

ヨーロッパ講演旅行記

日時：2023年11月12日（日）～11月30日（木）

東京大学大学院薬学系研究科 助教 牛丸 理一郎

2023年11月に生合成研究についての意見交換と講演のためのヨーロッパ渡航を学術変革 A「予知生合成科学」によって支援いただき、イギリス、フランス、スイス、ドイツの10大学を訪問したので、本体験記として報告する。

講演の概要

我々は複雑な化学構造を持つ生物活性天然物の生合成研究を行なっている。最近、チオフラノース、シクロプロパン、エポキシド、アジリジンなどの環構築を触媒する鉄酵素のラジカル反応メカニズムの詳細を解明した。本講演旅行では、これらの成果を中心に最新のトピックに焦点を当て、1時間弱の講演を行った。

マンチェスター大学

11月12日に東京を出発し、ロンドンを経由して、マンチェスターに到着した。マンチェスター大学では Samuel de Visser 教授にホストしていただいた。今年夏に、de Visser 研究室から阿部研究室に数ヶ月留学していた学生に大学の構内を案内していただいた。de Visser 教授とはヘム酵素や非ヘム鉄酵素などのモデル化や触媒反応の計算について議論し

た。また、Anthony Green 教授ともディスカッションする時間を頂いた。Green 教授は天然あるいは de novo 合成タンパク質の内部に非天然アミノ酸を導入し様々な非天然型酵素反応の開発に成功している。変異体の作製や反応スクリーニングなど実験の自動化がかなり進んでいるようであった。論文には記述されていないような、反応設計の工夫や難しさについても丁寧に説明していただいた。



de Visser 研究室のメンバーと

ウォーリック大学

14日、マンチェスターからコヴェントリーに向かい、ウォーリック大学を訪問した。Gregg Challis 教授にホストをしていただいたが、エポキシケトンの生合成など最新の成

[次ページに続く](#)

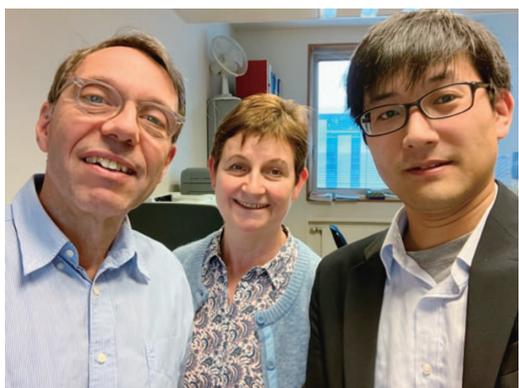
果を共有していただいた。翌15日には、ウォーリック大学にて構造生物学シンポジウムがあり、イリノイ大学のNair Satish 教授が基調講演をされていた、RiPP 抗生物質の生合成のご講演には非常に感銘を受けた。また、講演後にディスカッションの機会を頂き、筆者らが解析している鉄酵素の構造解析についても助言をいただくことができた。

オックスフォード大学

16日、Chris Schofield 教授にホストをしていただきオックスフォード大学を訪問した。Schofield 教授非ヘム鉄酵素反応解析の第一人者であるが、筆者が学生の頃から研究対象に近いこともあり、Schofield 教授の論文を読み勉強していたため、今回実際にお会いし、今後の天然物化学、酵素学研究の展望等について意見交換することができ、大変感激した。筆者の講演後にも多くの助言をいただいた。Schofield 研究室の研究員の方々には、プロリン水酸化酵素、イソペニシリン合成酵素、ACC 酸化酵素などの非ヘム鉄酵素についての最新の研究結果を紹介していただいた。

パリ - シテ大学

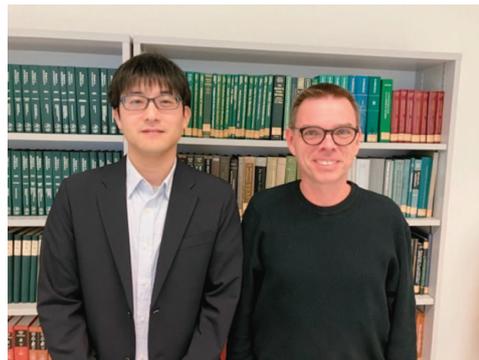
17日には列車でオックスフォードからパリに向かいパリ - シテ大学のOlivier Ploux 教授の研究室を訪問した。Ploux 教授とMéjean 教授にシアノバクテリア由来天然物の生合成について解説していただいた。筆者もシアノバクテリアを研究対象として扱っているため、シアノバクテリアの培養方法や生合成解析方法などについても助言をいただいた。



Ploux 教授、Méjean 教授

ETH チューリッヒ

19日はパリからチューリッヒに移動した。Jörn Piel 教授にホストをしていただき、ETH を訪問した。海洋微生物由来 RiPP のプレニル化、環化や、ラジカル SAM 酵素によるペプチドスプライシングなどを解説していただいた。また、Piel 研究室のメンバーにも最新の研究結果を紹介していただいたが、ゲノムマイニングから酵素応用研究まで幅広く、いずれの研究もユニークで大変興味深かった。



Piel 教授と

バーゼル大学

21日はバーゼルに移動した、バーゼル大学を訪問した。フラビン酸化酵素の専門家のRobin Teufel 教授にホストしていただいた。フラビン酸化酵素が関わる生合成や酵素反応機構解析意外にも植物由来生物活性分子やその生合成研究についての進行中のプロジェクトについても議論した。



講演後、Teufel 教授と

ストラスブルグ大学

22日、Joseph Moran 教授にホストをしていただきストラスブルグ大学を訪問した。Moran 教授は、Prebiotic chemistry や生命の起源を研究対象にしており、非酵素的な一次代謝物の変換など中心に解析している。代謝経路の進化など新たな視点について議論でき、同時に生化学反応における酵素の寄与や本質的な意義について深く考えさせられた。また、若手研究者のBonfio 博士、Mayer 博士、Ragazzon 博士との生命の起源や超分子化学についてのディスカッションと意見交換も大変刺激的だった。



Moran 教授との夕食

グルノーブル構造生物学研究所

23日は飛行機と電車を乗り継いで、ストラスブルグからグルノーブルに移動し、24日グルノーブル構造生物学研究所の Yvain Nicolet 教授研究室を訪問した。グルノーブル構造生物学研究所では生体分子構造解析のためシンクロトロンや顕微鏡などの施設、機器が充実しており、特に Nicolet 教授はヒドロゲナーゼ、ニトロゲナーゼ、ラジカル SAM 酵素などの多核金属酵素を対象に研究している。最新の研究結果に加え、嫌気性金属酵素の構造解析、反応解析技術についても紹介していただいた。また、鉄酵素の収斂進化などの研究も非常に興味深かった。またヒドロゲナーゼの結晶構造解析で有名な Fontecilla-Camps 教授とも議論することができ感激した。



Nicolet 研究室メンバー、Fontecilla-Camps 教授との昼食

イエーナ大学

27日、グルノーブルからイエーナに移動し、イエーナ大学の Georg Pohnert 教授の研究室を訪問した。珪藻に関連するケミカルエコロジーについてのオリジナリティーある研究を解説していただき、生物学と化学の両方の観点で非常に興味深かった。Hans-Dieter Arndt 教授と Dirk Hoffmeister 教授からもそれぞれ、生物活性天然物の全合成研究やキノコ

由来天然物生合成研究について紹介していただいた。



講演後 Pohnert 教授、Wichard 博士と

ドレスデン工科大学

最終日となった29日、ドレスデン工科大学の Tobias Gulder 教授の研究室を訪問した。Gulder 研究室では幅広い生合成経路を対象にした生合成研究に加え生合成酵素の生体触媒としての利用を目指す研究を展開している。酸化反応やラジカル反応など筆者の研究との共通点もあり、自身の研究に生かせる点も多くあった。

おわりに

今回の講演旅行では、密度の濃い充実した日々を体験することができ、多くの著名な先生方と研究に関する議論や意見交換ができた貴重な経験であった。また先生方からは激励の言葉をいただき、研究に取り組む気持ちを新たにされた次第である。最後になったが、日々研究の指導をしてくださり、またツアーのアレンジに協力して下さった阿部郁朗先生に心から御礼申し上げたい。また、学術変革 A「予知生合成科学」による支援を快諾していただきました領域代表の葛山智久先生と貴重な時間を割いてホストをして下さった先生方に深くお礼申し上げたい。

次ページに続く

アメリカ講演旅行記

東京大学大学院薬学系研究科 助教 牛丸理一郎

2022年10月に生合成研究についての意見交換と講演のためアメリカに渡航する大変貴重な機会をいただき、10大学を訪問したので、本体験記では特に学術変革A「予知生合成科学」によってサポートをしていただいた前半の3大学への訪問について報告する。

講演の概要

我々は複雑な化学構造を持つ生物活性天然物の生合成研究を展開している。なかでも、天然物に見られる特異な環状骨格の生合成経路と環化反応を担う酵素のメカニズムに最も興味を持っている。過去数年間の研究で、チオフラノース、シクロプロパン、エポキシド、アジリジンなどの環構築を触媒する鉄酵素のラジカル反応メカニズムの詳細を解明した。本講演旅行では、これらの内容について最新の話題を中心に1時間弱の講演を行なった。

University of Michigan

2日に羽田空港を出発し、ダラスを経由して、同日デトロイトに到着し、大学があるアナーバーに向かった。大学院生としてテキサス大学在学中には、州外の学会に参加したことがなく、アメリカで著名な教授の研究室に訪問し、講演する機会もほとんどなく、3年ぶりにアメリカを訪れ、期待が一段と高った。翌3日にMichigan大学のDavid Sherman研究室を訪問した。午前中は、大学院生や研究員6人と面談した。人工マクロラクトン創出のためのポリケチド合成酵素改変やインドールアルカロイド経路の新酵素についての研究が特に興味深く感じた。また、Sherman研では、生合成研究以外にも天然物や誘導体の生物活性やケミカルバイオロジー研究を担当しているメンバーも多くおり、丁寧に教えていただいた。セミナー室で研究室メンバーとピザを食べ、ようやくSherman教授と対面し、すぐに講演を行なった。Sherman教授だけでなく学生からも多くの質問を頂き、興味を持って聴かれた。

講演後は、Sherman教授と面談を行った。言うまでもなく、Sherman教授は、ポリケチド生合成分野を開拓してきた大御所であるが、最新の研究成果やアメリカの生合成分野の現状などさまざまなことを教えていただき、大変感激した。長年ポリケチド研究をされているが、現在でもポリケチド合成酵素の改変や誘導体の生物活性研究を行っており、マクロライドに対する大変強い熱意を感じた。その後、同世代の博士研究員と面談する機会があった。通常は自身が行なっている研究についてディスカッションをする多いが、その研究員とは将来の生合成研究のあり方や将来どのような研究をすべきかなど若手研究者ならではの話題について議論し、考えや悩みを共有することができ大変貴重な機会になった。その後、Sherman教授、Ashu Tripathi博士、Marcy Balunas博士とアナーバーのダウンタウンに歩いて、夕食に出かけた(図1)。大変多忙な中、時間を割いてくださった先生方に心から感謝する。スケジュールの都合で4日、5日は

アナーバーに残り、講演準備を行なった。



Sherman教授、Tripathi博士、Balunas博士との夕食。

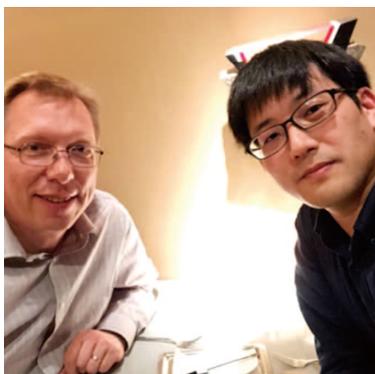
University of Illinois

6日、Illinois大学のあるChampaignに移動した。7日朝、菅研究室(東大)出身の大学院生Dinh Nguyenさんに、ホテルからIllinois大学まで車で送っていただいた。移動中、東京大学時代の思い出やIllinois大学に入学してからの生活の違いなど語っていただいた。ホストをしてくださったvan der Donk教授が所属するInstitute for Genomic BiologyではDoug Mitchell教授、Bill Metcalf教授、Satish Nair教授、Huimin Zhao教授、が在籍しており、ゲノムマイニング、生合成酵素の同定、構造とメカニズム解析、生合成工学など生合成分野を幅広くカバーできる強力なチームを組んでおり、特にRiPPやホスホネート天然物の生合成については圧倒的な成果を残しているように思うが、運良く全員の教授と面談することができ大変感謝している。Illinois大学に到着後はvan der Donk教授にあたたかく迎えてもらい、すぐに講演を行った。

講演後は、van der Donk研究室の4人の学生と昼食に行き、ラジカルSAM酵素の実験の詳細について議論した。実際に実験を行なっている学生ならではの話題であり、どの学生も非常にレベルが高く研究に対する熱意が伝わった。

昼食の後はまずAngad Mehta先生と面談し、生物の共生と進化についてのオリジナリティの高い研究を紹介していただいた。その後、構造解析の専門家であるSatish Nair先生とお会いした。ある酵素について基質複合体の結晶構造が得られない問題を相談させていただいたところ、偶然にも同じファミリーの酵素で同じ問題を抱えているらしく、互いにアイデアを出し合い議論を楽しめた。Huimin Zhao教授とも面談したが、開発した異種発現法やロボットによる自動化装置を使った合成生物学について丁寧に紹介していただいた。次に、ホスホネート天然物を研究しているBill Metcalf先生にお会いした。こ

これまでのご研究について解説していただいたが、ホスホネート経路は非常に多様であり、生物学的意義も大きく、その内容に圧倒された。van der Donk教授とも面談したが、講演についての質問だけでなく、実験の提案などのフィードバックも頂くことができ、研究だけでなく教育にも非常に熱心な先生である印象を受けた。研究については主に、以前Scienceに報告されたthiaglutamate経路についての解説と最新の展開について紹介していただいた。最後に、Doug Mitchell教授とお会いした。Mitchell教授はRiPPについての研究に加え、同大学のJohn Gerlt教授と共同でEnzyme Function Initiative Tools (EFI) やRadicalSAM.orgを開発、運営しているが、毎日のようにそれらのツールを使用させていただき非常に役立っているため、実際に対面することができ感謝を伝えることができた。現在、ラジカルSAM酵素以外の酵素ファミリーについても同様のsequence similarity networkツールの開発を計画しているらしく、今後の生合成研究のためにsequence similarity networkを整備すべき酵素ファミリーをいくつか提案させていただいた。ディスカッションの後、van der Donk教授とのイタリアンレストランでの夕食を楽しむ(図2)、Illinois大学訪問が終わった。



van der Donk教授との夕食。

University of Cornell

8日、Cornell大学のあるChampaignに移動した。9日は日曜日であったが、Cornell大学を訪問する翌日はホストをしていただいたTodd Hyster先生の都合が合わないということで、休日に関わらずIthacaのダウンタウンでの食事に招いていただいた。Hyster先生とは3ヶ月前に東京でお会いしたばかりで、年齢も比較的近いということもあり、すぐに打ち解けて楽しむことができた。自宅でビールを作るのが最近の趣味のようで、動画等を通して独学で学び、試行錯誤しているらしく、研究以外でもバイオエンジニアリングの才能を存分に発揮されていた。

翌9日Cornell大学を訪問した。午前中は、Hyster研究室の学生や研究員の方と面談し、フラビン酵素を用いた光反応の設計や研究方法の詳細について丁寧に教えていただいた。学生との昼食の後、構内を案内してもらったが、紅葉の季節ということもあり、非常に美しいキャンパスだった(図3)。午後はまず、構造解析が専門であるNozomi Ando先生とお会いすることができた。X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡解析のみならず、X線散乱を用いたタンパク質の揺らぎやアロステリズムの解析法を解説していただき大変興味深かった。次に、Brett Fors先生と対談し、水の存在化でも問題なく進行するカチオン重合反応についての最新の成果を熱い口調で紹介

していただき、研究に対する情熱を感じた。

その後、講演をさせていただいたが、先生方以外にも、熱心に聞いていただいた学生や研究員の方にも多く質問して頂くことができ、興味を持っていただけたようである。特に、Hyster研究室ではラジカル反応を中心に研究していることもあり、化学的な議論をすることができ、大変刺激的だった。

最後は、Hening Lin教授との対面だった。Lin教授はNADが関与するタンパク質翻訳後修飾と生物学の第一人者であり、またタンパク質翻訳後修飾に関わるラジカルSAM酵素でも有名な科学者である。大学院生時代にポリADP-リボースポリメラーゼ(PARP)を研究していたことがあることを伝えると、喜んだ様子でPARPに関する生物学と酵素学について最新の結果を紹介していただいた。最後に、Hyster教授と面談した。独立後、圧倒的にユニークな研究をされインパクトの高い成果をあげているHyster教授だが、今後どのように研究を展開していく予定なのかを教えていただいた。また、我々が同定した酵素にも興味を持っていただき生体触媒としての可能性を議論した。Hyster研究室のメンバーに夕食に連れて行ってもらい、Cornell大学の訪問が終わった。



Hyster研究室のメンバーと。

おわりに

今回の講演旅行では、密度の濃い充実した日々を体験することができ、素晴らしい機会であった。多くの著名な先生方から激励の言葉をいただき、研究に取り組む気持ちを新たにす次第である。また、将来、生合成分野の発展を担っていく若手研究者と出会い、意見交換したことはかけがえのない経験となった。最後になったが、日々研究の指導をしてくださり、またツアーのアレンジに協力して下さった阿部郁朗先生に心から御礼申し上げたい。また、学術変革A「予知生合成科学」による支援を快諾していただきました領域代表の葛山智久先生と貴重な時間を割いてホストをして下さった先生方に深くお礼申し上げたい。

Dr. Richiro Ushimaru

Europe Lecture Tour

Nov 12-30, 2023

Hosts

- Prof. Christopher Schofield (University of Oxford)
- Prof. Sam de Visser (University of Manchester)
- Prof. Anthony Green (University of Manchester)
- Prof. Greg Challis (University of Warwick)
- Prof. Joseph Moran (Université de Strasbourg)
- Prof. Olivier Ploux (Université Paris Cité)
- Prof. Yvain Nicolet (Institut de Biologie Structurale Grenoble)
- Prof. Donald Hilvert (ETH Zürich)
- Prof. Jörn Piel (ETH Zürich)
- Prof. Florian Seebeck (Universität Basel)
- Prof. Robin Teufel (Universität Basel)
- Prof. Georg Pohnert (Max Planck Institute Jena)
- Prof. Christian Hertweck (Max Planck Institute Jena)
- Prof. Sarah O'Connor (Max Planck Institute Jena)
- Prof. Tobias Gulder (Technische Universität Dresden)

Dr. Richiro Ushimaru

US Lecture Tour, Oct 2-28, 2022

Hosts

- Prof. David Sherman (University of Michigan)
- Prof. Squire Booker (Pennsylvania State University)
- Prof. Martin Bollinger (Pennsylvania State University)
- Prof. Wilfred van der Donk (University of Illinois)
- Prof. Satish Nair (University of Illinois)
- Prof. Douglas Mitchell (University of Illinois)
- Prof. William Metcalf (University of Illinois)
- Prof. Yi Tang (UC Los Angeles)
- Prof. Todd Heister (Cornell University)
- Prof. Henning Lin (Cornell University)
- Prof. Nozomi Ando (Cornell University)
- Prof. Hans Renata (Rice University)
- Prof. Mohammad Seyedsayamdost (Princeton University)
- Prof. Jing-Ke Weng (Massachusetts Institute of Technology)
- Prof. John Porco (Boston University)
- Prof. Xue Gao (Rice University)
- Prof. Wei-Chen Chang (North Carolina State University)
- Prof. Jonathan Lindsey (North Carolina State University)
- Prof. Pinghua Liu (Boston University)