

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 植物生合成酵素の機能改変と物質生産系の確立

2. 個人研究者名

森 貴裕（東京大学大学院薬学系研究科 准教授）

3. 事後評価結果

植物の二次代謝産物の合成に関わる酵素群は巨大複合体であるメタボロンを形成し、チャネリング効果により生合成反応の効率化が行われることが多いとされているが、その立体構造や、原子レベルでの相互作用を明らかとした研究例は少なく、チャネリングの分子基盤は不明である。本研究課題では、X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡を併用した酵素の立体構造解析を利用し、この未解明の課題に挑戦しながら、植物の代謝関連酵素による非天然化合物の産生と、酵素群の複合体立体構造解明、さらにこれらの知見に基づくコンビナトリアル生合成の効率化に取り組んだ。

まず、大複合体を形成するC-脱糖化酵素複合体（DgpBC および DfgAB）の立体構造解析を行い、酵素群がヘテロ二量体を形成することによって活性部位が構築されることを見出した。ついで、プレニル基転移酵素とテルペン環化酵素のドメインからなるキメラ型テルペン合成酵素の機能解析を行い、スクアレンに由来せずに、C30 トリテルペンの主骨格を一挙に構築できる新奇な生合成酵素を発見した。スクアレンを経由しない経路の存在を示した今回の発見は、トリテルペン主骨格合成経路に関する常識を覆す大きな成果である。さらに酵素反応の立体構造基盤の解明や、テルペノイド化合物生合成中の酵素ドメイン間の相互作用とチャネリング効果の構造基盤を解明したことも大きな成果である。微生物起源の酵素を用いた解析ではあるが、生物界に普遍的に存在する代謝経路であることから植物の代謝過程の理解においても極めて有用な知見である。これらの生合成/代謝酵素群における酵素複合体の解明は、クライオ電子顕微鏡とX線結晶構造解析を併用した構造生物学的手法と生化学的手法を縦横に使いこなせる本研究者の技能と、その挑戦精神をもってして、初めて成し得たものである。また、この点で本研究者の卓越した研究力を高く評価したい。

CYP450 酵素も含め、メタボロンの構造はまだ解けていないので、次のプロジェクトで引き続き挑戦してほしい。コンビナトリアル生合成は、サルモネラ菌の多面体シェル構造を用いて、クルクミノイド生合成の効率向上に成功しているが、合成効率は尚、改善の余地があるので、戦略の見直しも含め今後の展開を期待したい。

本研究者は短期間の間に、いくつものテーマに挑戦し、予想外の大きな成果を上げ、その成果はすでにトップジャーナルに多数の論文として発表している。控えめで落ち着いたプレゼンテーションとは対照的に、領域を代表する華々しい研究成果を挙げたことをたたえたい。卓越した業績が認められ、文部科学大臣表彰若手科学者賞や数々の学会賞を受賞し、多数の招待講演を行っている。東京大学助手から准教授に昇任しJSTの創発的研究支援事業に採択されるなど、研究期間内に一層の飛躍を果たした。今後も新しい研究プロジェクトを推進しながら、メタボロンの解明などを通して新規な物質生産技術への新しいアプローチを切り拓いてほしい。