

## 学術振興賞受賞 森田洋行氏の業績



富山大学和漢医薬学総合研究所の森田洋行教授が、「植物由来生物活性化合物の探索と生合成酵素の立体構造解析」により、2023年度日本薬学会学術振興賞を受賞された。心からお祝い申し上げる。

森田氏は、2001年に静岡県立大学大学院薬学研究科博士後期課程で博士号を取得し、その後、カナダ・アルバータ州立大学博士研究員、三菱化学特別研究員、三菱化学生命科学特別研究員、静岡県立大学薬学部助教、東京大学大学院薬学系研究科天然物化学教室助教を経て、2012年に現職に着任している。

大学院生時代に従事した植物成分生合成酵素の機能解析と新規化合物創生への応用研究を通して、天然物生合成酵素の触媒機構と機能改変に興味を抱くに至り、植物生合成酵素のX線結晶構造解析を中心に様々な天然物化学研究を展開している。森田氏は、天然物生合成酵素のなかでも、特に植物ポリケタイドの基本骨格の構築に関わるⅢ型ポリケタイド合成酵素(PKS)に着目し、それらの酵素の触媒機構を三次元レベルで解明し、かつ、その触媒機構に基づいて機能を改変することで化合物の多様性拡大を図ってきた。Ⅲ型PKSの多くは、開始基質であるアシル CoA にマロニル CoA を順次縮合させた後、閉環反応を触媒することで、フラボノイドやスチルベンなどの基本骨格を構築する。一方、CUS というⅢ型PKSは、クマロイル CoA にマロニル CoA を縮合させた後、マロニル CoA の代わりに、生成したジケタイド中間体を伸長基質として用いることで、クルクミノイドへの変換を一挙に触媒する。森田氏は、その特異な触媒機構に興味を持ち、CUS の結晶構造を取得することで、この酵素がジケタイド中間体とクマロイル基を同時に収めることができる極めて大きな活性中心キャビティを有するとともに、触媒残基近傍に求核性の水分子を有しているため、ワンポットでクルクミノイドを生産できることを明らかにした。加えて、その活性中心キャビティに変異を導入することで、野生型では生産することができなかったビスデメトキシクルクミンを生産す

ることに成功し、CUS の触媒機構の解明とともに、このタイプのⅢ型PKSの機能改変に更なる展望を与えた。最近では、沈香の芳香成分フェニルエチルクロモンの基本骨格が、PECPSと名付けたⅢ型PKSによって生合成されることを北京中医薬大学の史教授ら他との共同研究において明らかにした。高級香木である沈香の芳香成分は基原植物への細菌等の長期感染によって蓄積するため、沈香として利用できるのはわずか数%と限られている。本成果は、沈香の人工生産や沈香芳香成分の酵素合成に新たな展望を与えるものであり、国際的にも高く評価されている。

これら以外にも、テトラヒドロカンナビノイドの生合成において、オリベトール酸への変換を触媒する閉環酵素(OAC)の結晶構造を取得することで、OACの基質のアシル基制御に関わるポケットを見いだした。そのポケットに変異を導入し、上流のⅢ型PKSにも変異を導入することで、野生型の生合成酵素では生産することができなかった炭素数9と11のアルキル鎖を有するオリベトール酸アナログの生産を可能にし、生合成酵素を活用したカンナビノイド3位アナログ体の生産に新たな展望を与えている。また新たな創薬ターゲットに対するアッセイ法を自ら確立し、それら標的に対する天然阻害剤の探索においても活発に研究を展開している。

このように、森田氏は天然物生合成酵素の精密機能解析を基盤とし、多種多様の新規化合物の創出へと結びつく成果を着実に上げてきた。機能改変酵素を用いることで、理論的には、無限の新規化合物を生み出すことが可能である。今後も次世代型の天然物化学研究を活発に展開し、薬学会の発展に貢献されることを祈念する。

キーワード

天然物、生合成、酵素、結晶構造、酵素工学

阿部郁朗 Ikuro ABE

東京大学大学院薬学系研究科教授

Copyright © 2023 The Pharmaceutical Society of Japan