

キノコの酸化酵素を用いた有用反応探索

～カワラタケ P450 の潜在機能を迅速解明～

ポイント

- ① キノコの多彩な生物機能を理解・利用するためには、P450 (※1) の機能を迅速に同定する必要がある
- ② カワラタケ P450 の機能を準網羅的にライブラリ化することに成功した
- ③ キノコ由来天然物の生合成機構解明や、医薬品・農薬の開発を加速すると期待される

概要

キノコ（担子菌）は薬理活性を示す天然物を産生したり、樹木や環境汚染物質を分解したりすることから、産業への応用が期待される微生物です。キノコがユニークな生物機能を発現する過程では、P450 と呼ばれる酸化酵素が重要な役割を担います。一般的なキノコは 100～200 種類の P450 遺伝子を有しており、それぞれが異なる機能を発現します。しかしながら、遺伝子情報だけでは P450 の酵素機能を推定することすらできません。すなわち、キノコを利用したバイオテクノロジーには P450 機能を迅速かつ直接的に同定する技術が求められています。

今回、白色腐朽担子菌 (※2) カワラタケに由来する P450 を酵母に異種発現させることで、大規模な P450 機能ライブラリを構築しました。機能ライブラリで標的基質の変換を行うことで、各々 P450 に備わる潜在機能を迅速に探索することが可能になりました。

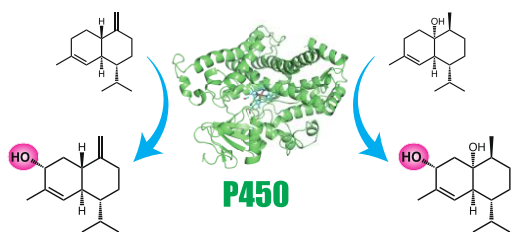
国立大学法人九州大学大学院農学研究院の一瀬博文准教授らの研究グループは、カワラタケが有する全 P450 の約 8 割 (145 種類) を完全長 cDNA として獲得することに成功しました。さらに、酵母での異種発現を達成し、カワラタケ P450 を準網羅的にカバーする機能ライブラリを構築しています。機能ライブラリの活用例として、セスキテルペノイド (※3) 生合成に重要な役割を果たす P450 を世界で初めて同定しました。この発見によって、担子菌 P450 を利用した有用天然物の合成が加速すると期待されます。

今回完成させた機能ライブラリの応用性は高く、様々な化合物を標的基質として利用可能です。有機合成では困難な酸化反応を触媒する P450 を発掘し、医薬品や農薬の合成プロセスで利用するなど、産業分野への貢献も期待されます。

本研究成果はエルゼビア社の学術雑誌「Enzyme and Microbial Technology」に 2025 年 4 月 21 日 (月) に掲載されました。



キノコの酸化酵素ライブラリが完成しました



迅速な反応スクリーニングが可能です

研究者からひとこと：

本研究を通して、担子菌 P450 の潜在機能を迅速かつ直接的に探索するための実験ツールが完成しました。P450 機能ライブラリを活用して幅広い共同研究が実施されることを期待しています。
(一瀬博文)

【研究の背景と経緯】

各種生物は P450 を独自に進化させて代謝多様性を獲得してきました。今日では様々な生物のゲノムが解読され、キノコが P450 を著しく進化させた微生物であることも分かっています。キノコのユニークな生物機能は P450 の多様性に支えられていると考えられますが、遺伝子配列情報だけでは個々の P450 機能を予測することすらできません。

キノコは薬理活性を示す天然物を産生したり、樹木や環境汚染物質を分解する能力を有しています。これらのプロセスにも P450 が深く関与することが示唆されていますが、関連酵素が同定された例は極めて少ない状況です。すなわち、キノコを利用したバイオテクノロジーには、P450 の機能を迅速かつ実験的に探索する技術が求められます。

【研究の内容と成果】

本研究では、白色腐朽担子菌のモデルとして利用されるカワラタケの P450 機能をライブラリ化し、P450 の潜在機能を網羅的に追跡するシステムの開発に取り組みました。同菌はゲノム中に 182 種類の P450 遺伝子をコードしていますが、このうち 145 種類を完全長 cDNA としてクローニングすることに成功しました。獲得した cDNA を利用して酵母による異種発現を達成し、反応スクリーニングを可能とする機能ライブラリを完成させました。反応探索では、標的化合物を形質転換酵母に変換させて P450 機能を迅速に追跡します。機能ライブラリの活用例として、セスキテルペノイドの変換を触媒する P450 が同定されました。本結果は、カワラタケによるセスキテルペノイド生合成機構の一端が世界で初めて明らかになったことを意味します。この発見によって、担子菌 P450 を利用した有用天然物の合成が加速すると期待されます。また、機能ライブラリを用いれば多種多様な化合物への変換反応を追跡することも容易です。有機合成では困難な位置・立体選択的な酸化反応を触媒する P450 を発掘し、医薬品や農薬の合成プロセスへの応用が期待されています。

【今後の展開】

本研究により、カワラタケ P450 機能ライブラリが完成しました。カワラタケの天然物生合成機構や異物代謝機構などを解明し、P450 を利用したバイオもの創りやバイオマスリファインリーなどへの展開が期待されます。今後は、様々な化合物を標的とするスクリーニングを実施して高付加価値化合物の産生を目指します。

【用語解説】

（※1）P450

酸化反応を触媒する酵素で、多くの生物が有している。

（※2）白色腐朽担子菌

木材を白色に腐朽させるキノコで、地球上には多種多様な種が存在する。

（※3）セスキテルペノイド

植物や微生物によって産生される天然物で、薬理活性を示すものも多い。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（20H03045, 19H04660）の研究助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Enzyme Microbial Technology

タイトル：Functional analysis of cytochrome P450 monooxygenases from the white-rot

basidiomycete *Trametes versicolor*: CYP502B15 decorates cadinane-type sesquiterpenoids

著者名：Hirofumi Ichinose, Megumu Honda, Tsuyoshi Isogai, Chen Chen, Takuya Kitaoka

D O I : 10.1016/j.enzmictec.2025.110658

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 准教授 一瀬 博文（イチノセ ヒロフミ）

TEL：092-802-4666 FAX：092-802-4666

Mail：ichinose@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp