

MERIT長期海外派遣報告書

応用化学専攻 藤田研究室 修士課程2年
和田 直樹

概要

2018年4月22日～6月21日にかけてアメリカ合衆国マサチューセッツ州ケンブリッジにあるマサチューセッツ工科大学（MIT）・ホワイトヘッド生物医学研究所のJing-Ke Weng助教授のもとに滞在し、研究活動を行った。本報告書において、本海外派遣の背景、研究内容、滞在先での生活について述べる。

渡航背景

ホワイトヘッド生物医学研究所はMIT外郭の研究所であり、20ほどあるそれぞれの研究室では医学・生物学の各分野をリードする研究が幅広く進められている。今回私が滞在したWeng研究室は、天然化合物（特に漢方薬・民間伝承薬の有効成分となっている植物由来の化合物）の生合成経路解明や、遺伝子組み換え生物によって有用な天然化合物を産生するシステムの構築を精力的に行っている。



ホワイトヘッド生物医学研究所

私の所属する藤田研究室に、Weng研究室からの海藻由来サンプルが送られてきたのは2年前のことであった。当時学部4年次であった私は、藤田研究室が2013年に開発し主体的に改良を進めてきた新しいX線分子構造解析手法である「結晶スポンジ(CS)法」を用い、天然化合物の分子構造を解明する研究を進めていた。私は修士1年次まで、Weng研より提供されたサンプルからCS法が適用可能である化合物を迅速に判断する手法の開発、およびサンプル中に含まれる6個の化合物の構造決定を行った。本研究を藤田研・Weng研との共同研究として論文にまとめるディスカッションと並列して、私たちは次なる共同研究のテーマの構想を温めた。迅速な分子構造決定を実現するCS法の化学をWeng研究室の展開する合成生物学に融合すれば、この分野における研究速度を飛躍的に加速させられると考えた。それを実現する足がかりとしてWeng研で合成生物学の技術習得・具体的な研究対象の選定を行う機会を得たいと私は考え、今回の渡航を開始するに至った。

研究内容

「*Piper methysticum*由来カヴァラク톤の酵母による生産およびCS法による代謝産物の構造決定」に取り組んだ。カヴァ(*Piper methysticum*)はハワイ・オセアニア地方の民族が用いている薬草であり、そこに含まれる化合物であるカヴァラク톤は抗アレルギー作用・鎮静効果等の生理活性を示すことが知られている。カヴァラク톤が人体にとって有益であることは古くから知られている一方、その生合成経路は近年まで解明されないままであった。2018年にWeng研究室はカヴァからカヴァラク톤の生産に関わっていることが示唆される生合成遺伝子クラスターを発見し、そこから翻訳される複数の生合成酵素が実際にカヴァラク톤およびそれに至るまでの中間体を産生することを明らかにした。私は、カヴァラク톤の生合成経路解明を行っ

たTomáš Pluskal博士に生物学実験の指導をしていただきつつ、生物系実験室で簡便に取り扱える酵母においてこれらの酵素群を異種発現させることを試みた。複数の生合成遺伝子の簡便な導入および各遺伝子発現量の精密制御を実現するため、酵母向けのプラスミド作製ツールキットとして最適化されたGolden Gate法を利用した。制限酵素とPCR法を用いたクローニングおよび、作製したプラスミドの大腸菌または酵母への形質転換により、生合成酵素プラスミドが導入された酵母が得られた。この遺伝子組み換え酵母を数日間培養した後の抽出物を分析したところ、代謝物として複数のカヴァラクトン中間体が生成された。これは、カヴァ由来の複数の生合成酵素を酵母で発現させカヴァラクトン関連化合物を得た初めての例となった。これと並行して代謝物のCS法による構造解析を試み、カヴァラクトン的一种がCSへの包接挙動を示すことを確認した。帰国後はフォローアップ実験としてCS法による代謝物の構造解析、および生合成経路を解明すべき次のターゲット化合物群に関して滞在先とディスカッションを進めている。

クローニングをはじめとする生物学実験を行うのは化学を専攻している私にとって初めての経験であったが、2ヶ月間の派遣期間において化合物を産生する酵母システムを実際に構築することができた。今回の長期海外派遣で学んだ合成生物学の知識と技術は私が博士課程で取り扱いたいと考えている対象であり、今後の研究構想をより具体的に描く助けとなっている。

滞在中の生活

マサチューセッツ州ケンブリッジ、およびチャールズ川を挟んで向かい側に位置するボストンにはMITやハーバード大学といった全米屈指の名門大学が存在しており、それと対応する形で大学発のベンチャー企業や有名企業の研究機関が集結している。街には多くの日本人が研究・学位取得のために在住しており、ボストン日本研究者交流会・ボストンエリア東大卒業生懇親会等のコミュニティに参加すれば産学官にわたり人脈を広げることができる。私も休日はこれらに参加し、各分野の諸先輩方との交流の機会を得た。

Weng研では週1回の研究室ミーティング、およびホワイトヘッドにおける全ての研究室が当番制で発表するセミナーが週1回以上開かれていた。その多くが私の専攻とは異なる生物学の最先端研究の講演ということもあり話を理解することはときに困難であったが、私も研究開始直後にWeng研にて化学技術であるCS法に関してレクチャーをさせていただき貴重な経験を得た。異分野(バイオ)の研究者に我々の化学を理解してもらうための発表を組み立てる手順は、様々な研究分野からの同期達とお互いの研究に関して議論を深めるMERITコロキウム1の作法に通じるものがあった。CS法に関する基礎知識をメンバーと共有できたことで、Weng研におけるCS法のスムーズなセットアップと共同研究が実現されたと考えている。

謝辞

今回の長期海外派遣の機会をくださったMERITプログラム、ホワイトヘッド研究所において貴重な学びの場をくださったJing-Ke Weng助教授、渡航手続き・生物学の懇切なレクチャー・実験のセットアップや補助などの大きな支えをくださったWeng研のHeather Ferguson氏、Tomáš Pluskal博士、Valentina Carballo氏、X線結晶構造解析のサポートをくださったMITの結晶学者Peter Müller博士、Charlene Tsay博士、日常生活の手厚いサポートをくださったGeoffrey Liou氏、実質的な渡航費支援をくださったMITのMISTIプログラム、そしてMERIT長期海外派遣を行うにあたり様々な面でご支援くださった指導教員の藤田誠教授と藤田大士元助教(現 京都大iCeMS准教授)にこの場をお借りして深く御礼を申し上げます。