

## 【基盤研究(S)】

生物系(農学)



### 研究課題名 アミノ基修飾型キャリアタンパク質を介した物質変換機構の解明と応用展開

東京大学・生物生産工学研究センター・教授 にしやま まこと  
西山 真

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、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のはこれまで見いだされていなかった。我々は、好熱菌のリジン生合成において、アミノ基に結合する新規なキャリアタンパク質 **LysW** を見出した。さらに我々は、**LysW** のホモログがリジン以外のアミノ酸生合成にも関わっていること、さらには放線菌の二次代謝にも **LysW** が関わる類似のシステム存在することを見出しつつある。これらの事実は、**LysW** 類似のキャリアタンパク質が関与する酵素系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唆している。

本研究では、**LysW** ホモログが関わる一次・二次代謝産物生合成システムを構造生物学、遺伝学、天然物化学、バイオインフォマティクスなどの最先端技術を駆使して解析し、**LysW** と各種代謝酵素群の認識や **LysW** ホモログが関わる代謝系、およびその制御の全容の解明を目指す。さらに、本研究では、得られる情報を基にして、有用物質生産系の基盤を構築することを目指すものである。

#### 【研究の方法】

我々が好熱菌で見いだしたリジン生合成系において **LysW** がどのように認識され酵素反応が進行するのか、さらにはリジン生合成とアルギニン生合成において、基質がどのように識別されているかなどが最も興味深い点であるが、その詳細はほとんど明らかとなっていない。そこで本研究では **LysW** ホモログがどのようにこれらのアミノ酸生合成マシナリーに組み入れられ、一次代謝生合成に寄与しているのかを構造生物学的手法を取り入れることで分子レベル・原子レベルで明らかにする。

我々は放線菌の二次代謝生合成に **LysW** およびそれに関連する酵素群のホモログが含まれることも見いだしている。本研究では、放線菌の **LysW** ホモログに着目し、これらがどのような二次代謝産物の生合成に関わるのかを明らかにする。これらの研究により、アミノ基修飾に関わる **LysW** ホモログがどのようにして生合成機構に関与しているかを詳細に明らかにできる。また、そこで明らかになる **LysW** ホモログあるいはその誘導体の分子・原子レベルでの認識機構を基盤として、アミノ酸や二次代謝産物の有用物質生産系確立といった研究の応用還元も視野

に入りたいと考えている。

#### 【期待される成果と意義】

**LysW** は、リジン生合成において  $\alpha$ アミノアジピン酸のアミノ基の保護基となるだけでなく、基質のキャリアタンパク質として機能するというこれまでにない役割を持つ。我々のこの発見は基礎的研究として極めてオリジナリティが高いといえるが、リジン以外のアルギニンにも、さらには二次代謝にも **LysW** のホモログの関与が示唆されており、**LysW** ホモログが関わる生合成酵素群を分子・原子レベルで統合的かつ詳細に解析する本研究は、全く新たな生合成システムの提示、さらには新たな研究領域を開拓することにつながる独創的なものと位置づけられる。**LysW** が関わる生合成は申請者が見出し、それに関する研究は今も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、リジン、アルギニン、さらには生理活性物質の生合成を研究することになるため、基礎的研究の見地のみならず、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. Okada, T. Tomita, A.P. Wulandari, T. Kuzuyama, and M. Nishiyama. Mechanism of substrate recognition and insight into feedback inhibition of homocitrate synthase from *Thermus thermophilus*. *J Biol Chem*, **285**, 4195-4205 (2010)
- A. Horie, T. Tomita, A. Saiki, H. Kono, H. Taka, R. Mineki, T. Fujimura, C. Nishiyama, T. Kuzuyama, and M. Nishiyama. Discovery of proteinaceous N-modification in lysine biosynthesis of *Thermus thermophilus*. *Nat. Chem. Biol.*, **5**, 673-679 (2009)

#### 【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度  
159,700 千円

#### 【ホームページ等】

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