

天然物生合成酵素の新規触媒機能の探索と反応機構解析

東京大学大学院薬学系研究科助教 牛丸理一郎



微生物や植物が生産する天然物は医薬品や農業などとして人々の健康と

生活の質的向上に貢献してきた。近年、多剤耐性菌や新型コロナウイルスなどの出現と増加が大きな社会問題となり、革新的な新規医薬品の創出が求められている。生物活性天然物の生合成を担う二次代謝酵素は広範な基質特異性を有しているものがあ

り、また変異を加えることでその反応性や基質特異性を変化させることが可能なため、天然物生合成システムの活用は新規活性物質を創製するための有力な手段である。

しかし、生合成システムを最大限利用するためには生合成経路の解明と酵素反応の詳細な触媒機能の理解が必須であるものの、未だ多くの天然物についてその生合成経路は明らかになっておらず、天然資源を活用した医薬品創出プロセスのボトルネックとなっている。

われわれは複雑骨格天然物に見られる特異な化学構造に着目し、新規生合成酵素同定とその化学反応機構について研究を行ってきた。

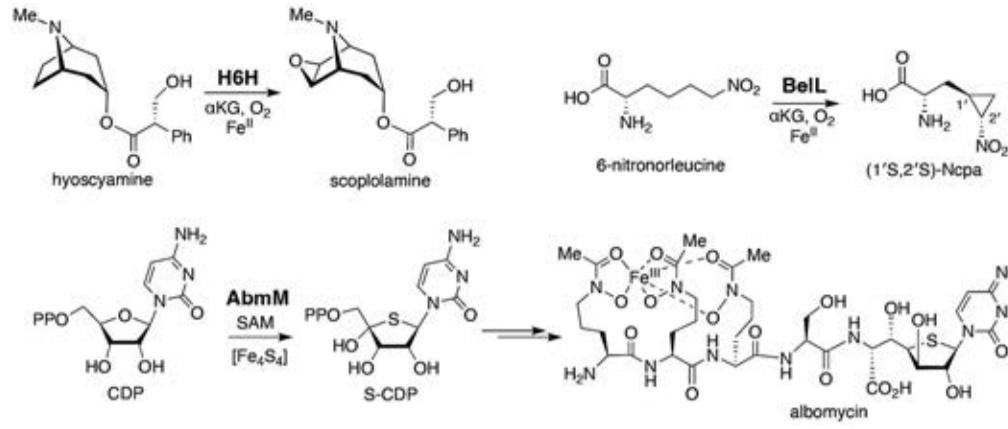
例えば、植物由来薬用アルカロイドであるスコポラミンの生合成を担う非ヘム鉄酵素H6Hの反応解析により、本来の基質であるヒソスチアミンが有するトロピン骨格の特殊な立体配座がH6Hの反応選択性の発現に関わっていることや反応の位置選択性を明らかにした。天然物ペラクトシン生合成経路において新規シクロプロパン化酵素群

を同定し、重水素ラベル化実験、速度論、計算化学を用いて、基質や酵素

の構造が反応の選択性、位置選択性、立体選択性に与える影響を解明した。さらに含硫ヌクレオシド天然物であるアルボマインの生合成研究にも着手し、ラジカル酵素AbmMがシチニンニリン酸を基質として酸化的黄挿入反応を触媒することを発見し、本生合成経

路における最大の謎であったヌクレオシド骨格への硫黄導入機構を明らかにした。

自然界には依然として多くの機能未知酵素が多数に存在している。新規酵素反応を発掘し、その触媒原理を解き明かすことで、薬科学の進展に貢献していきたい。



薬物の作用の包括的言語化に向けた研究基盤の構築

東京大学大学院薬学系研究科 水野 忠快



ドラッグリポジショニングの成功例や予期せぬ有害事象が示すように、薬物の作用は複合的で

開発者が認識していない側面を含む。このような「医薬品の認識されていない作用」を理解、また活用するため、当研究グループでは生体応答のパターン認識を標語に掲げ、研究に取り組んでいる。

認識されていない対象を認識するためには、対象を認識可能な「板」

に載せる必要がある。薬物の作用は薬物への生体応答と見なせるため、例えば薬物処理を施した細胞や個体の網羅的なデータ(オミクスデータ等)を取得することで、薬物の作用を恣意性なく数値化できる。

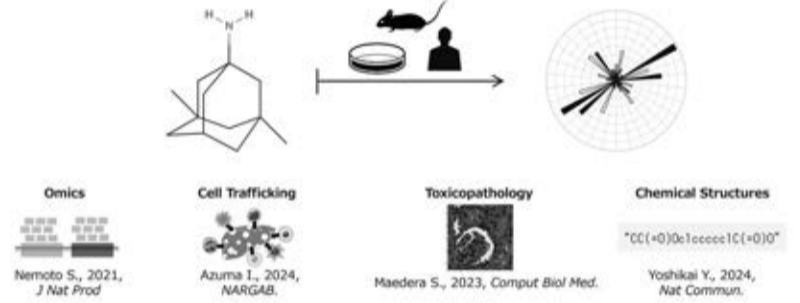
しかし、高次元データの特性をヒトは認識できない。一般に冗長な高次元

元データより、本質的な情報をデータ駆動型に見出す枠組みとしてパターン認識がある。パターン認識により、リーダーチャートのように、ヒトが認識可能なデータへと高次元データを変換可能となる。ここまでくれば「薬物の作用」というあやふやな対象は、少数の変数で表現でき、各変数を既存知見と突合することで、既知は既知、未知は未知として認識できるようになる。

前記の思案に基づき、アゴニズム・アンタゴニズムを考慮した作用分離解析手法、自然言語処理の援用により既存手法の課題を克服した免疫細胞比率推定手法、毒性病理画像の表現学習モデル等を開発している。そして開発した手法を用い、FDA承認薬の新規作用の発見、準網羅的な免疫細胞種の比率推定、および反復投与試験後期の所見予測、などを達成している。

薬物の認識されていない作用は、既知なものに認識されていない場合と、未知のため見過ごされている場合とが存在する。前述の方策は、データ駆動型に生体応答の全体集合を定義して俯瞰することで、双方のケースを認識可能とする。これらの概念は様々なデータ型に適用可能であり、今後も医薬品開発上の課題解決と薬物の作用理解深化に向け、尽力したい。

Pattern Recognition of Biological Responses



祝 日本薬学会 第144年会

(順不同)

日東メディック株式会社
代表取締役社長 中井 龍

〒939-2366
富山県富山市八尾町保内一丁目四一
電話 〇七六(四五五)三四五一

三國株式会社
代表取締役 大野 健一

〒541-0045
大阪市中央区道修町二丁目四一〇
電話 〇六(六二二二)二二五七(代表)

株式会社 栃本天海堂
代表取締役社長 栃本 大輔

〒530-0053
大阪市北区末広町三丁目二一
電話 〇六(六三二二)八四二五

日本粉末薬品株式会社
代表取締役 桑野 彰一

〒541-0045
大阪市中央区道修町二丁目五一一
電話 〇六(六二〇一)三八〇一

富士シリシア化学株式会社
愛知県春日井市高蔵寺町二丁目一八四六

〒487-0013
電話 〇五六八(五一)二五一

小松屋株式会社
代表取締役 小林 宏輔

〒541-0056
大阪府大阪市中央区久太郎町一丁目一九一
電話 〇六(六二二一)六三〇〇

株式会社 富士薬品
代表取締役社長 高柳 昌幸

〒330-9508
さいたま市大宮区桜木町四丁目三八三
電話 〇四八(六四四)三二四〇

株式会社 タカゾノ
代表取締役社長 北 勤

〒571-0038
大阪府門真市柳田町四丁目一七
電話 〇六(六九〇三)二〇〇〇