

学術振興賞受賞 阿部郁朗氏の業績

海老塚豊

Yutaka EBIZUKA

東京大学大学院薬学系研究科教授

平成 20 年度日本薬学会学術振興賞が、静岡県立大学薬学部の阿部郁朗博士の「天然物の生合成工学に関する研究」に授与された。阿部氏は 1984 年に東京大学薬学部を卒業後、直ちに薬学系研究科大学院へ進学し、以来一貫して天然物の生合成と生理活性に関する研究に従事し、数多くの成果を挙げている。大学院在学中の直接の指導教官として、今回の受賞を大変嬉しく思う。

阿部博士は、1989 年に学位取得後、渡仏(1989～1991 年)し、Guy Ourisson, Michel Rohmer 両教授のもと、さらに渡米(1991～1998 年)後は Glenn Prestwich 教授とともに、コレステロール生合成の鍵酵素となるスクアレン環化酵素などの生物有機化学的研究に従事した。1998 年に帰国、静岡県立大学薬学部にて講師として着任し(生薬学講座、野口博司教授)、現在に至っている。今回の受賞は、静岡における最近 8 年間の研究成果が対象であり、天然物の生物有機化学領域においてブレイクスルーとなる重要な研究を数多く含んでいる。

さて今後の医薬資源の開発について考えた場合、多様性に富む化合物群をいかに効率良く生産し創薬シードとして提供できるか、が鍵になる。二次代謝酵素の中には、微妙な構造の違いで基質特異性や生成物の構造が大きく変化するものがあり、これが天然物の分子多様性を生み出す大きな要因になっている。それゆえ阿部博士が、二次代謝産物の基本骨格構築を担う生合成鍵酵素の研究が将来の創薬化学に決定的な貢献をすることを予見し、酵素触媒機能の拡張による非天然型新規化合物の創出を実現し、セレンディピティに頼らない合理的な方法論を展開したことは、まさに賞賛に値する。

阿部博士は、人為的な酵素機能の制御と分子多様性創出のモデルとして、ポリフェノールの基本骨格を構築する植物Ⅲ型ポリケタイド合成酵素と、ステロイドやトリテルペンの分子骨格を決定するスクア

レン環化酵素をとりあげ、これら酵素に化学合成した人工基質をプローブとして作用させることにより、異例ともいえる広範な基質特異性と触媒能力を示すことを明らかにした。すなわち、ヘテロ芳香環含有非天然型ポリケタイドや、立体化学が厳密に制御された超天然型 6 環性ステロイドなど新規化合物の産生に成功し、酵素触媒機能の拡張と新規骨格創出への展望を与えた。一方、天然より新規生合成酵素を探索した結果、多様な骨格を有する植物ポリフェノール類の生合成酵素遺伝子が、少なからずⅢ型ポリケタイド合成酵素スーパーファミリーに含まれることを明らかにし、これまで関連性が考えられなかった一連の植物二次代謝産物の生合成に統一的な視点を与えた。また、これら酵素の部位特異的変異の結果から、基質及び生成物特異性を決定する活性中心アミノ酸残基を同定し、さらに X 線結晶構造解析の結果に基づく合理的な変異の導入により、C2 単位の縮合数の拡大、非天然型炭素-炭素結合、炭素-窒素結合の形成、さらには縮合芳香環系の構築などにも成功し、これまで困難とされてきた酵素触媒機能の操作にも展望を開きつつある。

阿部博士の研究の特徴は、有機化学を基盤としながらも、多領域の学問分野の方法論を巧みに応用している点にある。遺伝子情報を生物有機化学に応用するうえで、低分子プローブの設計と合成から微量酵素反応生成物の単離精製と構造解析、さらには遺伝子や酵素タンパクの取り扱いに至るまで、研究手法は多岐にわたる。博士は、「生合成工学」ともいふべき新しい学問領域の開拓を目指しているが、これは生物多様性の追求と有機化学の合体により、知の統合としての生薬学を先端科学として具現化しようとする試みであり、博士の先進性を評価したい。阿部博士の研究成果は、既に国内のみならず国際的にも高い評価を受けているが、今回の受賞を機に更に幅広くご活躍されることを期待したい。