

2024年6月19日

新潟大学
山梨大学
北海道大学

様々な生物のゲノムに隠されていた 新しいタイプのテルペン合成酵素を発見 ～新規テルペン類の大量発掘に期待～

新潟大学大学院自然科学研究科生物有機化学分野の阿部透博士研究員（現・大学院医歯学総合研究科助教）、同研究科博士前期課程の白鳥遥菜さん、自然科学系（農学部）の上田大次郎助教、佐藤努教授、自然科学系（工学部）の阿部貴志教授、山梨大学大学院総合研究部工学域物質科学系の佐藤玄特任助教・北海道大学大学院先端生命科学研究院の谷口透准教授らの共同研究グループは、立体構造モデルの類似性を基にした酵素探索を行い、従来の探索方法では発見できない新しいタイプのテルペン合成酵素を様々な生物種（細菌・真菌・植物・原生生物）のゲノム情報から効率よく発見することに成功しました。本研究は新しいタイプのテルペン合成酵素とテルペン類の探索のブレイクスルーとなる成果です。

本研究成果は、2024年6月5日、英国科学誌「Chemical Science」のオンライン版に Hot article（注目論文）として掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 立体構造モデルの類似性を基にした、新しいタイプのテルペン合成酵素の探索法を開発しました。
- 新しいタイプのテルペン合成酵素を3タイプ発見し、これらをコードする遺伝子が細菌・真菌・植物・原生生物など様々な生物種のゲノムに存在することを見出しました。
- 発見された酵素が天然からは見出されていないテルペン化合物を作ることが明らかになりました。
- 新しい酵素とテルペン類を大量発掘するためのブレイクスルーとなることが期待されます。

1. 研究の背景

テルペン類^(注1)は現在8万種以上の構造が知られている最も構造多様性に富む天然物のグループです。構造多様性がもたらすテルペン類の多彩な生物活性は、医薬・農薬・香料・化成品原料などとして私たちの生活に活用されています。テルペン類の構造多様性を創出する鍵とな

るテルペン合成酵素は、反応機構と配列類似性によってこれまで2つのクラス（クラスIとクラスII）に分類されていました。配列類似性を指標にゲノム情報から酵素遺伝子を探索するゲノムマイニングが盛んに行われており、様々な生物由来のテルペン合成酵素の解析によって多くの新規テルペンが発見されてきました。一方で、配列類似性からテルペン合成酵素とは識別することができない新しいタイプのテルペン合成酵素（クラスIBとクラスIC）が近年発見されてきました。更なる新しいタイプのテルペン合成酵素の発見はテルペン類の構造多様性の拡大に大きく貢献することが期待されていましたが、広範なゲノムデータを対象に効率的に探索する手法はありませんでした。

II. 研究の概要・成果

本研究グループは、新しいタイプのテルペン合成酵素の立体構造がクラスIテルペン合成酵素のものと類似していることに着目し、クラスIテルペン合成酵素と類似した立体構造を持つと予測される機能未知タンパク質をゲノムデータベースから探索する手法を開発しました（図1）。268種の放線菌のゲノム配列に対してこの探索を行ったところ、6タイプの候補を発見しました。これらの候補の機能解析を行った結果、少なくとも3タイプが新しいタイプのテルペン合成酵素であることが明らかになりました。これらをテルペン合成酵素の新しいクラス（ID、IE、IF）に分類することを提案しました。クラスIDテルペン合成酵素の代表例として、*Pseudonocardia eucalypti*由来の酵素（PeuTPS）を選び、詳細な解析を行った結果、天然からは見出されていないテルペン化合物を合成することが明らかになりました（図1）。更に、クラスIDの酵素活性に必須な新しいモチーフ[D(N/D), ND, RXXKD]を変異酵素の解析から明らかにしました。本研究で見出された新しいタイプのテルペン合成酵素の類似遺伝子は、細菌だけでなく、真菌、原生生物、植物にも存在し、PeuTPS遺伝子はゲノム上でテルペン生合成遺伝子の近くに位置していません。従って、立体構造モデルに基づくゲノムマイニングは、生物種や生合成遺伝子の位置関係に依存せず新しいタイプのテルペン合成酵素を探索できる効率的な戦略であり、テルペン類の構造多様性の拡大に貢献するものと期待されます。

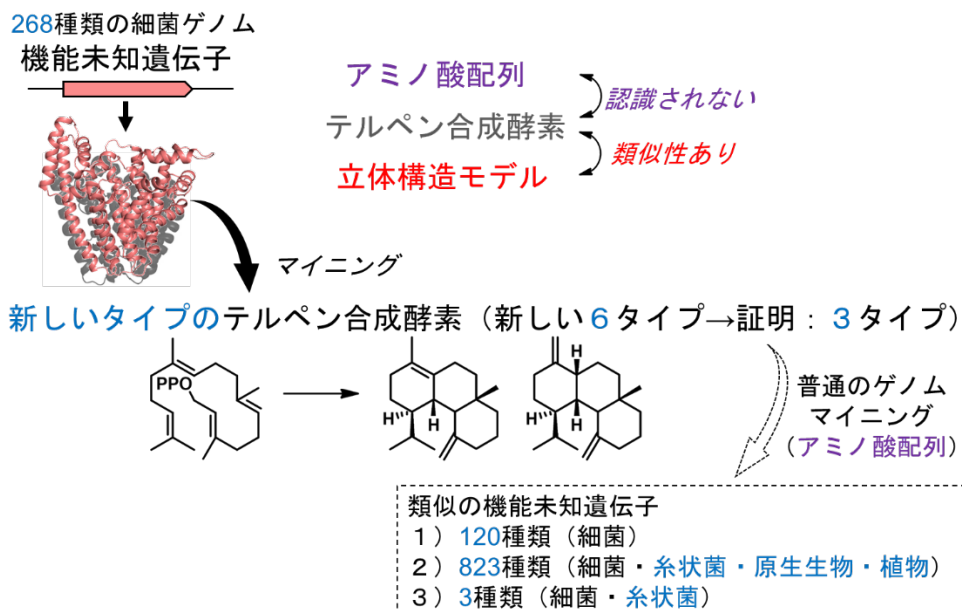


図1：立体構造モデルの類似性を基にした新しいタイプのテルペン合成酵素の探索

III. 今後の展開

本研究で探索法を開発したことは、新しい酵素とテルペン類を大量発掘するためのブレイクスルーとなる成果です。加えて、私たちの生活に有用な化合物の発見を加速するものであり、現在、さらなる成果創出に向けた研究を進めています。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2024年6月5日、英国科学誌「Chemical Science」のオンライン版に Hot article（注目論文）として掲載されました。

論文タイトル：Structural-model-based genome mining can efficiently discover novel non-canonical terpene synthases hidden in genomes of diverse species

著者：Tohru Abe,^a Haruna Shiratori,^a Kosuke Kashiwazaki,^b Kazuma Hiasa,^c Daijiro Ueda,^a Tohru Taniguchi,^d Hajime Sato,^{*c,e} Takashi Abe^{*b} and Tsutomu Sato^{*a}

doi: 10.1039/D4SC01381F

- a) Department of Life and Food Sciences, Graduate School of Science and Technology, Niigata University
- b) Department of Electrical and Information Engineering, Graduate School of Science and Technology, Niigata University
- c) Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi
- d) Frontier Research Center for Advanced Material and Life Science, Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University
- e) PRESTO, Japan Science and Technology Agency
- *) Corresponding authors

V. 謝辞

本研究は、科学研究費補助事業・新学術領域研究「予知生合成」（課題番号 23H04550）によって実施されました。

【用語解説】

注1) テルペン類：炭素数 5 個のイソプレレン単位から構成される天然有機化合物群の総称。微生物、植物、昆虫、動物など様々な生物種が生産する。テルペノイド、イソプレノイドとも呼ばれる。メントール（香気成分）、タキソール（抗がん剤）、ステロール類（生体膜成分、シグナル伝達物質）、カロテノイド類（色素、抗酸化物質）などが知られている。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学自然科学系（農学部）

教授 佐藤努（さとう つとむ）

Tel：025-262-6638

E-mail：satot@agr.niigata-u.ac.jp

山梨大学大学院総合研究部工学域

特任助教 佐藤玄（さとう はじめ）

Tel：055-220-8550

E-mail：hsato@yamanashi.ac.jp

【広報担当】

新潟大学広報事務室

Tel：025-262-7000

E-mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

山梨大学総務企画部総務課広報・渉外室

Tel：055-220-8005、8006

E-mail：koho@yamanashi.ac.jp

北海道大学社会共創部広報課広報・渉外担当

Tel：011-706-2610

E-mail：jp-press@general.hokudai.ac.jp