



## 学術振興賞受賞 脇本敏幸氏の業績

北海道大学大学院薬学研究院の脇本敏幸教授が「海洋生物活性天然物の生合成に関する研究」により、2021年度日本薬学会学術振興賞を受賞した。心よりお祝い申し上げる。

脇本氏は、学生時代から従事してきた海洋生物活性天然物を中心に幅広い天然物化学研究を展開している。これまで日本近海の海洋無脊椎動物からは数多くの生物活性物質が単離報告されてきたが、それらの実際の生産者は動物ではなく、共生する微生物であることが長年疑われてきた。脇本氏はこの謎に学生時代から興味を抱いていたため、近年目覚ましく発展した生合成研究手法を駆使して、海綿由来二次代謝産物の生合成研究に着手した。伊豆半島、伊豆諸島に生息する海綿動物のメタゲノム解析に挑戦し、多様な生物活性物質の生合成遺伝子を明らかにするとともに、難培養性の海綿共生細菌 *Candidatus Entotheonella sp.* をそれらの生産菌として同定した。本研究成果は、医薬品開発へ向けた海洋天然物の持続可能な供給を目指すうえで1つの方向性を提示する。生産菌の可培養化や異種生産系の確立など、今後の更なる発展が期待される。さらに本研究過程において、強力なタンパク質脱リン酸化酵素阻害剤であるカリクリン A のリン酸化-脱リン酸化を介した天然のプロドラッグ機構も明らかにしている。

近年では、海洋放線菌より単離されたカテプシン B 阻害活性物質、スルガミド類に着目して生合成研究を実施した。スルガミド類の生合成遺伝子は、典型的な非リボソーム依存性ペプチド合成酵素 (NRPS) によって構成されるが、興味深いことにペプチド環化に必須であるチオエステラーゼ (TE) ドメインがクラスター内に見当たらなかった。TE ドメインを欠落した NRPS にもかかわらず、生産される化合物は head-to-tail 型の環状ペプチドであるため、未知の環化酵素の存在が疑われた。脇本氏はこの点に興味を抱き、環化酵素の探索、同定を進めた。その結果、非リボソーム依存性ペプチドの生合成に関与する全く新しいペプチド環化酵素 SurE を

発見した。SurE は従来の TE には相同性を示さず、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) に高い相同性を示したため、新たに PBP-type TE と命名した。

さらに興味深いことに、スルガミドの生合成遺伝子クラスターには環状オクタペプチドであるスルガミド A~E と環状デカペプチドであるスルガミド F の両方の NRPS モジュールがコードされており、鎖長も構成アミノ酸も異なる2つのペプチドを SurE が認識して効率的に環化を触媒することが判明した。このことは SurE の寛容な基質特異性を示唆しており、実際に SurE は N 末端、C 末端のアミノ酸残基には比較的高い選択性を示すが、内部の配列には寛容な選択性を示すことが明らかになった。SurE は多様な基質に対して効率的なペプチド環化を触媒する酵素であるため、今後生体触媒としての応用が期待される。

このように脇本氏は、海洋天然物の生合成研究を起点として様々な分野へ波及効果の及ぶ研究成果を上げてきた。今後も新しい領域を切り拓く天然物化学者として国内外で活躍し、薬学全体の発展に貢献されることを祈念する。

### キーワード

海洋天然物、生合成、共生微生物、非リボソーム依存性ペプチド、環化酵素

阿部郁朗 Ikuro ABE  
東京大学大学院薬学系研究科教授

Copyright © 2021 The Pharmaceutical Society of Japan