

2025年5月16日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

世界初、生分解性プラスチック原料 PHA の合成酵素の全体構造を解明

～環境配慮型素材開発の鍵：PHA 生産向上でプラスチックごみ問題の解決に期待～

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（学長：塩崎一裕）研究推進機構の箱嶋敏雄教授、CHEK MIN FEY（チェク・ミンフェイ）助教らの研究グループは、株式会社カネカ（代表取締役社長：藤井一彦）の松本圭司氏および佐藤俊輔博士との共同研究により、生分解性（注1）プラスチックの優れた生物由来の原料となる「ポリヒドロキシアルカン酸（PHA）」の生合成の最重要酵素である「PHA 合成酵素」の三次元の全体構造をX線結晶構造解析法（注2）という手法を使い、世界で初めて明らかにしました。

今回の研究により、PHA合成酵素がどのようにPHAを合成しているかといったPHA合成の仕組みの詳細が明らかになりました。この構造をもとに合成酵素の人工的な改良を進めることで、PHAの工業的生産性を飛躍的に向上させることが期待されます。PHAは優れた生分解性プラスチックの原料であり、万一、誤って自然界に廃棄されても、土壌中や海、川、池の水中にいる微生物によって完全に分解されます。PHAを原料として作られたプラスチックの利用が広く社会に浸透すれば、「分解しない石油由来のプラスチック廃棄物問題」は解決され、持続可能な社会の形成に大きく寄与することが可能となります。

本成果は、環境に優しいバイオマテリアル開発を加速させるとともに、酵素機能の基礎研究においても有用な知見を提供する重要な研究と評価されています。

この成果は令和7年5月6日（火）付けのドイツ国際化学雑誌「Angewandte Chemie International Edition」（アンゲバンテ・ケミー誌 国際版）に掲載されました。（印刷前オンライン速報版は4月25日（金）に電子出版されました。）

【背景と目的】

「分解しないプラスチック廃棄物問題」は持続可能な社会構築のために解決しなければなりません。地上だけではなく、海洋環境におけるプラスチックごみの増加による汚染などの環境問題や、マイクロプラスチック（注3）による魚類等の汚染による人体への影響などの深刻な問題となっています。また、地球温暖化の急速な進行も深刻な環境問題です。そのため、環境負荷の少ない持続可能な素材の開発は、世界的に喫緊の課題となっています。中でも、再生可能資源から製造され、自然環境中で完全に分解される生分解性プラスチックは、従来の石油由来プラスチックに代わる有力な代替素材として世界的な関心を集めています。

ポリヒドロキシアルカン酸（PHA）は、その最も優れた代替素材です。PHA は、もともと微生物が細胞内で合成・蓄積する天然由来のポリエステルであり、優れた生分解性と生体適合性を兼ね備えていることから、包装材、農業用フィルム、医療デバイスなど、多様な分野での応用が期待されています。PHA の性質は、合成を担う酵素である PHA 合成酵素の基質特異性に大きく依存します。PHA 合成酵素は、3-ヒドロキシ酪酸 CoA（3HB-CoA）などのモノマーを重合し、高分子ポリエステルを合成します。しかしながら、基質の選別、重合反応、生成物の排出に関わる詳細な分子メカニズムについては、これまで十分に解明されていませんでした。その大きな原因は、この酵素の全体構造が解明されていないことでした。

そこで、今回、研究グループは、(株)カネカによって産業応用されている PHA 合成酵素を標的として、全体構造の解明を目指して2017年から研究を続けてきました。この合成酵素は、1991年にカネカ高砂工業所の土壌より発見された *Aeromonas caviae* FA440 という細菌由来の PHA 合成酵素 (PhaC_{Ac}) であり、高い触媒活性等の優れた性質により実用性が期待されております。実際、この酵素を用いて生分解性プラスチックの商業生産に(株)カネカは成功しております（図1）。この度、その全体構造を高解像度で明らかにすることに成功しましたので、報告します。

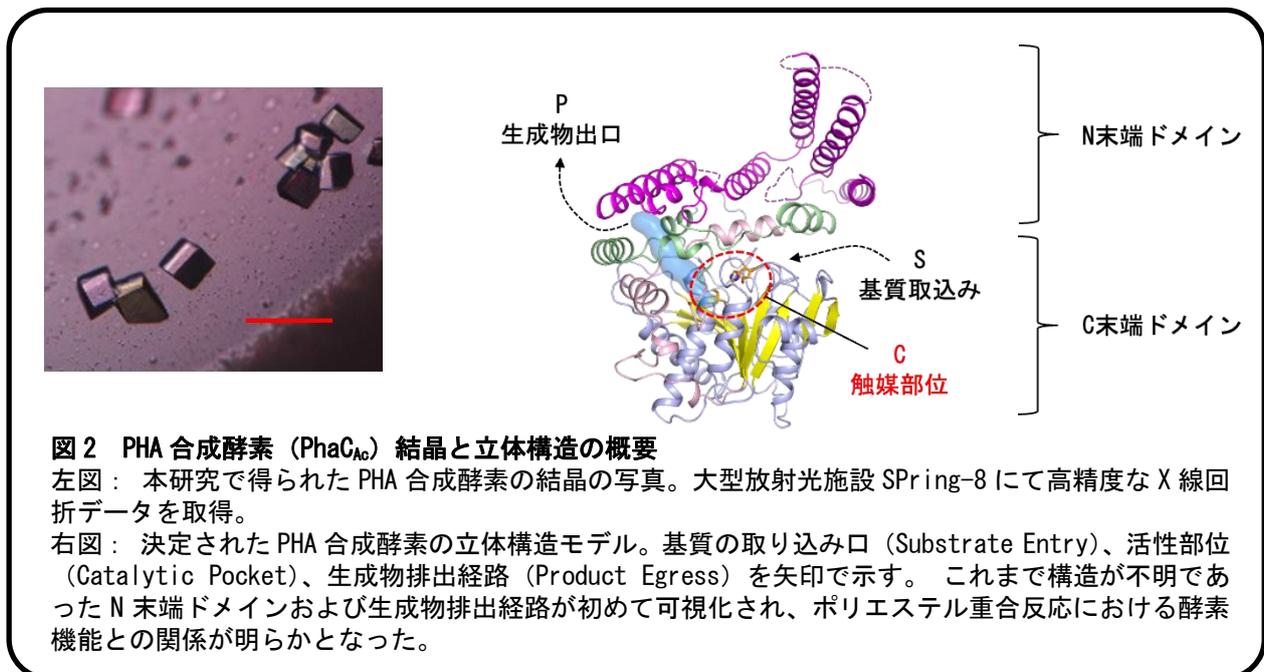
本研究により、種々の製品応用が可能な生物由来のポリエステルである PHA の生合成を担う鍵酵素の合成メカニズムが初めて解明されました。この知見をもとに、PHA 合成酵素の更なる改良が可能となり、有用な PHA 合成の効率的な工業生産に拍車がかかることが期待されます。



【研究の内容】

本研究では、PHA 合成酵素によるポリエステル合成反応の分子機構を、その全体構造にもとづいて解明することを目的とし、構造解析のための PHA 合成酵素の試料調製、および結晶化条件の最適化を行い、反応過程における酵素の静的および動的な構造情報の取得に取り組みました。構造解析には、大型放射光施設 SPring-8 の BL41XU および BL45XU ビームラインを用いて高分解能での X 線回折強度データの収集・解析により、構造決定に成功しました。

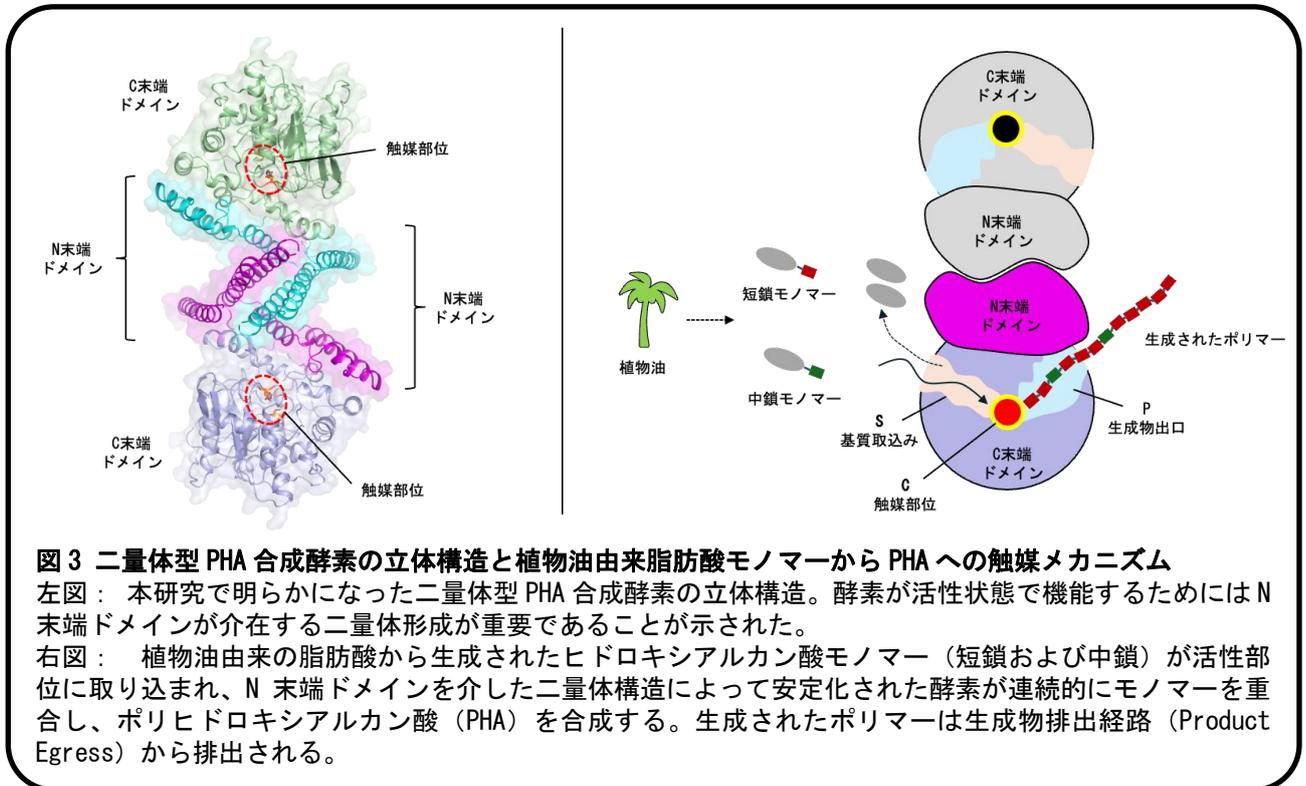
得られた PHA 合成酵素の全体構造から、活性に必要な N-末端ドメインと、酵素としての触媒活性を担う C-末端ドメインの 2 部分からなり、PHA ポリマー合成機構における 3 つの重要な構造要素、(i) 基質取り込み経路 (Substrate Entry Pathway、注 5)、(ii) 活性部位 (Catalytic Pocket、注 6)、(iii) 生成物排出経路 (Product Egress、注 7) が明らかとなりました (図 2)。また、酵素活性を高めることが知られている重要な変異部位が、生成物排出経路の出口付近に位置していることも明らかになりました。



本研究では、2 分子の PHA 合成酵素が、各々の N 末端ドメインどうしの直接の相互作用を通して、安定な二量体構造が形成されていることが明らかになりました (図 3)。PHA 合成酵素の酵素活性には二量体形成が必須であることが先行研究において報告されていましたが、その二量体形成のメカニズムが、本研究によって初めて明らかになったわけです。

さらに、N 末端ドメインと C 末端ドメインの相互作用が、PHA 合成において生成物の排出経路 (トンネル構造) の維持に重要であることも明らかとなりました。本酵素は、植物油由来の脂肪酸から生成された基質のアシル基を基にポリマー化反応を行い、合成された PHA はトンネル状の出口を介して排出されます。各触媒サイクルにおいては、補酵素 A (CoA) が反応後に遊離されます。

また、人工知能を用いたプログラムの AlphaFold(注 8)による構造予測も併用しましたが、N 末端ドメインや生成物排出経路を含む柔軟な領域については、AlphaFold 単独では正確に予測することが困難であることが判明しました。一方で、実験構造との比較により、これらの柔軟な構造要素が PHA 合成酵素の機能、特に二量体形成や生成物排出に不可欠であることが明確に示されました。



【今後の展開】

本研究により明らかとなった PHA 合成酵素の全体構造は、酵素の機能を分子レベルで理解するための重要な手がかりを提供します。

特に、生成物排出経路の可視化により、酵素の活性化メカニズムと触媒反応の全体像が明確となりました。この構造情報を基盤として、今後は高機能な変異体酵素の理論設計や、高分子量・高性能な PHA を効率的に生産するための応用研究が加速すると期待されます。さらに、分解速度や物性を自在に調整できるカスタム型 PHA 素材の開発にもつながり、用途に応じたバイオプラスチックの実現が可能になると見込まれます。

本成果は、環境に優しいバイオマテリアルの開発に資するだけでなく、再生可能資源を活用した持続可能な社会の実現にも貢献します。また、本研究は産業界（カネカ）とアカデミア（奈良先端科学技術大学院大学）との共同研究により生み出された成果であり、実用性と学術的意義を兼ね備えた好例といえます。今後の産学連携による技術革新のモデルケースとして、広く注目を集めることが期待されます。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の A-STEP（産学共同実用化開発事業）および新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の支援も受けて実施されました。また、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（若手研究）による支援も受けています。

【用語解説】

注 1 生分解性 (biodegradable) : 微生物等によって完全に消費され自然的副産物（水、バイオマス、炭酸ガス、メタン等）のみを生じる素材の特性。PHA はもともと微生物が作り出した生物のための物質（バイオマス）の一つであり、微生物自身が PHA を分解して炭素源として微生物自身のために利用するので、「完全生分解性」をもつ。

注 2 X 線結晶構造解析法 : 光の回折現象を応用して、X 線を結晶に照射して得られる回折パターンから、結晶中の分子の立体的な配置を決定する方法。結晶が得られると、タンパク質や DNA などの複雑な生体高分子から構成される複合体の立体構造を原子レベルで明らかにできる。兵庫県にある大型放射光施設 SPring-8 といった、強力なエネルギーをもつシンクロトロンによる放射 X 線を用いることで、微小な結晶（0.01-0.5 mm 程度）からデータを収集することが可能である。

注 3 マイクロプラスチック : 自然界に廃棄されたプラスチックが物理的的刺激や紫外線などの影響で砕かれて微小（5 mm 以下）となったプラスチック片。マイクロプラスチックは、有害物質や細菌、ウイルス等を付着させることができ、動物や魚等の体内に入ると、食物連鎖によって人の口の中に入る危険性が問題視されている。

注 4 Green Planet® : カネカが開発した PHA の一つである PHBH であり、100%バイオマス由来の生分解性バイオポリマーである。微生物が植物油などを原料として取込み、PHA ポリマーを生合成するはたらきを利用して生産する。自然界に存在する微生物によって分解され、二酸化炭素と水になる。生分解性が高く、地上の土中だけでなく、海水中でも分解される。

注 5 基質取り込み経路 (Substrate Entry Pathway) : 酵素が基質分子を活性部位に取り込む際に通過する経路。タンパク質内部または表面に存在し、基質の大きさや性質、経路の構造によって反応速度や基質特異性が左右される。

注 6 活性部位 (Catalytic Pocket) : 酵素分子内に存在する、基質との結合および化学反応が実際に行われる部位。特定のアミノ酸残基が反応中心となっており、基質の変換や生成物の形成に直接関与する。

注 7 生成物排出経路 (Product Egress) : 酵素反応によって生成された生成物が、活性部位から酵素外へと移動する際に通過する経路。構造的な開口部やトンネル状の領域で構成され、生成物の大きさや疎水性に応じて排出効率が異なる。

注8 AlphaFold : DeepMind 社が開発した、人工知能を用いたタンパク質立体構造予測システム。アミノ酸配列から高精度な三次元構造を予測できることから、近年の構造生物学において革新的なツールとされている。特に実験的に構造が得られない場合の補完的手法として広く利用されている。

【掲載論文】

タイトル : Structures of Polyhydroxyalkanoate Synthase PhaC From *Aeromonas caviae*, Producing Biodegradable Plastics.

(和訳:生分解性プラスチックを生産する *Aeromonas caviae* 由来ポリヒドロキシアルカン酸合成酵素 PhaC の立体構造)

著者 : Min Fey Chek¹, Sun-Yong Kim¹, Tomoyuki Mori¹, Keiji Matsumoto², Shunsuke Sato², Toshio Hakoshima^{1*}

(チュク・ミンフェイ¹、キム・スン - ヨン¹、森智行¹、松本圭司²、佐藤俊輔²、箱嶋敏雄¹)

所属 : ¹奈良先端科学技術大学院大学, ²株式会社カネカ

掲載誌 : Angewandte Chemie International Edition (アンゲバンテ・ケミー誌 国際版)

DOI : 10.1001/anie.202504626

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 タンパク質工学研究室

箱嶋敏雄 教授、CHEK MIN FEY 助教

TEL : 0743-72-6228 、 0743-72-5495

E-mail : hakosima@bs.naist.jp、 chek.minfey@bs.naist.jp

研究室紹介ホームページ : <https://bsw3.naist.jp/hako/>

<報道に関すること>

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 渉外企画係

TEL : 0743-72-5063/5112 FAX : 0743-72-5011 E-mail : s-kikaku@ad.naist.jp