

岡本 泰典（准教授）（2024 年 8 月 1 日着任）

岡本 早紀（技術支援員）

江藤 智子（技術支援員）

川口 律子（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) 生体内での自律構築に向けた人工多核金属酵素の開発
- c) 細胞外膜小胞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：連鎖的に結びついた生体内の化学反応ネットワークを通じて，細胞機能は制御されている。この生体内における化学反応ネットワークを再設計し，物質生産や医薬分野への応用を目指す研究が精力的に展開されている。生体内の化学反応ネットワークへ非天然の化学反応を自在に組み込むことができれば，天然の酵素反応のみではアクセスが困難な高付加価値化合物の生産，さらには新たな作用機序に基づく医薬の開発へとつながる。こうした背景を踏まえ，我々は非天然の物質変換能を備えた人工金属酵素を活用し，生体内の化学反応ネットワークへの介入をめざしている。

人工金属酵素は，①ホストとなるタンパク質が有する内部空間へ非天然の合成金属錯体を導入する方法，あるいは②非天然の金属中心をタンパク質のアミノ酸側鎖によって構築する方法で得ることができる。人工金属酵素研究においては，酵素が有する「温和な反応条件下での高選択的な物質変換能」と，金属錯体の持つ「自然界には存在しない強力な化学変換能」の双方を有する触媒が開発がされてきた。加えて，我々は人工金属酵素が示す「生体分子寛容性」にも注目してきた。生体分子寛容性とは，他の生体分子（タンパク質や酵素など）が共存する環境下においても，人工金属酵素の非天然機能が失活しないことを指す。この特性を活かし，我々のグループでは人工金属酵素を通じた生体内化学反応ネットワークの再編成と制御に取り組んでいる。この目標の実現へ向け，以下の3つのプロジェクトを並行して推進している。

- a) 光駆動型人工金属酵素の開発と応用；これまでに数多くの人工金属酵素が開発されてきたものの，外部刺激を介して触媒活性の制御が可能なものはほとんど報告されていない。我々は細胞内や生体内での活用を視野に入れ，光を用いた活性制御が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へルテニウム錯体を導入することで，その光化学特性を変化させることに成功した。ここで得られた人工金属酵素は光照射によって活性化し，抗体におけるアミノ酸残基選択的な化学修飾反応を触媒する能力を持つ。現在は，金属錯体の選定ならびにホストタンパク質の改変の両面から，この光駆動型人工金属酵素のさらなる高機能化を進めている。さまざまな条件検討の結果，これまでに利用してきたホストタンパク質の大腸菌による発現系の構築が難しいことが判明した。そこで来年度は，*in vitro* 翻訳系の利用など他のタンパク質発現系を検討し，ホストタンパク質への変異導入をねらう。また，計算機科学的手法と併用し，新しいホストタンパク質候補の探索を行っていく。
- b) 人工多核金属酵素の開発；複数の金属イオンから活性中心を構築する多核金属酵素は，合成化学的に難度の高い物

質変換を低環境負荷型の条件下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再構築することにより、強力な触媒開発に資する設計指針を得ることが可能となる。しかしながら、タンパク質の内部で複数の金属イオンを設計通りに配置することは極めて困難である。こうした背景のもと、我々は独自に開発した計算科学的設計手法を駆使して、多核金属中心の構築に取り組んでいる。

- c) 細胞外膜小胞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への展開を念頭に、我々は生物の産生するベシクルのエンジニアリング基盤の確立に取り組んでいる。具体的には、このベシクル内部に複数種類の機能性生体分子を導入するための手法の開発に取り組んでいる。現在までに、ベシクル内外に2つの異なるタンパク質を同時に導入可能であることを示している。

以下では、特に進捗の見られた「b) 人工多核金属酵素の開発」についての成果を記載する。

生体内の化学反応ネットワークへの介入という長期目標の達成に向け、生体内の情報伝達を担っているサイトカインの人工酵素化の研究を進めている。具体的には、サイトカインの一種であるマクロファージ遊走阻止因子（MIF）の内部空間に非天然の多核金属中心を設計した。構築する多核金属中心としては、合成配位子での構築事例のある亜鉛三核錯体をターゲット構造として選定した。まず、独自に立案した計算プログラムを用いた幾何学的な配置探索により、三核亜鉛中心を構築可能な部位の候補を網羅的に割り出した。次に、密度汎関数理論（DFT）計算により、最適な部位を絞り込んだ。得られた設計を基に、実際に MIF 変異体を作製し、亜鉛イオンと混合したところ、X線結晶構造解析により、設計通りに三核亜鉛中心が形成されていることが確認された。設計構造と結晶構造の RMSD は 0.8 Å 以下であり、我々の設計手法の精度の高さを示すことができた。MIF は元来加水分解活性を示さないが、この三核亜鉛中心が形成された MIF、すなわち人工多核亜鉛酵素は外来性功能として高い加水分解活性を発現した。この活性は既報の人工酵素と比較してもトップクラスの値であった。

B-1) 学術論文

A. UENO, F. TAKIDA, T. KITA, T. ISHII, T. HIMIYAMA, T. MABUCHI and Y. OKAMOTO, “A Cytokine-Based Designer Enzyme with an Abiological Multinuclear Metal Center Exhibits Intrinsic and Extrinsic Catalysis,” *Nat. Commun.* **16(1)**, 6781 (2025). DOI: 10.1038/s41467-025-61909-5

B-4) 招待講演

岡本泰典, 「タンパク質で金属錯体を合成する。タンパク質で金属錯体の機能を操る」, 錯体化学若手の会九州・沖縄支部勉強会, 福岡, 2025 年 12 月.

Y. OKAMOTO, “Rational Design of a Synthetic Trinuclear Zinc Center in a Protein Scaffold: Combining Non-native Catalysis with Native Protein Activity,” 21st International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Long Beach, California (USA), August 2025.

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–), 広報・ホームページ委員 (2025–).

金属の関与する生体関連反応シンポジウム評議委員 (2025–).

理科教育活動

30周年記念式典挨拶「岐阜サマー・サイエンス・スクール」中津川市教育委員会 (2025).

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: 分子デザインはじめました, URL: <https://t.co/aqYGgPTpK6>, 2024年3月31日配信開始, 2026年3月現在で23エピソード) (2025).

B-8) 大学での講義, 客員

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), 2025年4月–2026年3月.

B-10) 競争的資金

科学技術振興機構さきかけ研究(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).

科研費基盤研究(B), 「光駆動型タンパク質化学修飾酵素の創成」, 岡本泰典 (2025年度–2028年度).

C) 研究活動の課題と展望

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個別の研究課題として上記の3つの研究を進めている。

今後の展望として, この3つのプロジェクトを並行して進めていくが, その中でも, 長期目標の達成に向けて中核となる人工多核金属酵素の研究に力点を置く。元来有していない新しい機能をMIFに付与することについては上述のように成功している。これを受け, 次なる課題としては①MIF元来の機能が維持されているかの検証, ②変異導入による触媒機能の向上, ③多核金属中心のレパートリーの拡張が挙げられる。来年度は主に①と②に注力して研究を進める。