

酵素で解き明かす 生合成のメカニズム

酵素の結晶構造の解析により、
植物や微生物が行う
生合成の研究に取り組む森貴裕さん。
社会実装可能なオンリーワンの
化合物の創生を目指す。

東京大学
大学院薬学系研究科天然物化学教室 准教授

森 貴裕

もり・たかひろ 1988年、静岡県生まれ。静岡県立大学薬学部卒業。東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退。薬科学博士。同研究科助教、チューリッヒ工科大学博士研究員、JST 戦略的創造研究推進事業さきかけ研究者（兼任）、JST 創発的研究支援事業研究者（兼任）を経て、2023年4月より現職。2023年4月、科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞、同年10月、第65回天然有機化合物討論会奨励賞受賞。趣味は水泳。日本酒愛飲家。休日は1歳になったばかりの長男と遊んで過ごす。

[第38回松籟科学技術振興財団研究助成受賞]

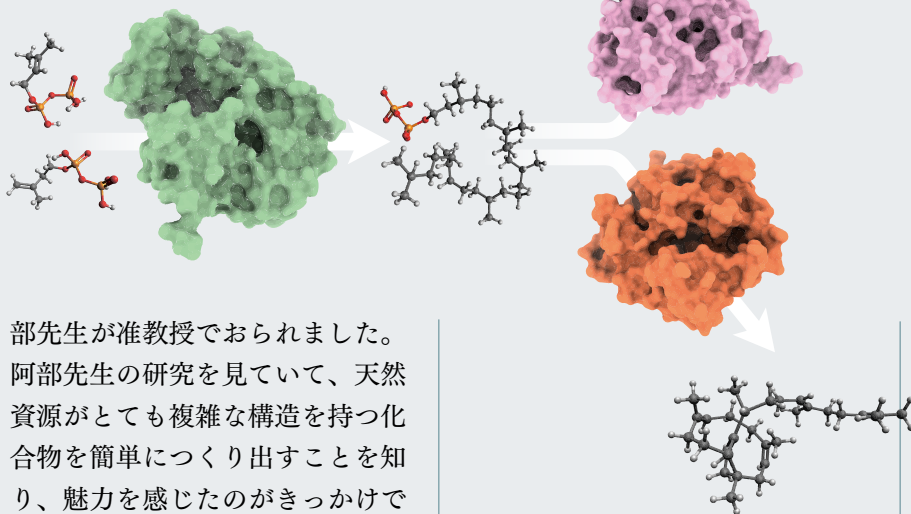
複雑な化合物をつくり出す 天然資源の機構に魅せられて

—まず、現在の研究テーマについて
お話しいただけますか。

一言でいえば、天然物化学です。その中でも僕は化合物の生合成、つまり植物や微生物が医薬品のもとになるような複雑な分子をどうつくっているのか、その分子機構や化学反応を明らかにする研究をしています。特に着目しているのが、酵素です。生物が化合物をつくるときに触媒の役割を果たすのが酵素で、何段階もある反応が進んでいくときに酵素がどう機能しているのか、それを解明するために今は主に酵素の構造を見ています。

—なぜこのテーマを選んだのでしょうか。

今、僕は阿部郁朗先生の研究室に所属していますが、静岡県立大学の学生だったとき、研究室に阿



部先生が准教授でおられました。阿部先生の研究を見ていて、天然資源がとても複雑な構造を持つ化合物を簡単につくり出すことを知り、魅力を感じたのがきっかけです。学部生の頃からですから、もう14~15年、このテーマで研究していることになります。

—先生の研究は、何か新しい化合物を合成することが目標なのですか。

大きな目標が3つあります。1つは、天然物が化合物をつくり出す分子機構を明らかにすること。これはサイエンス的な興味をベースにした目標です。2つ目は、薬やバイオマス材料などに使える有用な新しい化合物をつくり、社会還元すること。そして3つ目は、そうした化合物をより効率的につくり出す方法を確立することです。

酵素の連続反応は まるで自動車工場

—反応を触媒する酵素はいろいろあるのですか。

はい、さまざまな酵素があります。それぞれの酵素が連続した反

応を何段階も組み立てていって、最終的な化合物ができます。学生に講義するときには、自動車工場のベルトコンベヤーのような形で、簡単な部品から始まって酵素がガチャガチャと組み立てていくことで、最終的に自動車ができる、生成はそういうものだと話しています。

—さまざまな酵素は、それぞれ役割が異なるのでしょうか。

反応を触媒するという点は同じですが、ポリタケイドという化合物を構築するポリタケイド合成酵素、装飾を行う酸化酵素などいくつかのグループに分かれており、機能が異なります。また、ごくまれには多機能型の酵素もあります。複数の段階を経る反応で、ある段階の反応を触媒した後に別の段階の反応を触媒する酵素もありますし、本来なら1段階ずつの反応な

のに、一気に4段階くらい反応を進める酵素もあります。

——4段階も反応を進めるメカニズムはわかっているのですか。

そのメカニズムは、酵素の結晶構造を解くことで解明できています。ある基質のときにはこういう形、次の基質のときには別の形というように、異なる形を活性部位に保持することができ、その時々で形が違う化合物を受け入れる。だから、1つの酵素で何段階も進めることができるのです。

新旧の技術の組み合わせで酵素の結晶構造を解析

——現在は、どのようなことを進められているのでしょうか。

これまでのX線による結晶構造解析技術に、クライオ電子顕微鏡という2017年にノーベル化学賞を受賞した新しい技術による解析を組み合わせ、酵素の結晶構造を解き明かすことに取り組んでいます。

——研究室でどういう作業をされているのか、ちょっとイメージがつかめないのですが。

酵素の機能解析だと、試験管内で酵素反応をかける作業になるので、座りながらピペットを動かす作業がメインになりますね。

X線による構造解析では、まず酵素を結晶化し、それをつくばにある高エネルギー加速器研究機構や兵庫県のSPring-8に送り、出てきたX線解析の結果を解析して構造を見ます。結晶は0.1~0.2ミリくらいの大きさなので、肉眼ではほとんど見えません。だから顕微鏡をのぞきながら、先端に輪がついた器具を使って結晶を拾います。いうなれば金魚すくいのような感じですよ。

——研究で特に難しいのはどういうところですか。

生合成のメカニズムを知るためには酵素の構造の理解が欠かせませんが、構造の解析だけでは化学反応の仕組みは解明できません。

そこで例えば、酵素が働きかける対象である基質に異なるものを用いて、反応がどう変化するかといった研究もしています。しかし、どういう基質を使えば反応がより詳細に見られるのか、そこを探るのがなかなか難しいですね。

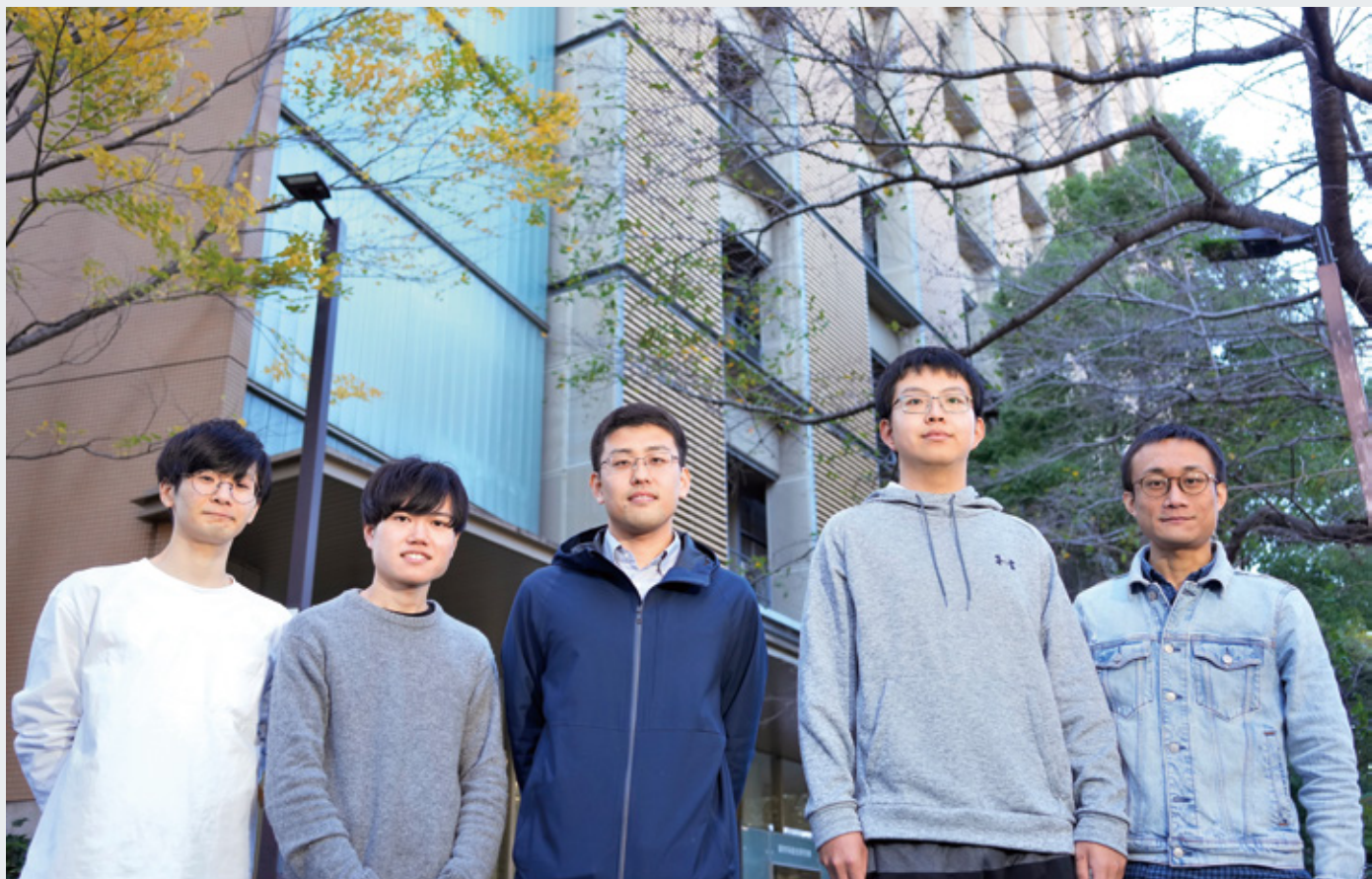
また、酵素の結晶化がうまくいかず、結晶が出てこないことが時々あります。

——どうして出てこないのでしょうか。

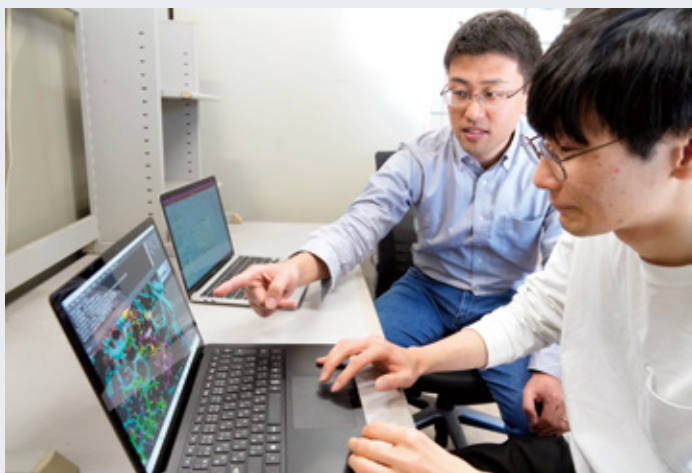
原因はいろいろあります。酵素は複雑な構造のタンパク質で、不安定です。ちょっと温度が上がっただけで死んでしまうこともあります。温度管理をしっかりとしたり、いろいろバッファーの条件を変えたりして改善もしていますが、ブレークスルーというようなことはないですね。地味な作業です。

変異の導入でつくるオンリーワンの化合物

——酵素の構造や反応のメカニズムな



森准教授（中央）と研究室の皆さん



酵素構造解析について学生とディスカッションする森准教授



生成した結晶は手作業で拾われる

どがわかれば、新しい化合物の生成や、より効率的な生合成などが可能になってくるのではないのでしょうか。

はい。酵素が基質と結合する活性部位を改編することで、天然にはない、本来の生合成ではつくられないような化合物をつくることができます。

— どのような方法で新しい化合物が生まれるのでしょうか。

酵素は水素結合などにより、活性部位で基質をがっちりつかんでいます。その水素結合を壊したり、活性部位のアミノ酸を少し異なるアミノ酸にしたりすれば新しい反応になるのではないかと考え、ランダムに変異を導入する進化分子工学という手法を取り入れています。ほんの1つか2つ、変異を導入することで全然違う形の化合物がつけられます。自然にはない化合物になりますから、学生には「君たちもオンリーワンの化合物をつくることできるよ」といっています。

— 3つの目標のうち、有用な新しい化合物をつくるという目標にかかわる研究ですね。

有機合成的に難しい反応を酵素が行っている場合があるのですが、それを模倣することでバイオミメティックな新しい反応に結び付けることもできるのではないかなど、いろいろ試しています。

研究に必要な心構えは「タンパク質至上主義」

— 先生はどのくらいの時間、作業をされているのですか。

夜の8時か9時頃までは研究室にいますね。授業や会議以外は、ほぼ研究室に籠っている状態です。自分で実験もしますし、学生とディスカッションもします。阿部先生の研究室では毎週土曜日、研究報告会があるので、休みは日曜くらい。研究報告会は学生同士のディスカッションの場にもなっていますし、ほかの人の考え方や発想を知ることが学生にとってとてもいい勉強になっていると思います。

— こういう研究をしている人は、世界にどれくらいいるのでしょうか。

最近、結構増えてきています。遺伝子解析技術やシーケンサーの技術が進化してきて、遺伝子を読めば生合成がわかるようになってきたことが影響しているのだと思います。以前は、この分野の研究で日本は先頭のほうを走っていたのですが、最近は中国の研究が進んでおり、日本は劣勢です。僕は危機感を持っています。

— 先ほど挙げた3つの目標を達成するのが山頂とすれば、今は何合目くらいですか。

まだ3合目か4合目くらいではないのでしょうか。4合目にはまだ行っていないかもしれません。

— 足りないのはどういった部分ですか。

より効率的な生産方法の構築が、まだまだです。研究で試してはいますが、効率はせいぜい2倍とか3倍くらいにしかありません。工業生産のレベルまで進めることを考えたら、2倍3倍では全然足りません。

— 少なくとも数十倍は必要ですか。

そうですね。1リットルでグラムスケールの化合物がつくれるくらいじゃないとだめだという話は、よく聞きます。

— 山頂にたどり着くには、あとどれくらいかかりそうですか。

15年くらいでたどり着きたいと思っています。社会実装まで行くには、やはりそれくらいかかるでしょう。

— この研究をしていてよかったと思うのは、どういうときですか。

結晶を見るのが好きなので、結晶の構造が解けたときはうれしいですね。その酵素がどうしてできたのかがわかり、今まで解かれてきた結晶構造とは違う形をしていたりすると、非常にうれしいです。

— この分野の研究者に必要なスキルや資質は何でしょうか。

根気強さ。それと、酵素をはじめとしたタンパク質をいかにもてなせるか。タンパク質至上主義です。赤ん坊をあやすように、大切に扱わなければなりません。