

生物は驚くべき多様性をもち、ゲノム情報が明らかになりつつある現代においても、予想外のはたらきをもつ新規の酵素が発見されている。本セミナーでは、二機能性酵素 FBPAP および RNA 依存性 DNA 切断酵素 Cas9 に関して紹介したい。

古細菌の糖新生経路では、フルクトース-1,6-ビスリン酸アルドラーゼ/ホスファターゼ (FBPAP) とよばれる二機能性酵素が、(1) ジヒドロキシアセトンリン酸 (DHAP) とグリセルアルデヒド 3-リン酸からフルクトース 1,6-ビスリン酸 (FBP) へのアルドラーゼ縮合反応、および、(2) FBP からフルクトース 6-リン酸への脱リン酸化反応という 2 つの連続する反応を触媒する。しかし、他の酵素と異なり、FBPAP が 2 つの異なる化学反応を触媒する分子機構は不明であった。我々は超好熱性古細菌 *Sulfolobus tokodaii* 由来 FBPAP に関して、FBPAP-FBP 複合体および FBPAP-DHAP 複合体の結晶構造を決定し、2 つの立体構造を比較することにより、FBPAP は基質に応じて活性部位の立体構造を変形させ 2 つの化学反応を触媒することが明らかにした。この研究成果は、“一酵素一反応”という生化学の常識を覆す発見となった。

原核生物は CRISPR-Cas 獲得免疫機構を用いて外来核酸から自身のゲノム情報を保護している。CRISPR-Cas 系に関与する Cas9 はガイド RNA と複合体を形成し、ガイド RNA と相補的な二本鎖 DNA を特異的に認識・切断する。現在、Cas9 は様々な分野において革新的なゲノム編集ツールとして利用されている。しかし、Cas9 は既知のタンパク質と異なる新規のタンパク質であるため、その RNA 依存性 DNA 切断機構は謎に包まれていた。2014 年、我々はゲノム編集に利用されている *Streptococcus pyogenes* 由来 Cas9 に関して、Cas9-ガイド RNA-標的 DNA 複合体の結晶構造を世界にさきがけ決定し、Cas9 がガイド RNA と協働して標的 DNA を切断する分子機構を解明した。さらに、異なる細菌に由来する Cas9 の結晶構造を決定し、CRISPR-Cas9 の作動機構の多様性を原子レベルで解明してきた。また、構造情報を基に Cas9 の分子構造を改変し、より利便性の高いゲノム編集ツールの開発にも成功してきた。

これらの研究では、いくつもの幸運な巡り合わせがあった。本セミナーでは、研究成果に加え、これらの研究背景に関してもお話ししたい。