特定の化学種を選択的に変換し、余計な化合物を生じないよう経路を緻密に制御しながら進行していることがわかりました。

A. 酵素を介した化学平衡



B. 5つの混合物を生じる化学平衡

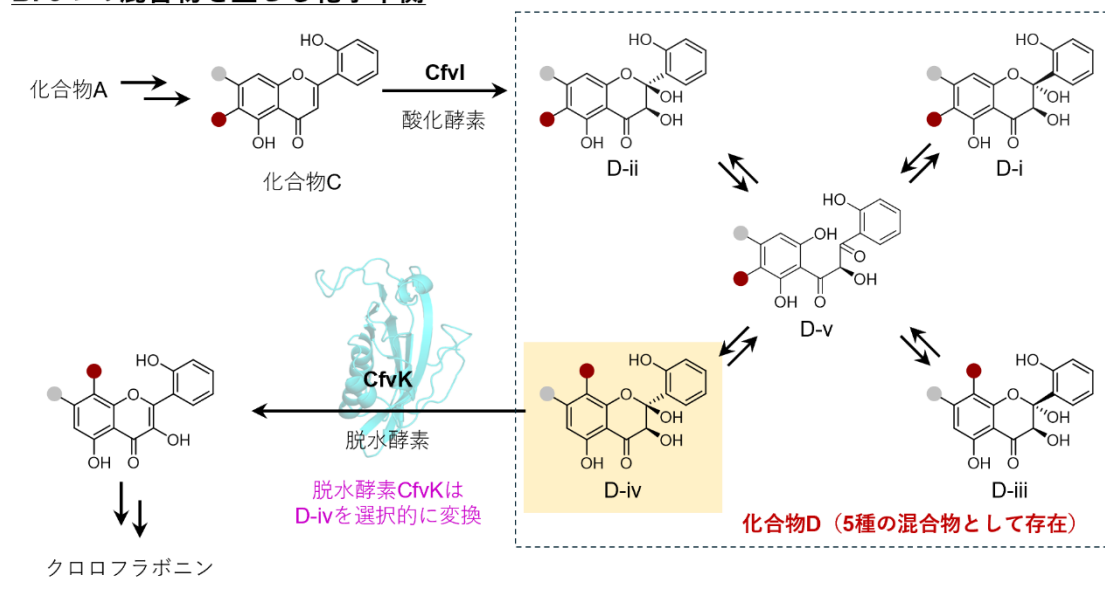


図. クロロフラボニンの生合成を特徴づける 2 つの平衡状態

今後の展開

本研究では、創薬リードとして期待されるクロロフラボニン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。研究グループは希少な化合物や天然には存在しないタイプを含む46種のフラボノイドを実際につくることに成功しており、今後本研究を基盤として様々な有用フラボノイドを供給することが可能になると期待されます。

【謝辞】

本研究は、文部科学省研究費補助金（JP23K24038、JP25H01566、JP25KJ0585、JP23K07918、JP25K01957）、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）（JP25am121038、JP25ama121040、JP25ama121023、JP25ama121001）、革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）（JP22gm1610007）、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR205W）、JST ALCA-Next（先端的カーボンニュートラル技術開発）（JPMJAN23D4）、JST 挑戦的研究支援事業（JPMJSP2114）の助成を受けたものです。掲載論文は『東北大学 2026 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. フラボノイド：植物がつくる芳香族化合物の主要なグループの一つ。抗ウイルスや抗炎症をはじめとする様々な生物活性を示す重要な化合物群である。
- 注2. 生合成遺伝子クラスター：糸状菌などの微生物においては、ある化合物の生合成に関わる遺伝子群が、染色体上で物理的に近接して存在することが知られており、これを生合成遺伝子クラスターと呼ぶ。
- 注3. ポリケチド合成酵素：脂肪酸合成酵素に類似しており、KS（ケト基合成酵素）や AT（アシル基転移酵素）など複数の触媒ドメインで構成される巨大な酵素。酢酸単位の縮合と還元を繰り返し触媒する酵素であり、様々な天然物の骨格合成に関わっている。
- 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。天然には存在しない組み合わせで遺伝子を発現することで新たな化合物を創製することもできる。

【論文情報】

タイトル : The Biosynthesis of a Fungal Flavonoid, Chlorflavonin, Precisely Controlled by Two Types of Equilibrium States

著者 : Sho Furumura, Taro Ozaki, Kazuya Hasegawa, Hironori Hayashi, Kaori Fujimoto, Yohei Morishita, Mitsunori Ikeguchi, Takashi Kumasaka, Eiichi N. Kodama, Tohru Taniguchi, 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.6c13856>

URL: <https://pubs.acs.org/jacsat/article/doi/10.1021/jacs.6c13856/5361405/The-Biosynthesis-of-a-Fungal-Flavonoid>

【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