

岡本 泰典（准教授）（2024 年 8 月 1 日着任）

江藤 智子（技術支援員）

野田 彩加（事務支援員）

A-1) 専門領域：生物無機化学，生体化学，錯体化学，タンパク質工学

A-2) 研究課題：生命分子システムの設計・制御をめざした生体分子工学

- a) 光駆動型人工金属酵素の開発と応用
- b) 人工多核金属酵素の開発
- c) 構造変化と触媒機能が連動する人工酵素の開発
- d) 生物由来ベシクルのエンジニアリング基盤の形成

A-3) 研究活動の概略と主な成果

生命分子システムの設計・制御をめざした **designer biomolecule** の創出；連鎖的につながった生体内化学反応ネットワークによって細胞機能は制御されている。この生体内化学反応ネットワークを再設計して物質生産や医薬への応用をめざす研究が精力的に行われている。この生体内化学反応ネットワークに非天然化学反応を自在に統合できれば、天然の酵素反応だけではアクセスできない高付加価値化合物の生産や新たな作用機序の医薬の開発につながる。このような背景のもと、我々は非天然の物質変換能を付与した人工金属酵素を用いて生体内化学反応ネットワークに介入することをめざしている。

人工金属酵素とは、ホストとなるタンパク質の内部空間に非天然の合成金属錯体を導入する、あるいは非天然の金属中心をタンパク質のアミノ酸側鎖を用いて構築することで得られるものを指す。人工金属酵素研究では、酵素の持つ「温和な反応条件で高選択的な物質変換能」と、金属錯体の持つ「自然界に存在しない強力な化学変換能」の両方を兼ね備える触媒の開発を目指している。一方、我々は人工金属酵素の高い生体分子寛容性に注目してきた。生体分子寛容性とは、他の生体分子が存在する細胞内環境でも失活しないことを意味する。我々のグループでは、この人工金属酵素の特性を活かし、人工金属酵素による生体内化学反応ネットワークの再編成・制御をねらった次の4つのプロジェクトを並行して進めている。

- a) 光駆動型人工金属酵素の開発と応用；多くの人工金属酵素が開発されてきたが、触媒活性を外部刺激によって制御可能なものはほとんど報告されていない。我々は細胞や生体内での利用を念頭に光によって活性制御可能な人工金属酵素の開発に取り組んできた。以前に我々はタンパク質の内部空間に導入することでルテニウム錯体の光化学特性を変化させることに成功している。ここで得られる人工金属酵素は光照射によって活性化され、抗体のアミノ酸残基選択的な化学修飾反応を触媒する。現在、この光駆動型人工金属酵素の高機能化をめざし、他の金属錯体の検討を開始している。また、ホストタンパク質の変更および改変も検討しており、新たなホストタンパク質候補の探索や変異体作成に向けた基盤技術の開発に取り組んでいる。
- b) 人工多核金属酵素の開発；複数の金属イオンによって活性中心を構築する多核金属酵素は、合成化学的に困難な物質変換を低環境負荷型の反応条件で高選択的に進行させる。そのため、多核金属酵素を人工的に作り直すことで、強力な触媒開発の指針が得られる。しかし、タンパク質内部で複数の金属イオンを設計通り自在に配置することは極めて困難である。このような背景のもと、これまでに我々は独自の計算科学的設計手法を用いて、多核金属中心

の構築に挑んできた。これまでに、いくつかのタンパク質の内部で設計通りの多核金属中心が構築されていることを結晶構造解析によって確認することができた。さらに、そのうちのいくつかにおいて、興味深い特性が発現することを見出した。

- c) 構造変化と触媒機能が連動する人工酵素の開発；生命現象を制御する高次機能，例えばエネルギー変換やシグナル伝達は，複数のタンパク質や酵素で構成される「システム」によって実現されている。このようなシステムを構成するタンパク質の活性は，シグナル分子を介して連動している。そのようなシステムの構築を念頭に，本研究ではシグナル分子との結合によって誘起される構造変化と触媒活性が連動する人工酵素の開発を行っている。現在，シグナル分子との結合によって構造変化するタンパク質への触媒部位の設計に取り組んでいる。
- d) 生物由来ベシクルのエンジニアリング基盤の形成；人工金属酵素の細胞／個体内送達システムとして，我々は生物由来のベシクルに注目している。我々はベシクルに複数種類の機能性分子を搭載するための方法論を開拓している。現在までに，このベシクルの内部に任意のタンパク質を内包することに成功している。

B-3) 総説，著書

Z. LIU, Y. OKAMOTO and S. SATO, “Photocatalytic Structures for Protein Modifications,” *ChemCatChem* **16**(14), e202301424 (2024). DOI: 10.1002/cctc.202301424

岡本泰典, 「生物学的環境における合成金属触媒による非天然化学変換」, *生体の科学*, **75**(2), 170–175 (2024). DOI: 10.11477/mf.2425201841

B-4) 招待講演

Y. OKAMOTO, “Development of designer enzymes for concerted uses with biological molecules,” The 145th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Fukuoka, March 2025.

Y. OKAMOTO, “Regulating the reactivity of a synthetic metal complex by a protein matrix for biochemical applications,” 2024 Frontier Bioorganization Forum, Taipei (Taiwan), September 2024.

Y. OKAMOTO, “Artificial enzyme for biochemical applications,” Korea-Japan Symposium on Molecular Science, Busan (Korea), June 2024.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

錯体化学会副事務局長 (2024–).

理科教育活動

パネルディスカッション司会「研究者という仕事」東北大学 (小学生以上対象) (2024).

その他

生体分子の工学的研究のコミュニティ形成に向けたPodcastの収録・配信 (名称：分子デザインははじめました, URL: <https://t.co/aqYGgPTpK6>, 2024年3月31日配信開始, 2025年3月10日時点で14エピソード) (2024).

B-8) 大学での講義, 客員

東北大学国際学士コース, 全学教育科目展開科目講義「生命科学B」, 2021年4月–2024年7月.

東北大学学際科学フロンティア研究所, 非常勤講師 (客員准教授), 2024年12月–2025年3月.

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さきがけ研究 (受託研究), 「金属イオンのタンパク質内精密多点配置による機能創出」, 岡本泰典 (2022年度–2025年度).

(公財) 豊田理化学研究所 2024年度豊田理研スカラー研究助成金, 「多機能化バイオベシクルの開発」, 岡本泰典 (2024年度).

C) 研究活動の課題と展望

上述のように我々のグループでは, 非天然の物質変換能を付与した人工金属酵素を用いて生体内化学反応ネットワークに介入することをめざしている。この目標の達成に必要なパーツとして, 上記の4つの研究を進めている。今後この4つを並行して進めていくが, 来年度は, この長期的目標に向けて興味深いデータの得られているb) 人工多核金属酵素の研究に力点を置く。