

奨励賞受賞 淡川孝義氏の業績



東京大学大学院薬学系研究科の淡川孝義博士が、「微生物からの医薬品骨格生合成酵素の発掘と利用」により2020年度日本薬学会奨励賞を受賞した。心からお祝い申し上げます。淡川氏は、2005年に東京大学農学部を卒業し、2008年に同大学大学院農学生命科学研究科博士前期課程を修了、2011年に同大学大学院同研究科博士後期課程で博士を取得後、ただちに同大学大学院薬学系研究科天然物化学教室に助教として着任した。その後2018年に講師、2019年に准教授に昇任し、現在に至っている。また2014年から2年間、米国・カリフォルニア大学スクリプス海洋研究所に出向し、研鑽を積んだ。

天然から単離される新規化合物が減少の一途を辿るなか、天然物生合成酵素のマシナリーを精密解析し、得られた知見を用いて人為的に生合成経路を設計する、合成生物学による物質生産手法に注目が集まっている。酵素触媒機能の複雑さゆえ、この手法を医薬品シードなどの物質生産へと応用するためには分野横断的な学術領域の知見、実験技術が必要になる。淡川氏は、天然物化学、有機化学、分子生物学、酵素学、微生物学と数多くの分野で研鑽を積み、薬学分野での物質生産研究を精力的に展開している。

例えば、メロテルペノイドは多様な構造を持ち、免疫抑制剤など医学的に重要な化合物群である。その生合成酵素遺伝子を遺伝子操作が容易な宿主に導入し発現することで、扱いやすく、高収量な物質生産系の構築が達成できる。淡川氏は糸状菌の酵素発現系を構築し、代謝経路を迅速に組み替え、簡便に新規化合物を生産する物質生産系の構築に成功した。同種の化合物で抗寄生虫治療薬シードのアスコフラノン生合成経路を明らかにし、生産菌の遺伝子操作を行うことで、野生株を超える高収量でアスコフラノンを生産する有用微生物を創出した。さらに、放線菌のテルペンインドール化合物テレオシジンの生合成研究に取り組み、メチル化を起点とする新規テルペン環化反応を解明した。またスルホンアミド抗生物質の生合成研究では、類似経路の存在しない代

謝物の生合成機構の解明に取り組み、tRNA依存性アミノアシル化酵素、システインからスルホンアミドS-N結合形成までを導く新規金属性酸化酵素の触媒機能を明らかにした。微生物二次代謝酵素の発掘による新規生体触媒の発掘、供給を精力的に行った。

また、シアノバクテリアから単離される抗細菌、抗腫瘍活性アルカロイド生合成におけるプレニル基質転移酵素注目し、その結晶構造解析に取り組んだ。その結果、金属イオンの有無による複合体構造の構造変化を明らかにすることに成功した。非天然型薬用プレニル化合物合成反応の設計のために重要となる、鍵酵素の構造機能解明に成功した。酵素を用いた物質生産研究では、一般に改変が困難とされるモジュール酵素の反応改変に取り組み、非天然型デブシペプチドの生産を行った。放線菌が生産する抗真菌薬、抗ガン剤活性化合物である、アンチマイシン化合物群生合成酵素の共通の基質から、それぞれラクトン環のサイズや側鎖構造の異なる化合物を作り分ける多様性に注目し、エンジニアリングすることによって、新規アンチマイシン化合物生産を行った。本研究は、合成生物学の知識、手法を用い、酵素学の知識を用いて非天然型酵素をデザインし、今後のモジュール酵素を用いた有用ポリケタイド、ペプチド化合物生産系の構築に繋がる、世界を先導する画期的な研究成果であった。

上述した淡川氏の研究は、*Nat. Commun.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem.* 誌などのトップジャーナルに掲載されている。今後も、有機化学、酵素化学をベースに、天然の生合成経路を人為的に操作することで、物質生産システムの制御による、新規薬理活性化合物の安定供給に関する、優れた研究を展開することを大いに期待している。今回の受賞を機にさらに幅広く活躍されることを祈念する。

キーワード 生合成, 酵素, 天然物, 物質生産, 医薬品化合物

阿部郁朗 Ikuro ABE
東京大学大学院薬学系研究科

Copyright © 2020 The Pharmaceutical Society of Japan