



奨励賞受賞 森 貴裕氏の業績

東京大学大学院薬学系研究科の森貴裕博士が、「天然薬物生合成酵素の機能解析と有用物質生産への応用」により2022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る。森氏は、2010年に静岡県立大学薬学部を卒業し、2012年に東京大学大学院薬学系研究科博士前期課程を修了後、2014年に博士後期課程を2年で中退、所属研究室の助教に着任した。2016年に博士号を取得後、2016年4月から1年9か月間、スイス連邦工科大学チューリッヒ校 Donald Hilvert 教授の研究室に博士研究員として留学して研鑽を積んだ。2018年に所属研究室に復職し、現在に至っている。2020年にはJST 戦略的創造研究推進事業さきがけ「革新的植物分子デザイン」の研究者にも採用されている。

森氏は、天然薬物の生物活性に重要な骨格構築や修飾反応に関わる酵素の構造解析により、その反応機構を深く理解し、構造を基盤にした酵素機能改変研究を行うことで、天然薬物の生産に関わる酵素をいかに新規生物活性化合物の創出に利用するかという、天然物化学を創薬へと展開する研究に精力的に取り組んでいる。本稿では、森氏の最近の代表的な業績について紹介する。

ポリフェノール類は植物や微生物に広く分布し、多様な生物活性を示すため、医薬品候補としても期待される化合物群である。森氏は、植物や微生物が生産するポリフェノール類の基本骨格構築を行う酵素群の研究を通して、炭素-炭素結合や炭素-窒素結合の形成、芳香環の構築など、植物や微生物の枠を超えて共通のメカニズムによって行われる酵素触媒機能を明らかにした。さらに、ポリフェノール類を代謝する腸内細菌由来複合体形成酵素群に着目し、試験管内機能解析やクライオ電子顕微鏡、X線結晶構造解析を組み合わせた酵素立体構造の解明を行い、これらポリフェノール類がヒト体内の腸内細菌によって代謝活性化される酵素的機構を明らかにした。

強力なプロテインキナーゼC活性化作用を示す

薬用天然物テレオシジン類の研究においては、合成基質を用いたシトクロムP450酵素の機能解析と立体構造解析により、生物活性発現に必須な9員環ラクタム構造の形成機構を提唱した。さらに、酵素反応機構を基盤として設計した合成基質を酵素に作用させることで、非天然型新規テレオシジン類縁体の創出にも成功した。また、活性増強に重要なプレニル基転移反応にも着目し、インドールプレニル基転移酵素の立体構造基盤を解明したうえで、結晶構造に基づく変異導入により基質や生成物選択性を改変し、野生型酵素が生成しない新規テレオシジン類縁体の生産を達成した。

免疫抑制薬であるミコフェノール酸などの重要な化合物を多く含む化合物群であるメロテルペノイドの研究において、森氏は、分子骨格の多様化に関わる酸化酵素の構造機能解析と触媒機能改変にも着手した。例えば、オースチノールとパラヘルクオニンの生合成に関わる多段階の酸化反応を触媒する α -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼのX線結晶構造解析を行い、基質、中間体、および生成物の複合体構造から詳細な酵素反応機構を解明した。加えて、生成物特異性の制御に重要なアミノ酸残基に変異を導入することで、本来の生成物からさらに酸化反応の進んだ生成物を創出することに成功した。これまで困難とされてきた酵素の合理的触媒機能拡張と驚異的な多段階酸化反応型人工酵素の創出に成功した画期的な成果と言える。

森氏には、今回の受賞を機に幅広く活躍し、結晶構造解析、酵素工学、酵素を用いた物質生産研究をさらに発展させ、天然物をベースとした創薬研究に大きく貢献することを期待する。

キーワード

天然物、生合成、酵素、酵素工学、立体構造解析

阿部郁朗 Ikuro ABE

東京大学大学院薬学系研究科教授

Copyright © 2022 The Pharmaceutical Society of Japan