

PRESS RELEASE (2025/07/15)

硫黄含有天然物に硫黄原子が取り込まれる仕組み ～鉄硫黄クラスターを使って有機硫黄化合物を合成する酵素の発見～

ポイント

- ① 抗生物質活性を示す硫黄含有天然物アルボマイシンの生合成過程において、硫黄が取り込まれる分子機構を解明しました。
- ② アルボマイシンの生合成に関わる酵素が、自身に結合する鉄硫黄クラスターを硫黄供与源として有機硫黄化合物を合成することを明らかにしました。
- ③ 今後は有用生物活性を示す新たな硫黄含有天然物の発見を通し、創薬分野への応用が期待されます。

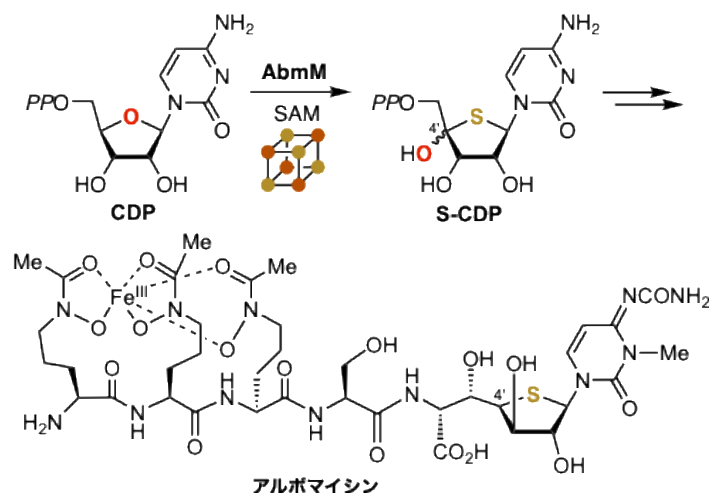
概要

九州大学高等研究院の牛丸理一郎准教授と東京大学大学院薬学系研究科の森貴裕准教授、阿部郁朗教授らの研究グループは、テキサス大学オースティン校化学学科の Hung-wen Liu 教授、カーネギーメロン大学化学学科の Yisong Guo 准教授らと共同して、強力な抗生物質活性を示す硫黄含有天然物アルボマイシンの生合成過程において硫黄挿入反応を触媒する新規酵素を同定し、鉄硫黄クラスター（注1）を硫黄供与源とする新たな化学反応機構を解明しました。

本研究ではアルボマイシン生産菌の遺伝学的解析や生合成酵素の生化学的解析に加え、硫黄挿入酵素に結合する鉄硫黄クラスターの性質を X 線結晶構造解析（注2）とスペクトル解析を用いて総合的に精査し、生物活性天然物の生合成経路において新たな硫黄導入分子機構を解明しました。

今回の成果により、新規硫黄含有天然物の発見や硫黄挿入生体触媒の開発といった創薬分野への応用が期待されます。

本研究結果は雑誌「Nature Catalysis」に 2025 年 7 月 15 日（火）午後 6 時（日本時間）に掲載されました。



アルボマイシン生合成における硫黄挿入反応

【研究の背景と経緯】

放線菌（注3）が生産するアルボマイシンは強力な抗生物質活性を示す硫黄含有ヌクレオシド天然物であり、分子構造中のフラノース（注4）部分に硫黄原子が含まれるユニークな化学構造を有しています。この硫黄原子はアルボマイシンの抗生物質活性に必須な構造要素であることが示されていましたが、アルボマイシンの生合成経路においてどのようにこの硫黄原子が導入されるのかは不明でした。

【研究の内容と成果】

本研究ではアルボマイシンの生合成過程における新規硫黄挿入酵素を同定し、この酵素が鉄硫黄クラスターを硫黄供与源として使用することでフラノース部分に硫黄原子を直接挿入することを解明しました。

本研究グループはまず、アルボマイシン生産放線菌のゲノム解析、遺伝子破壊実験、酵素反応解析によりアルボマイシン生合成遺伝子クラスター（注5）がコードするラジカル S-アデノシルメチオニン (SAM) 酵素（注6）である AbmM がシチジンリン酸 (CDP) に対する硫黄挿入を触媒することを明らかにしました。また、AbmM の X 線結晶構造解析および AlphaFold（注7）構造解析を行うことで AbmM は2つの鉄硫黄クラスターを有することを見出しました。既知のラジカル SAM 酵素と比較し、一方の鉄硫黄クラスターは SAM を還元的に開裂しラジカル反応を開始させる「触媒クラスター」、他方の鉄硫黄クラスターはタンパク質構造の保持に関わる「補助クラスター」とであると推定されました。また、AbmM の酵素反応を電子スピン共鳴スペクトル解析（注8）とメスバウアー分光解析（注9）を行うことで、硫黄挿入反応において補助クラスターは安定である一方、触媒クラスターは分解することが示されました。さらに2つの鉄硫黄クラスターを硫黄同位体 ^{32}S と ^{34}S によって選択的に標識した酵素を用いて反応を行い、生成物の質量解析を行うことで、触媒クラスターが真の硫黄供与源であることを実証しました（図1）。

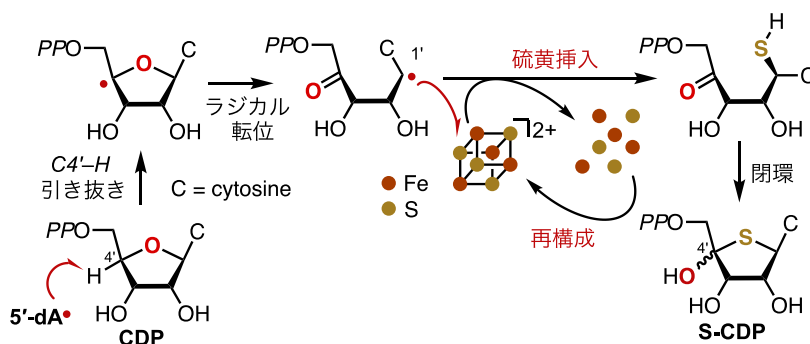


図1. AbmM が触媒する硫黄挿入反応の反応機構

5'-dA• は SAM の切断によって生成する 5'-デオキシアデノシルラジカルを表す。

本研究では微生物が生産する生物活性天然物の生合成経路における鉄硫黄クラスターから有機分子への直接的な硫黄供給メカニズムを新たに解明しました。この発見により、硫黄挿入を含む多彩な酵素反応の理解が深まるだけでなく、未発見の硫黄含有天然物の探索やその構造改変を通じた創薬展開が期待されます。

【用語解説】

（注１）鉄硫黄クラスター

複数の鉄と硫黄が結合して形成される補因子（金属クラスター）です。多くの酵素が補因子として鉄硫黄クラスターを持ち、電子伝達などの反応に関わります。

（注２）X線結晶構造解析

物質の３次元構造を知る手法の１つです。酵素タンパクなどを結晶化し、散乱されたX線を観測することで、物質の中の電子の分布を知ることができます。

（注３）放線菌

土壌中や水中などの自然環境に広く分布している真正細菌の一群に分類される微生物です。抗生物質、抗真菌薬、免疫抑制剤など、医薬分野で利用価値の高い物質を多数生産します。

（注４）フラノース

五員環構造をもつ単糖の構造形態を指します。

（注５）生合成遺伝子クラスター

ある特定の代謝産物を生合成するために必要な遺伝子が、ゲノム上に連続的にまとまって存在している領域（クラスター）のことです。

（注６）ラジカル S-アデノシルメチオニン（SAM）酵素

S-アデノシルメチオニン（SAM）を基質として用いラジカルを生成することで様々な化学変換を触媒する酵素群の総称です。複雑な生体化学反応を触媒するため、天然物や補酵素の生合成経路、タンパク質やRNAの修飾において重要な役割を担います。

（注７）AlphaFold

Google DeepMindが開発した、機械学習を用いてタンパク質の立体構造を予測するツールです。

（注８）電子スピン共鳴スペクトル解析

不対電子が外部磁場下で特定の周波数の電磁波を吸収・放出する現象を利用して電子状態を測定する分光法です。ラジカル中間体や遷移金属イオンなど、スピンを持つ化学種の存在やその周囲の環境を調べるために用いられます。

（注９）メスバウアー分光解析

原子核のガンマ線吸収・放出の共鳴現象（メスバウアー効果）を利用し、物質中の特定の元素（ ^{57}Fe など）の化学結合状態や電子状態、磁気特性を精密に調べる分光法です。

【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（JP20KK0173, JP21K18246, JP22H05123, JP23K13847, JP23H00393, JP24H01309, JP25H02006, JP25K02417）、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（JPMJFR2305, JPMJFR226I）、新エネルギー・産業技術総合開発機構（JPNP20011）、日本医療研究開発機構（JP21ak0101164）、アメリカ国立衛生研究所（GM035906, GM153203）、ウェルチ財団（F-1511）、アステラス病態代謝研究会、持田記念医学薬学振興財団、内藤記念科学振興財団、日本応用酵素協会、

上原記念生命科学財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団の助成を受け実施されました。

【論文情報】

掲載誌：Nature Catalysis

タイトル：Radical *S*-adenosyl-L-methionine FeS-cluster implicated as the sulphur donor during albomycin biosynthesis

著者：牛丸 理一郎, Ziyang Zheng, Jin Xiong, 森 貴裕, 阿部 郁朗, Yisong Guo, Hung-wen Liu

DOI：10.1038/s41929-025-01367-w

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 高等研究院

准教授 牛丸 理一郎（ウシマル リイチロウ）

Tel：092-802-6952

E-mail：ushimaru.richiro.209@m.kyushu-u.ac.jp

東京大学 大学院薬学系研究科

教授 阿部 郁朗（アベ イクロウ）

Tel：03-5841-4740

E-mail：abei@mol.f.u-tokyo.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

E-mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

東京大学 大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel：03-5841-4702

E-mail：shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel：03-5214-8404 Fax：03-5214-8432

E-mail：jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 創発的研究推進部

加藤 豪（カトウ ゴウ）

Tel：03-5214-7276 Fax：03-6268-9413

E-mail：souhatsu-inquiry@jst.go.jp