

## 【基盤研究(S)】

### 大区分F



## 研究課題名 革新的化学遺伝学による内在性代謝物の新機能の解明と応用

理化学研究所・環境資源科学研究センター・グループディレクター

よしだ みのる  
吉田 稔

研究課題番号：19H05640 研究者番号：80191617

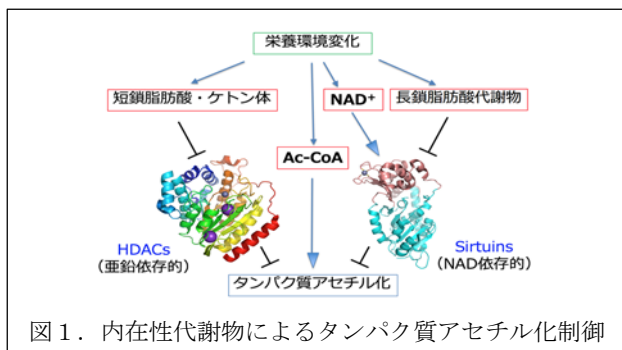
キーワード：内在性代謝物、化学遺伝学、創薬標的分子、翻訳後修飾、代謝フェロモン

#### 【研究の背景・目的】

多くの代謝物は、本来の代謝系での役割とは独立にタンパク質翻訳後修飾酵素の補因子や阻害剤として働くことで生体の機能を変換する(図1)。すなわち、ごくありふれた代謝物やその中間体が思わぬ活性を持ち、それらが周囲の環境変化によって量的変動し、適応や恒常性変化を通じて生命体の運命に大きく関わる可能性が現れてきた。近年、質量分析技術の進歩により、代謝物を網羅的に解析するメタボロームが容易になり、様々な代謝物の変動が理解できるようになってきたが、個々の代謝物の機能については、単離して活性を測定する必要があり、これまで組織的な研究は行われてこなかった。そこで本研究は、分子生物学と化学遺伝学手法を組み合わせるによって代謝物の新機能を解明することを目的とする。

#### 【研究の方法】

本研究では分裂酵母と動物細胞を材料に、(1) エネルギー代謝、(2) 低酸素応答、(3) アミノ酸代謝、(4) 脂質代謝のそれぞれについてスクリーニングによって得られた独自の材料を使って代謝物の新機能発見に迫る。なお、本研究を進めるのに重要な内在性代謝物ライブラリーについては、すでに収集を進めているが、さらに拡充する。



(1) エネルギー代謝の化学遺伝学：我々は SIRT2 に脱長鎖アシル化酵素活性が存在することを見だし、その際新たに大きな疎水性ポケットが形成され、アシル化リジンを取り込んで反応が進むことを明らかにしたが、一旦脱長鎖アシル化反応を行った後は、脱アセチル化が阻害され、脱長鎖アシル化反応のみをもつことがわかった。これは、生成物である O-アシル-ADP リボースが疎水性ポケットに結合して脱アセチル化を阻害する一方、長鎖アシル化基質はこ

れを酵素から追い出して反応することが示唆された。そこで本研究では化学合成した O-アシル-ADP リボース誘導体等を用いその分子機構を解明する。また、がん細胞のワールブルグ効果を抑制し、呼吸の活性化を誘導する天然物誘導 (TLAM) の作用機序を解明する。(2) 低酸素応答の化学遺伝学：翻訳因子 eIF5A の翻訳後修飾ハイブシン化が酸素濃度によって制御されることを酵素レベルで検証する。さらに、低酸素下のハイブシン不全によってなぜミトコンドリアタンパク質の翻訳が選択的に抑制されるのか、最新技術であるリボソームプロファイリングを用いて解明する。(3) アミノ酸代謝の化学遺伝学：窒素カタボライト抑制 (NCR) を解除する新規フェロモンの発見経緯に基づき、野生株コロニーの周辺でのみ適応生育するアミノ酸等の生合成変異株を探索し、新たな低分子シグナル分子を発見する。(4) 脂質代謝の化学遺伝学：分裂酵母のケミカルゲノミクス法によって分裂酵母の生育を抑制する奇数鎖長脂肪酸や海洋微生物由来脂質の感受性を規定する遺伝子を同定し、その作用機序を解明する。

#### 【期待される成果と意義】

栄養環境の変化に伴う細胞内代謝物の変動は、アセチル化などの翻訳後修飾を介して生体機能を調節する。多くの代謝物の隠された機能を明らかにすれば、医療や物質生産などにつながると期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sun *et al.* Identification of novel secreted fatty acids that regulate nitrogen catabolite repression in fission yeast. *Sci. Rep.* 6: 20856, 2016.
- Ito *et al.* The subcellular localization and activity of cortactin is regulated by acetylation and interaction with Keap1. *Sci. Signal.* 8: ra120, 2015.
- Nishimura *et al.* Marine antifungal theonellamides target 3beta-hydroxysterol to activate Rho1 signaling. *Nat. Chem. Biol.* 6: 519-526, 2010.

#### 【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度  
154,700 千円

#### 【ホームページ等】

[http://www.riken.jp/research/labs/csrs/chem\\_genom/](http://www.riken.jp/research/labs/csrs/chem_genom/)  
<http://www2.riken.jp/SPD/CG/index.html>