

日本学士院賞 受賞者 菅 裕 明



専攻学科学目 生物有機化学・ケミカルバイオテクノロジー

生年 昭和三八年 二月  
略歴 昭和六一年 三月 岡山大学工学部工業化学科卒業  
平成 六年 二月 米国マサチューセッツ工科大学大学院化学科博士課程修了  
同 六年 二月 Ph.D. (米国マサチューセッツ工科大学)

同 六年 九月 米国マサチューセッツ総合病院博士研究員

同 九年 九月 米国ニューヨーク州立バッファロー大学化学科助教

同 一四年 九月 米国ニューヨーク州立バッファロー大学化学科准教授

同 一五年 四月 東京大学先端科学技術研究センター准教授

同 一七年 二月 東京大学先端科学技術研究センター教授 (現在に至る)

同 二二年 四月 東京大学大学院理学系研究科教授 (現在に至る)

## Ph.D. 菅 裕明氏の「特殊ペプチド創薬の 開拓への貢献」に対する授賞審査要旨

菅 裕明氏は、独自性が極めて高い「フレキシザイム」、「無細胞系翻訳合成」、「RAPIDプラットフォーム」技術を開発し、疾患原因となる標的タンパク質に強く結合する薬剤の高確率かつ超迅速な探索を可能にすることにより、「特殊ペプチド創薬」の新分野を開拓した。従来、薬剤開発の主軸は分子量五〇〇程度の低分子化合物であったが、今世紀に入り抗体を中心とする高分子医薬品の開発が大きな成功をおさめて、近年は新モダリティ分子の開拓が期待されている。菅氏は、このような潮流に先駆けて、これらとは一線を画する、抗体に匹敵する生理活性を示す中分子、二〇種の天然アミノ酸以外の分子を含む「特殊ペプチド」の概念を提唱し、その有効性を基礎科学と応用の両面において実証してきた。それを可能にしたのは同氏の深い科学的洞察力と優れた技術開発能力である。

菅氏の研究業績は多岐にわたるが、まず特筆すべきは、「フレキシザイム (Flexizyme)」の発明であり、この人工RNA酵素を用い

ることにより、外来アミノ酸を自在にtRNAにエステル化できる。自然界のリボザイムの機能はRNAの切断、連結などリン酸関連の反応の触媒作用に限られている。しかし、菅氏は二種類の有効な人工リボザイムを発明し、かつアミノ酸エステルの活性化に創意工夫を凝らして、多種多様なアミノ酸をあらゆるtRNAに導入することを可能にした。その高い汎用性は他に類を見ない。

菅氏は多岐にわたる独創的技術の開発を通して、すべての生物が普遍的にもつ遺伝暗号を人工的に改変し、これをリボソーム翻訳合成に応用した。その結果、鋳型mRNAから様々な非タンパク質性アミノ酸を組み込んだ「環状特殊ペプチド」を調製することに、世界に先駆けて成功したが、ここで最も注目されるのが「遺伝暗号リプログラミング」技術の開発である。

大腸菌やヒトを含むすべての生命体は、タンパク質合成を担うリボソーム翻訳系をもつが、リボソームにアミノ酸を提供するためには、そのアミノ酸はいったんtRNAの3'末端の水酸基を選択的にエステル化して「アミノアシル化tRNA」に導かれる。ここで天然の合成酵素機能は特定のアミノ酸と特定のtRNAに限定され、すべての生命体が普遍にもつ「遺伝暗号」により厳密に規定されている。すなわち、U、C、A、Gの四種類のRNA塩基のうち三種の組み合わせからなるコドン配列がひとつのアミノ酸を規定する。生命体

のリボソーム翻訳系においては、二〇種類のタンパク質アミノ酸に全てのコドンが割り当てられているため、体内タンパク質はこれらの限定されたアミノ酸によって構成されることになる。しかし、同氏は前記のフレキシザイムにおいて、独自の発想に基づきこの普遍的な遺伝暗号の自在な書き換え、すなわち「遺伝暗号リプログラミング」を実現した。従来は不可能とされたN-メチルアミノ酸、D-アミノ酸、β-アミノ酸等の非タンパク質性特殊アミノ酸を既存コドンに割り当てることにより、新しい人工 tRNA が開発され、任意のアミノ酸を用いる無細胞翻訳合成法「FIT システム (Flexible In-vitro Translation system)」が完成した。

天然のペプチドにも、強力な免疫抑制剤シクロスポリンのように、まれに前記の非タンパク質性特殊アミノ酸を含み、かつマクロ環状骨格をもつものがある。一般に高い生体内安定性と生理活性を有し、薬剤機能が期待されるが、これらの特殊ペプチドの発見は偶然に頼らざるを得ず、系統的、網羅的に探索することは不可能であった。しかし、前記の遺伝暗号リプログラミング技術とリボソーム翻訳技術を駆使することにより、自由なアミノ酸配列をもつマクロ環状構造をもつ特殊ペプチドの合成が実現した。菅氏は、前記の新規統合技術を用いて、実に一兆種類におよぶ多様性をもつ特殊ペプチドライブラリーを構築した。さらに、このライブラリーを

mRNA display 系と組み合わせ、RAPID (Random non-standard Peptides Integrated Discovery) プラットフォームを開発した。今や、この技術を駆使することにより、様々な疾患原因標的タンパク質に強く結合する特殊ペプチドを発見することができるが、その空前的有効性は世界を驚かせた。爾来、同氏は多くの関連分野の専門家と共同研究を積極的に展開し、様々な疾患タンパク質に対する特殊ペプチド阻害剤や活性化剤を発見してきた。

これらの菅氏の創造性豊かな研究成果は国内外で高く評価され、すでに文部科学大臣表彰(科学技術分野)(二〇一五)、日本イノベーション大賞特別賞(二〇一六)、フンボルト研究賞(二〇二〇)、ブローグ・メダル(二〇二二)を受け、二〇二三年には栄えあるウルフ賞(化学部門)が授与された。なお、同氏がこの研究成果をもとに二〇〇六年に創業したスタートアップ企業「ペプチドリーム社」は、その後、東京証券取引所プライム市場上場を果たした。同社の PDPS 技術 (RAPID 技術の商品名) は一〇社を超える国内外の製薬企業にサブライセンスされて活用されている。経済産業界への波及効果は極めて大きい。

以上の菅氏の研究業績は誠に顕著であり、日本学士院賞授賞にふさわしいものと判断される。

## 中野繁雄博士

1. "An In vitro evolved precursor tRNA with aminoacylation activity." H. Saito, D. Kouroukis, H. Sugai; **EMBO J.** 20, 1797–1806 (2001).
2. "A highly flexible tRNA acylation method for nonnatural polypeptide synthesis." H. Murakami, A. Ohta, H. Ashigai, H. Sugai; **Nat. Methods** 3, 357–359 (2006).
3. "Structural basis of specific tRNA aminoacylation by a small in vitro selected ribozyme." H. Xiao, H. Murakami, H. Sugai, A. R. Ferre-D'Amaré; **Nature** 454, 358–361 (2008).
4. "Translation initiation with initiator tRNA charged with exotic peptides." Y. Goto, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 131, 5040–5041 (2009).
5. "Diverse backbone-cyclized peptides via codon reprogramming." T. Kawakami, A. Ohta, M. Ohuchi, H. Ashigai, H. Murakami, H. Sugai; **Nat. Chem. Biol.** 5, 888–890 (2009).
6. "Apolar surface area determines the efficiency of translocon-mediated membrane-protein integration into the endoplasmic reticulum." K. Öjemalm, T. Higuuchi, Y. Jiang, Ü. Langel, I. Nilsson, S.H. White, H. Sugai, G. von Heijne; **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 108, E359–364 (2011).
7. "Flexizymes for genetic code reprogramming." Y. Goto, T. Katoh, H. Sugai; **Nat. Protocols** 6, 779–790 (2011).
8. "Discovery of macrocyclic peptides armed with a mechanism-based warhead: isoform-selective inhibition of human deacetylase SIRT2." J. Morimoto, Y. Hayashi, H. Sugai; **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 51, 3423–3427 (2012).
9. "Structural basis for the drug extrusion mechanism by a MATE multidrug transporter." Y. Tanaka, C.J. Hipolito, A.D. Maturana, K. Ito, T. Kuroda, T. Higuuchi, T. Katoh, H.E. Kato, M. Hattori, K. Kumazaki, T. Tsukazaki, R. Ishihara, H. Sugai, O. Nureki; **Nature** 496, 247–251 (2013).
10. "An orthogonal ribosome-tRNA pair via engineering of the peptidyl transferase center." N. Terasaka, G. Hayashi, T. Katoh, H. Sugai; **Nat. Chem. Biol.** 10, 555–557 (2014).
11. "Artificial human Met agonists based on macrocycle scaffolds." K. Ito, K. Sakai, Y. Suzuki, N. Ozawa, T. Hattai, T. Natsume, K. Matsumoto, H. Sugai; **Nat. Commun.** 6, 6373 (2015).
12. "Expanding the amino acid repertoire of ribosomal polypeptide synthesis via the artificial division of codon boxes." Y. Iwane, A. Hitomi, H. Murakami, T. Katoh, Y. Goto, H. Sugai; **Nat. Chem.** 8, 317–325 (2016).
13. "Promiscuous enzymes cooperate at the substrate level en route to lactazole A." A.A. Vinogradov, M. Shimomura, N. Kano, Y. Goto, H. Onaka, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 142, 13886–13897 (2020).
14. "Macrocyclic peptides delineate locked-open inhibition mechanism for microorganism phosphoglycerate mutases." H. Yu, P. Dranchak, Z. Li, R. MacArthur, M.S. Munson, N. Mehzabeen, N.J. Baird, K.P. Battaille, D. Ross, S. Lovell, C.K. Carlow, H. Sugai, J. Inglesse; **Nat. Commun.** 8, 14932 (2017).
15. "Ribosomal synthesis and de novo discovery of bioactive foldamer peptides containing cyclic  $\beta$ -amino acids." T. Katoh, T. Sengoku, K. Hirata, K. Ogata, H. Sugai; **Nat. Chem.** 12, 1081–1088 (2020).
16. "Development of cyclic peptides with potent in vivo osteogenic activity through RAPD-based affinity maturation." N.K. Bashiruddin, M. Hayashi, M. Nagano, Y. Wu, Y. Matsumaga, J. Takagi, T. Nakashima, H. Sugai; **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 117, 31070–31077 (2020).
17. "GTP-state-selective cyclic peptide ligands of K-Ras (G12D) block its interaction with Raf." Z. Zhang, R. Gao, Q. Hu, H. Peacock, D.M. Peacock, S. Dai, K.M. Shokat, H. Sugai; **ACS Cent. Sci.** 6, 1753–1761 (2020).
18. "Ribosomal elongation of aminobenzoic acid derivatives." T. Katoh, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 142, 16518–16522 (2020).
19. "Accurate broadcasting of substrate fitness for lactazole biosynthetic pathway

- from Reactivity-profiling mRNA display." A.A. Vinogradov, E. Nagai, J.S. Chang, K. Narumi, H. Onaka, Y. Goto, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 117, 26728–26738 (2020).
20. "Posttranslational chemical installation of azoles into translated peptides." H. Tsutsumi, T. Kuroda, H. Kimura, Y. Goto, H. Sugai; **Nat. Commun.** 12, 696 (2021).
21. "Lasso-grafting of macrocyclic peptide pharmacophores yields multi-functional proteins." E. Mihara, S. Watanabe, N.K. Bashiruddin, N. Nakamura, K. Matoba, Y. Sano, R. Maini, Y. Yin, K. Sakai, T. Arimori, K. Matsumoto, H. Sugai; J. Takagi; **Nat. Commun.** 12, 1543 (2021).
22. "One-pot in vitro ribosomal synthesis of macrocyclic depsipeptides." M. Nagano, Y. Huang, R. Obexer, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 143, 4741–4750 (2021).
23. "In vitro selection of macrocyclic D/L-hybrid peptides against human EGFR." S. Imanishi, T. Katoh, Y. Yin, M. Yamada, M. Kawai, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 143, 5680–5684 (2021).
24. "The development of a fluorescence-based competitive assay enabled the discovery of dimeric cyclic peptide modulators of ubiquitin chains." G.B. Vamsiseti, R. Meledin, M. Nawatha, H. Sugai; A. Brtk; **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 60, 7018–7023 (2021).
25. "Macrocyclic peptides exhibit antiviral effects against influenza virus HA and prevent pneumonia in animal models." M. Saito, Y. Itoh, F. Yasui, T. Munakata, D. Ozawa, R. Ito, T. Katoh, H. Ishigaki, M. Nakayama, S. Shichinohe, K. Yamaji, N. Yamamoto, A. Ikejiri, T. Honda, T. Sanada, Y. Sakoda, H. Kida, T.Q.M. Le, Y. Kawaoka, K. Ogawara, K. Yukiyama-Kohara, H. Sugai; M. Kohara; **Nat. Commun.** 12, 2654 (2021).
26. "Site-specific nonenzymatic peptide S/O-glutamylaton reveals the extent of substrate promiscuity in glutamate elimination domains." A.A. Vinogradov, M. Nagano, Y. Goto, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 143, 13358–13369 (2021).
27. "The RAPID platform for the discovery of pseudo-natural macrocyclic peptides." Y. Goto, H. Sugai; **Acc. Chem. Res.** 54, 3604–3617 (2021).
28. "An ultrapotent and selective cyclic peptide inhibitor of human beta-factor XIIa in a cyclotide scaffold." W. Lin, S.J. de Veer, Y.H. Huang, T. Sengoku, C. Okada, K. Ogata, C.N. Zdenek, B.G. Fry, J.E. Swedberg, T. Passoura, D.J. Craik, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 143, 18481–18489 (2021).
29. "Concatenative ribosomal incorporation of alpha-aminoxy/alpha-hydrazino acids with L/D-configurations into nascent peptide chains." T. Katoh, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 143, 18844–18848 (2021).
30. "In vitro selection of foldamer-like macrocyclic peptides containing 2-amino-benzoic acid and 3-aminothiophene-2-carboxylic acid." T. Katoh, H. Sugai; **J. Am. Chem. Soc.** 144, 2069–2072 (2022).
31. "In vitro genetic code reprogramming for the expansion of usable noncanonical amino acids." T. Katoh, H. Sugai; **Ann. Rev. Biochem.** 91, 221–243 (2022).
32. "Potent macrocycle inhibitors of the human SAGA deubiquitinating module." M. Morgan, T. Ikenoue, H. Sugai, C. Wolberger; **Cell Chem. Biol.** 29, 544–554 e544 (2022).
33. "Drop-off-reinitiation triggered by EF-G-driven mistranslocation and its alleviation by EF-P." K. Tajima, T. Katoh, H. Sugai; **Nucleic Acids Res.** 50, 2736–2753 (2022).
34. "Accurate models of substrate preferences of post-translational modification enzymes from a combination of mRNA display and deep learning." A.A. Vinogradov, J.S. Chang, H. Onaka, Y. Goto, H. Sugai; **ACS Cent. Sci.** 8, 814–824 (2022).
35. "Accurate models of substrate preferences of post-translational modification enzymes from a combination of mRNA display and deep learning." A.A. Vinogradov, J.S. Chang, H. Onaka, Y. Goto, H. Sugai; **ACS Cent. Sci.** 8, 814–824 (2022).

36. "In Vitro selection of macrocyclic alpha/beta(3)-peptides against human EGFR." R. Wakabayashi, M. Kawai, T. Katoh, H. Suga; **J. Am. Chem. Soc.** 144, 18504–18510 (2022).
37. "State-selective modulation of heterotrimeric Galphas signaling with macrocyclic peptides." S.A. Dai, Q. Hu, R. Gao, E.E. Blythe, K.K. Touhara, H. Peacock, Z. Zhang, M. von Zastrow, H. Suga, K.M. Shokat; **Cell** 185, 3950–3965 (2022).
38. "Selective macrocyclic peptide modulators of Lys63-linked ubiquitin chains disrupt DNA damage repair." G.B. Vanniseti, A. Saha, Y.J. Huang, R. Yanjari, G. Mann, J. Gutbrod, N. Ayoub, H. Suga, A. Brtk; **Nat. Commun.** 13, 6174 (2022).
39. "De novo discovery of thiopeptide pseudo-natural products acting as potent and selective TNK kinase inhibitors." A.A. Vinogradov, Y. Zhang, K. Hamada, J.S. Chang, C. Okada, H. Nishimura, N. Terasaka, Y. Goto, K. Ogata, T. Sen-goku, H. Onaka, H. Suga; **J. Am. Chem. Soc.** 144, 20332–20341 (2022).
40. "Post-translational backbone-acyl shift yields natural product-like peptides bearing hydroxyhydrocarbon units.": T. Kuroda, Y. Huang, S. Nishio, Y. Goto, H. Suga; **Nat. Chem.** 14, 1413–1420 (2022).
41. "A macrocyclic peptide inhibitor traps MRP1 in a catalytically incompetent conformation." H.L. Pietz, A. Abbas, Z.L. Johnson, M.L. Oldham, H. Suga, J. Chen; **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 120, e2220012120 (2023).
42. "Designing receptor agonists with enhanced pharmacokinetics by grafting macrocyclic peptides into fragment crystallizable regions." K. Sakai, N. Sugano-Nakamura, E. Mihara, N.M. Rojas-Chaverra, S. Watanabe, H. Sato, R. Imamura, D.C. Voon, I. Sakai, C. Yamasaki, C. Tateno, M. Shibata, H. Suga, J. Takagi, K. Matsumoto; **Nat. Biomed. Eng.** 7, 164–176 (2023).
43. "Potent de novo macrocyclic peptides that inhibit O-GlcNAc transferase through an allosteric mechanism." M.G. Aileen, H. Peacock, R.W. Meek, J.A. Busmann, S. Zhu, G.J. Davies, H. Suga, D.J. Vocadlo; **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.** 62, e202215671 (2023).
44. "In vitro selection of macrocyclic peptide inhibitors containing cyclic gamma(2,4)-amino acids targeting the SARS-CoV-2 main protease." T. Miura, T.R. Malla, C.D. Owen, A. Tumber, L. Brewitz, M.A. McDonough, E. Salah, N. Terasaka, T. Katoh, P. Lukacki, C. Strain-Damerell, H. Mikolajek, M.A. Walsh, A. Kawamura, C.J. Schofield, H. Suga; **Nat. Chem.** 5, 998–1005 (2023).