



Title	糸状菌由来の代表的な天然物群生合成における未解決課題の解明に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	瀧野, 純矢
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第15195号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/87202">https://hdl.handle.net/2115/87202</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	TAKINO_Junya_review.pdf, 審査の要旨



# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 瀧野 純矢

審査担当者	主査	教授	永木 愛一郎
	副査	教授	谷野 圭持
	副査	教授	大川 徹
	副査	准教授	南 篤志

## 学位論文題名

糸状菌由来の代表的な天然物群生合成における未解決課題の解明に関する研究

本学位論文は、「糸状菌由来の代表的な天然物群生合成における未解決課題の解明に関する研究」と題し、糸状菌由来の2種類の天然物すなわち、テルペンおよびポリケタイドの生合成経路の解明に取り組んだ成果を述べたものである。本論文は、以下の第1章から第3章からなっている。

第1章序論では、糸状菌が生産する二次代謝産物の多様な構造と広範な生物活性を紹介し、それらを代表するテルペンおよびポリケタイドの酵素による生合成経路を概観している。さらに、糸状菌天然物生合成遺伝子の異種発現による機能解析を解説し、麴菌を利用することで従来の問題点が解決できる利点を指摘している。

第2章では、植物ホルモンの1つであるアブシジン酸の骨格構築にかかわる新規テルペン環化酵素の同定について述べている。アブシジン酸は植物のみならず、これに感染する病原性糸状菌によっても生産されることが古くから知られている。2000年代前半から、糸状菌におけるアブシジン酸の生合成研究が活発に行われてきたものの、その鍵となるテルペン環化酵素は未特定であった。これに対して著者は、遺伝子破壊実験からアブシジン酸の生合成に関与することが示唆されながら、既知のテルペン環化酵素との相同性を欠くため研究対象から除外されてきた酵素 BcABA3 に着目し、異種宿主発現と組み換え酵素を用いた *in vitro* 反応を行っている。その結果、BcABA3 が新しいタイプのテルペン環化酵素であることを見出すと共に、標識前駆体を基質とした実験などから反応への関与が示唆された疎水性分子が、環化の中間体であることを明らかにしている。以上の研究成果は、*Journal of the American Chemical Society* 誌と *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 誌に筆頭著者として報告している。

第3章では、ポリケタイド合成酵素による新たな立体化学制御則を提唱している。この酵素は、脂肪酸合成酵素と同様、炭素鎖伸長を担うドメインと呼ばれる機能単位が連結した巨大酵素であるが、脂肪酸には見られない水酸基、メチル基、二重結合を含むポリケタイド鎖を生成する点が特徴である。これらの置換基を有する不斉炭素の絶対立体配置は、各ドメインが触媒する反応の立体選択性と一致すると予想されるが従来、ドメインの立体選択性についての報告はほとんどない。これに対して著者は、単一のポリケタイド鎖上に水酸基、メチル基、二重結合が複数導入された3種類のポリヒドロキシポリケタイドに着目し、異種発現により生産したポリケタイド鎖の絶対立体配置を決定することで、このタイプの天然物に共通する立体化学制御則を見出した。さらに、X線結晶構造解析や不斉合成等の手法により構造が決定された既知天然物を網羅的に調査し、ポリケタイド合成酵素を構成するドメインのモチーフ解析などを行うことで、提唱した制御則が全ての糸状菌由来ポリケタイドに当てはまることを証明している。このルールは、天然物の構造訂正や構造推定を行う際に有効であり、天然物 *thermolide* について、報告された構造に誤りがあることが実証された。以上の成果は、*Angewandte Chemie International Edition* 誌に筆頭著者として報告している。

これを要するに著者は、大腸菌や麴菌といった信頼性の高い異種宿主発現系を用いて酵素機能解析を行うことにより、植物ホルモンアブシジン酸の骨格構築にかかわるテルペン環化酵素の同定に加え、ポリケタイド合成酵素による立体化学制御則を解明している。これらの成果は、天然物化学の発展に大いに寄与するものとして高く評価される。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。