

## 天然有機化合物の基本骨格形成に関する生合成研究 Biosynthetic Study on Skeleton Formation of Natural Products

渋谷 雅明

東京大学大学院薬学系研究科

Masaaki SHIBUYA, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

薬学における天然物化学の目的は医薬品となる天然有機化合物の探索であり、これまで天然医薬品の開発において先人達は数多くの成果をあげてきた。しかしながら、ガンなどの難病に対する特効薬の開発など、未だ多くの課題が残されており、今後も新規有用天然有機化合物の発見が求められ続けると思われる。私は、医薬品開発を目標に、分子生物学の手法を取り入れて、天然有機化合物の基本骨格形成に関する生合成研究を行ってきた。

### 1. ラノステロール合成酵素のクローニングと特異的阻害剤の探索

オキシドスクアレンがラノステロールへ閉環する反応を触媒するラノステロール合成酵素は、哺乳動物におけるコレステロール生合成においてステロール骨格を創り出す酵素であり、その反応は一段階で複数の炭素-炭素結合と不斉中心を作り出し古くから有機化学者の注目を浴びてきた。私は、ラット、及び、ヒトより本酵素のクローニングを試み、世界で初めて本酵素のクローニングに成功した。次に、ヒト由来酵素を用いたアッセイ系を構築し、高脂血症治療薬の開発を目的に微生物培養液から酵素阻害物質の検索を行った。その結果、放線菌より Lanopylin A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>、糸状菌より Epohelmin A, B の単離に成功した。単離した化合物はいずれも新規骨格の天然物であった。また、高脂血症の予防を目的に、野菜を対象として本酵素の阻害物質の検索を行い、サトイモの活性成分としてジアシルグリセライド類を同定した。

### 2. 高等植物由来トリテルペン合成酵素のクローニングと機能解析

薬用植物には有効成分として多様な構造を持つトリテルペンサポニンが含まれている。私は、オタネニンジン (*Panax ginseng*) からの  $\beta$ -アミリン合成酵素とダンマレンジオール合成酵素を始めとし、トリテルペン生産植物から計 30 種のトリテルペン合成酵素のクローニングに成功した。得られたクローンをを用いて系統樹解析を行い、トリテルペン合成酵素の分子進化を明らかにした。さらに、全ゲノム配列が解読されたシロイヌナズナに見いだされた 13 種のホモログの機能解析を行い、新規トリテルペンの発見、開裂型トリテルペンの生成機構の解明など、非常に興味深い知見を得た。また、キメラ酵素作成により生成物制御に関与する部位を絞り込み、一アミノ酸置換によるルペオール合成酵素から  $\beta$ -アミリン合成酵素への変換に成功した。

### 3. 新規カルコン合成酵素関連酵素の発見

フラボノイドの骨格を形成する酵素はカルコン合成酵素 (CHS) と称され、反応機構からポリケタイド合成酵素に分類される。植物界にはスチルベン合成酵素などタンパクの一次構造が類似しているものが見いだされており、これらは CHS 関連酵素と呼ばれている。私はアマチャ (*Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii*) から縮合反応のみを触媒し、環化反応を全く行わない新規酵素のクローニングに成功した。この発見は、植物界に存在するフラボノイド以外の他のポリケタイド化合物も CHS 関連酵素によって作り出される可能性を実証し、その後の他の新規 CHS 関連酵素発見の引き金となった。一方、フラボノイドは植物固有のものと考えられてきたが、近年、微生物に CHS 関連酵素の遺伝子が見いだされた。私は放線菌 (*Streptomyces griseus*) のメラニン生合成に関与する CHS 関連酵素がテトラヒドロキシナフタレン合成酵素であることを明らかにした。この発見により従来の I、及び、II 型微生物由来ポリケタイド合成酵素に加え、CHS 関連酵素は新たに III 型酵素として認知された。