化学－酵素ハイブリッド法による有用天然物の合成

名古屋大学　宮坂 忠親



援助区分・期間　個人 B・2025 年 7 月 1 日～2026 年 1 月 31 日
滞在研究機関　Department of Chemistry, Rice University
6500 Main St., Houston, TX 77030, U.S.A
共同研究者　Prof. Hans Renata

人類はこれまで、生物の生産する二次代謝産物（天然物）を医薬品や農薬などのシード化合物として活用してきた。しかし、この切れ味鋭く有用な天然物はときに複雑な化学構造を有するため、供給するために数十段階の化学変換を要することも珍しくない。一方で、酵素反応はときに化学反応では実現困難な反応を達成できる上、近年急速に発達している酵素工学により、基質に合わせて酵素を進化させることで基質許容性の拡大や変換効率の向上などを行うことが可能になってきている。そこで本研究では、現代の有機合成では難しいアミノ酸の直接的 C-H 酸素化反応を酵素反応で行い[1]、得られた物質を化学反応により効率的に有用天然物に変換する化学－酵素ハイブリッド合成法の確立を目指した。

ペプチド系天然物 Asperigimycin は従来のアミノ酸とは異なる非古典的アミノ酸を含む非常にユニークかつ複雑な物質であり、強力な抗がん活性を有する[2]。本プロジェクトでは、この Asperigimycin を化学－酵素ハイブリッド法を活用することで効率的に合成することを目指した。まず、大腸菌で異種発現させた酸化酵素 GriE をロイシンに作用させることで、C-H 酸素化を行い、水酸化されたロイシンをグラムスケールで得た。その後、Ni 触媒を用いたクロスカップリング反応や、マクロラクタム化などを含む数段階の化学変換を行うことで、Asperigimycin の環状ジペプチド構造の構築に成功した。

さらに、確立した本合成法を他の環状ジペプチド合成に拡張することで、新たなケミカルスペースの拡充や新規生理活性物質の発見を目指した。その際、ロイシン酸化酵素だけでなく、イソロイシンの酸化酵素やβ-Me-フェニルアラニン合成酵素、トリプトファン合成酵素の変異体などにより得られた非古典的アミノ酸を変換することで、多様な環状ジペプチドの合成に成功した。

以上のように、本研究では有機合成では実現困難な変換を酵素反応で行い、得られた物質を有機合成によって柔軟に変換していくことで、有用物質を合成する方法を確立することができた。

【キーワード】化学－酵素ハイブリッド合成、天然物

【参考文献】

(1) H. Renata *et al. "Overview of Amino Acid Modifications by Iron- and α-Ketoglutarate-Dependent Enzymes" ACS Catal.* **2023**, *13*, 4853-4865.
(2) Q, Nie *et al. "A class of benzofuranoindoline-bearing heptacyclic fungal RiPPs with anticancer activities" Nature Chem. Biol.* **2025**, *21*, 1938-1947.