【基盤研究（S）】
生物系（農学）

研究課題名　アミノ基キャリアタンパク質を介する生合成機構の解明と二次代謝産物構造多様性の拡張

東京大学・生物生産工学研究センター・教授　西山（にしやま）　真（まこと）

研究課題番号：　17H06168　研究者番号：00208240
研　究　分　野：　応用微生物学，応用生物化学
キ　ー　ワ　ー　ド：　微生物代謝，酵素化学

【研究の背景・目的】

化合物のカルボキシル基に結合し、生合成を効率よく進めるキャリアタンパク質は、脂肪酸合成系、ポリケチド合成系に見いだされるが、我々はアミノ基に結合し生合成のキャリアタンパク質として機能するタンパク質(アミノ基キャリアタンパク質:AmCP)を好熱菌のリジン生合成やアルギニン生合成に見出した。さらには放線菌の二次代謝にもAmCP が関わる類似のシステム存在することを見出し、AmCP が生体物質変換系において重要な位置を占めていることを示してきた。

本研究では、リジン・アルギニン生合成を担う各酵素を対象として結晶構造の解明を目指す。放線菌等における AmCP が関わる生合成系の全体像を明らかにする。さらに、新規反応を担う酵素、新規骨格形成に関わる酵素については反応機構の詳細を明らかにする。一連の研究により、構造多様性創出機構の一端を明らかにすると共に、化合物ライブラリーの拡張を目指す。

【研究の方法】

AmCP を介した生合成系が、リジン・アルギニン生合成、さらには二次代謝産物生合成で担う機能を、分子、原子レベルで詳細に解析し、AmCP が関わる生合成・代謝機構の全容を解明する。構造生物学的研究は主に、結晶構造解析に適した好熱菌のリジン、アルギニン生合成酵素について行い、各酵素の基質特異性の獲得形式、酵素–AmCP 複合体構造を解明する。二次代謝反応の多くが未知であることから、最先端の機器を駆使した解析を行い、生合成系の全体像を明らかにする。特に、新規反応を担う酵素、新規骨格の形成に関わる酵素群について注視して研究を行う。

図１　*amcp* を含む二次代謝生合成遺伝子クラスター．赤丸囲みは *nrps* 遺伝子を表す。

【期待される成果と意義】

AmCP は、リジン･アルギニンといった一次代謝だけでなく、二次代謝の生合成においても重要な機能を果たすことが明らかとなっており、申請者らのこの発見は学術的に極めてオリジナリティが高く、学術誌をはじめ当該研究領域で高い評価を得ている。本研究は、AmCP が関わる生合成酵素群について結晶構造を用いて、原子レベルで統合的かつ詳細に解析するとともに、その生合成産物の化学構造を１つずつ決定しながら推し進めるものである。新規構造を生み出す仕組みは生物学としても意義深いものであるが、新規酵素で行われる新しいケミストリーの発見につながると予想される本研究は、全く新たな研究領域を開拓する独創的なものと位置づけられる。AmCP が関わる生合成は申請者が見出し、それに関する研究は世界で最先端に位置しているが、本研究をさらに強力に推し進めることにより、国際的なイニシアティブを確保し続けることにつながるものと期待される。また、本研究は、有用生体物質の生合成を研究するものであり，学術的な見地のみならず、応用的な見地からも極めて意義深く、大きな波及効果を生み出す基礎となることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・T. Ouchi, T. Tomita, A. Horie, A. Yoshida, T. Kuzuyama, M. Nishiyama ら 17 名. (2013) Lysine and arginine biosyntheses mediated by a common carrier protein in *Sulfolobus*. *Nat Chem Biol*, **9,** 277-283.
・F. Hasebe, K. Matsuda, T. Shiraishi, T. Tomita, T. Kuzuyama, M. Nishiyama ら 13 名. (2016) Amino group carrier protein-mediated secondary metabolite biosynthesis in *Streptomyces*. *Nat Chem Biol,* **12**, 967-972

【研究期間と研究経費】

平成２９年度－３３年度　160,700 千円

【ホームページ等】

http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/biotec-res-ctr/saiboukinou/