

先端国際共同研究推進事業

2024 年度採択

次世代のための ASPIRE

バイオ分野

2024 年度 年次報告書・公開版

研究課題名	未踏活性天然物群生合成開拓のための国際研究プラットフォームの構築
日本側研究代表者	淡川 孝義 理化学研究所 チームディレクター
相手側研究代表者	Bradley S. Moore, Distinguished Professor, Scripps Institution of Oceanography, University of California, San Diego
研究期間	2024 年 12 月 1 日～2028 年 3 月 31 日

1. 研究成果の概要

① 研究構想にかかる成果

<実施したこと>

NAD（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）由来天然物生合成遺伝子発現による新規天然物ファミリー開拓のために、各種微生物の培養条件の最適化を行った。CqsA 酵素反応中間体エネルギー最適化構造を、生合成酵素 SbzP ホモログのホモロジーモデルにドッキングし、quinonoid 中間体 Ca-NAD C₄ の距離に近い酵素をデータベースよりスクリーニングした。SbzP 生合成下流のアシル基転移酵素 SbzI と基質複合体の X 線結晶構造を解明し、構造を元に変異導入した。また、SbzP 生合成下流のスルホンアミド合成に関わる酸化酵素 SbzJ の構造機能解析を行った。

<得られた成果>

NAD 由来天然物生産のために必要な、培地添加物を見出し、新規 NAD 由来天然物を一種単離し、その平面構造を決定することに成功した。SbzP ホモログのうち、CqsA 型の反応を触媒する可能性がある酵素を見出し、今後の酵素改変、ゲノムマイニングに有益な結果が得られた。SbzI 構造を元に変異導入を行い、基質範囲を拡大し、アルキル基の結合したアザインダンジヌクレオチド誘導体を生成した。SbzJ の X 線結晶構造と基質特異性を明らかにした。

② 国際頭脳循環の促進にかかる成果

<実施したこと>

2025 年 1 月に淡川孝義が Bradley Moore 教授の研究室を訪問し、来年度以降の研究計画についてディスカッションを行った。2025 年 1 月に淡川孝義、阿部郁朗が 5th International Conference on Natural Product Discovery に参加し、生合成分野での最新鋭の研究知見の収集を行った。

<得られた成果>

Bradley Moore 教授とのディスカッションにより、今後の研究計画への協力、日本人学生の受け入れ体制の強化に関する体制を強化した。海外学会において、世界的な生合成分野でのビッグデータの使用方法や、酵素工学のトレンドについて、得られた知見をアップデートした。

2. 研究実施体制

研究テーマ	中心となる研究者氏名	所属機関・部署・役職名
研究テーマ1	淡川 孝義	理化学研究所・環境資源科学研究センター・チームディレクター
	Bradley S. Moore	Distinguished Professor, Scripps Institution of Oceanography, University of California, San Diego
研究テーマ2	淡川 孝義	理化学研究所・環境資源科学研究センター・チームディレクター
	Bradley S. Moore	Distinguished Professor, Scripps Institution of Oceanography, University of California, San Diego
研究テーマ3	淡川 孝義	理化学研究所・環境資源科学研究センター・チームディレクター
	Bradley S. Moore	Distinguished Professor, Scripps Institution of Oceanography, University of California, San Diego

3. 代表的な業績（原著論文、プレスリリース、表彰など）

- ① Structure-function analysis of carrier protein-dependent 2-sulfamoylacetyl transferase in the biosynthesis of altemicidin.
Zhu Y, *Mori T, Karasawa M, Shirai K, Cheng W, Terada T, *Awakawa T, *Abe I.
Nat Commun. 2024 Dec 30;15(1):10896. doi: 10.1038/s41467-024-55265-z.
- ② Structure-function analysis of 2-sulfamoylacetic acid synthase in altemicidin biosynthesis.
*Mori T, Sakurada K, *Awakawa T, He H, Ushimaru R, Abe I.
J Antibiot (Tokyo). 2025 Feb;78(3):149-158. doi: 10.1038/s41429-024-00798-0.
- ③ Molecular basis for the diversification of lincosamide biosynthesis by pyridoxal phosphate-dependent enzymes.
Mori, T.,# Moriwaki, Y.,# Sakurada, K.,# Lyu, S., Kadlcik, S., Janata, J., Mazumdar, A., Koberska, M., Terada, T., Kamenik, Z., Abe, I.
Nat. Chem., 2025, 17, 256-264. Nat Chem 2025 Feb;17(2):256-264. doi: 10.1038/s41557-024-01687-7.
- ④ Pyrroline Ring Assembly via N-Prenylation and Oxidative Carbocyclization during Biosynthesis of Aeruginosin Derivatives.
Zhang W, *Ushimaru R, Kanaida M, *Abe I. J Am Chem Soc. 2025 Apr 2;147(13):10853-10858. doi: 10.1021/jacs.5c01994.
- ⑤ Radical SAM FeS-cluster implicated as the sulphur donor during albomycin biosynthesis
*Ushimaru R, Zheng, Z., Xiong, J., Mori, T., *Abe, I., *Guo, Y., *Liu, H.-w. Nat Catal. 2025, 8, in press.