



研究課題名 真菌における一酸化窒素の統合的理解と育種・創薬への応用

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

たかぎ ひろし
高木 博史

研究課題番号：19H05639 研究者番号：50275088

キーワード：一酸化窒素、酵母、糸状菌、合成制御機構、生理機能

【研究の背景・目的】

一酸化窒素 (NO) はシグナル分子として様々な生命現象に関与し、哺乳類ではアルギニンから NO 合成酵素 (NOS) により生成する。一方、高等生物のモデルとして、また発酵産業において重要な酵母 *Saccharomyces cerevisiae* では、ゲノム上に哺乳類 NOS のオルソログが存在せず、NO の研究は進んでいない。

我々は、酵母において NO が Tah18 タンパク質依存的な NOS 活性により合成され、銅代謝関連転写因子 Mac1 の活性化を介して高温ストレス耐性に寄与することを見出した。また、Dre2 タンパク質が Tah18 依存的な NO 合成を阻害すること、酸化ストレスに応答して Tah18-Dre2 複合体が解離することを示し、新規 NO 合成制御機構を提唱した。さらに、NO の機能二面性 (細胞保護、細胞死) も明らかにした (図 1)。

本研究では真菌 (酵母・糸状菌) に共通すると考えられる NO の分子機能について、Tah18 依存的合成とその制御、標的タンパク質・シグナル伝達系、機能二面性を中心に統合的理解を目指す。また、NO が産業酵母の発酵生産性に及ぼす影響、糸状菌における NO と増殖、感染、生理活性物質生産との関連を検証し、産業酵母の育種や抗真菌剤の開発に資する。

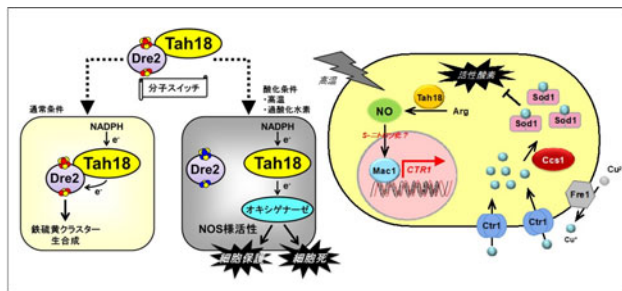


図1 酵母におけるNOの合成 (左) とNOによるストレス耐性 (右) モデル

【研究の方法】

1) NO の分子機能 (合成制御機構、生理機能) の解明: Tah18 タンパク質が関与する NO の合成機構に着目し、Tah18 依存的な NOS 活性発現機構の解析 (オキシゲナーゼ様タンパク質の同定)、Dre2 タンパク質による NOS 活性制御機構の解析、哺乳類の Tah18, Dre2 オルソログ (Ndor1, Ciapin1) の機能解析などを行う。また、シグナル分子としての NO に着目し、NO の標的タンパク質 (S-ニトロソ化・ニトロ化) および NO に応答する新規なシグナル伝達系の同定と解析を行い、表現型との関連を明らかにする。また、NO による細胞死誘導機構を解析し、NO の機能二面性 (細胞保護、

細胞死) の分子機構と生理的意義を理解する。

2) 産業酵母における NO の機能解明と発酵生産への応用: 産業酵母 (パン、清酒、バイオエタノール) の NO 関連遺伝子の発現改変株 (過剰発現、抑制、破壊) を作製し、NO が発酵特性に及ぼす影響を解析するとともに、発酵生産性向上株の育種を試みる。

3) 糸状菌における NO の機能解明と創薬標的分子の探索: モデル糸状菌および病原糸状菌における NO の分子機能、特に NO 関連遺伝子のオルソログ、二次代謝制御や耐性機構に着目し、NO が増殖、感染、生理活性物質生産などに及ぼす影響を解明するとともに、抗真菌薬の標的遺伝子を同定する。

【期待される成果と意義】

1) NO に関する基盤的知見の蓄積: 真菌が多様な環境での生存戦略として獲得した NO の分子機能の理解に資する。また、高等生物のモデルである真菌の研究から、NO が関与するヒト疾病の発症機序、植物における NO 生成機構の解明などに繋がる。

2) 産業酵母・糸状菌への応用: NO 合成を制御することで、発酵環境下で様々なストレスに曝されている産業酵母の発酵生産性の向上が期待できる。また、ヒト病原糸状菌における NO の分子機能や二次代謝制御機構を解明することで、新しい抗真菌剤の開発、生理活性物質の発見に繋がる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yoshikawa Y, *et al.* Regulatory mechanism of the flavoprotein Tah18-dependent nitric oxide synthesis and cell death in yeast. *Nitric Oxide*, **57**, 85-91 (2016).
- Nasuno R, *et al.* Nitric oxide-mediated antioxidative mechanism in yeast through the activation of the transcription factor Mac1. *PLoS One*, **9**, e113788 (2014).
- Zhou S, *et al.* NO-inducible nitrosothionein mediates NO removal in tandem with thioredoxin/ *Nat. Chem. Biol.*, **9**, 657-663 (2013).

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度
153,800 千円

【ホームページ等】

<https://bsw3.naist.jp/takagi/takagi-j.html>
hiro@bs.naist.jp