

分子研での研究展望と展開について

なかむら・あきひこ

2014年 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士（農学）取得
日本学術振興会PD（4月-12月）

2015年 岡崎バイオサイエンスセンター助教

2018年 分子科学研究所 生命・錯体領域助教

2020年 静岡大学農学部テニュアトラック准教授（文科省卓越研究員）

2022年8月より、クロスアポイントメント准教授として着任いたしました。分子研と静岡大学農学部で25:75の勤務割合となっております。最長5年の任期の予定です。分子研滞在時は山手2号館4階東の飯野Gに場所を借りて研究をおこなっております。

プロフィールにも書かせていただいている通り、2015年1月から2019年12月までのちょうど5年間、生命・錯体分子科学領域の飯野Gで助教として勤務させていただいておりました。当時からご活躍の先生方には、改めましてよろしくお願いたします。またそれ以降に新たに分子研に着任された先生方には、初めましてよろしくお願いたします。

私は微生物の生産する植物細胞壁分解酵素（セルラーゼ）の構造機能解析で農学の学位を取得しました。分子研勤務時には光学顕微鏡を用いてセルラーゼや甲殻類外骨格分解酵素（キチナーゼ）の1分子計測をおこなっております。これら酵素の基質である、植物細胞壁の主要構成成分のセルロース（ β -1,4結合のグルコースポリマー）や甲殻類外骨格の主要構成成分のキチン（ β -1,4結合のNアセチルグルコサミンポリマー）は、どちらも生物の構造を

支える糖質であり、水に不溶性の結晶構造を形成します。すなわちその分解反応は液体と固体の界面での不均一反応となります。さらに完全な結晶領域では分子鎖同士の相互作用が強固であり、酵素分子の活性中心に分子鎖を結合することが非常に難しいという物理的制約が存在します。よって反応液中には未吸着酵素、吸着しているが反応していない酵素、実際に分解反応をおこなっている酵素が混在している状態となっており、全ての平均をとってしまふバルク計測では詳細な解析が難しいという問題があります。そこで分解反応を固体触媒上での化学反応の解析と同様に、酵素での固体分解解析（触媒が可溶性で基質が不溶性なので関係性が逆ですが）でも、反応の詳細な解析には1分子計測が必須であるということを知りました。

クロスアポイントメント教員としての研究では、このような経緯を活かしたプラスチック分解酵素の改良などをおこなっていく計画です。特に現在ポリエチレンテレフタレート（PET）分解酵素の高活性化と耐熱化が世界中で進められています。これはプラスチック廃棄物による環境汚染問題が注目を集めるようになったことに端を発して

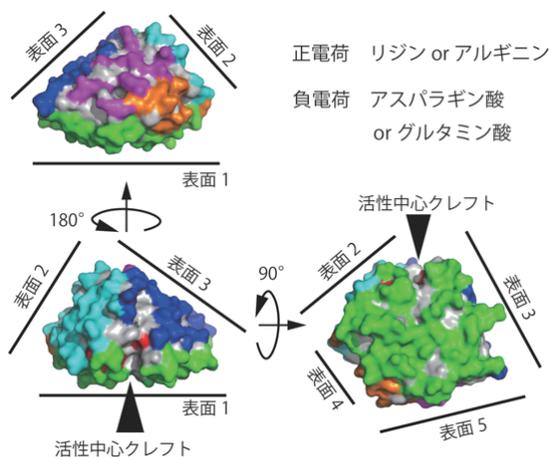
おり、使い捨てプラスチック製品に頼っている現代の生活が続く限り解決すべき問題です。現在報告されている多くの研究では、ランダム変異導入やAIを用いた活性向上変異の予測などを用いて高機能変異体の創出が行われています。しかし全ての可能性を拾い尽くすことは難しく、これまでに報告のないコンセプトの変異体は探索されない可能性が高いと言えます。私の研究計画では、セルロースやキチンの分解を参考とし、PETへの吸着力を高めることで分解活性を上げることを目指します。固体の分解ではまず基質表面への酵素の吸着親和性を上げることが重要です。吸着親和性は吸着速度と吸着時間の延長により達成できます。現在までにメタゲノム由来PET分解酵素PET2をテンプレートとして表面電荷を正に変えることで、負に帯電しているPETへの吸着速度を向上させることができます。そこでまず酵素表面に露出しているアミノ酸残基を正または負に変化させ、分注ロボットを用いたスクリーニングにより活性を向上または低下させる酵素表面の電荷マッピングの解析を行います。電荷の改変のみでは吸着時間の延長は難しいため、PETへの吸着時間の延長を達成するためにPETへ

の親和性の高い吸着ドメインの開発も行っていきます。変異体ライブラリーの作成及び簡易スクリーニングによる候補タンパク質の存在は確認できているので、PET酵素との融合に適した吸着ドメインのチューニングとして速度論的なパラメーターを含めた吸着能スクリーニングが必要です。そこでマイクロ流路を用いた流れのある状態での吸着タンパクの選別を行います。吸着反応及び洗浄の流速と時間を調整することで吸着速度定数と脱着速度定数のバランスが異なる変異体の選出を行

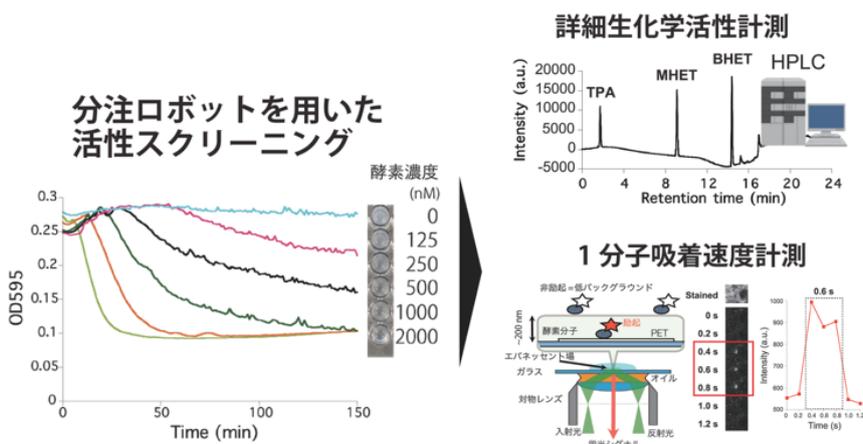
います。作成したドメインの吸着速度定数と脱着速度定数の決定は1分子計測により行い、どのバランスの吸着ドメインとの組み合わせでPET分解活性が向上するのか解明します。

今回の着任に関しては、出戻りのような感があり、人材流動を促進するという分子研の流儀に若干合わないような気がしておりました。しかし一度外に出たことで分子研の良さを再認識することができ、こうして再度分子研に身分を持たたことは大変ありがたいことです。特に充実した共通機器がよく

整備された状態で気軽に使用でき、また先端機器を用いた様々な器具の作成も依頼できる環境は地方大学ではまずあり得ません。最近やっと研究環境が落ち着き、分子研での実験にも少しずつ研究室の学生を連れてきています。大学とは違った分子研の環境を生かした成果を出してもらいたいと思います。学生の発表を通じて今まで分子研と縁のなかった教員への広報活動もおこなっていきたく思います。これからしばらくの間ですが、よろしくお願いたします。



PET分解酵素表面電荷マッピング。



活性スクリーニングとキャラクタリゼーションの流れ。