

## サプリメント、医薬品原料、香料、バイオ燃料等の 生物生産の効率化に期待！ ～古細菌の祖先型メバロン酸経路は儉約上手？～

名古屋大学大学院生命農学研究科の 邊見 久 准教授らの研究グループは、東京農工大学大学院農学研究院の 川出 洋 教授との共同研究で、超好熱性古細菌<sup>注1)</sup> *Aeropyrum pernix* が持つ ATP<sup>注2)</sup>消費の少ないメバロン酸経路<sup>注3)</sup>を新たに発見しました。これまで未発見であった2つの酵素を経由する同経路は古細菌<sup>注4)</sup>に広く分布しており、おそらく、進化の歴史の早い段階で生じた祖先型の代謝経路だと考えられます。メバロン酸経路はイソプレノイド<sup>注5)</sup>と呼ばれる多様な天然化合物の原料となる物質を供給する経路であるため、この発見により、サプリメントや医薬品原料、香料、バイオ燃料、その他工業原料などを含む有用イソプレノイドの生物生産が効率化できるようになると期待されます。

この研究成果は、平成30年9月17日付（日本時間9月18日4時）米国科学雑誌 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 電子版に掲載されました。

なお、この研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業新学術領域研究「生合成リデザイン」(17H05437)、挑戦的萌芽研究(26660060、16K14882)、および武田科学振興財団、ノボザイムズジャパン、発酵研究所の支援のもとで行われたものです。

## 【ポイント】

- ・ 超好熱性古細菌より 2 つの新奇酵素を見出すことで、これまで謎であった変形メバロン酸経路の全容を解明した。
- ・ 同経路は過去に見出されたメバロン酸経路に比べて ATP 消費が少なくて済む省エネ型の代謝経路である。
- ・ この変形経路は大部分の古細菌に利用されており、全てのメバロン酸経路の進化上のプロトタイプと考えられる。

## 【研究背景と内容】

イソプレノイドは自然界で最大の天然化合物群として知られ、これまでに 80,000 種を超える化合物が報告されています。中には、脂溶性ビタミン<sup>注 6)</sup>やステロイドホルモンといった重要な生理活性物質<sup>注 7)</sup>、タキソール<sup>注 8)</sup>やアルテミシニン<sup>注 9)</sup>といった天然物医薬品、テルペン<sup>注 10)</sup>系の香料やバイオ燃料、天然ゴムなどの工業原料といった人類にとって有用な化合物が数多く含まれます。メバロン酸経路はイソプレノイドの前駆体供給経路の 1 つで、ほとんどの真核生物<sup>注 11)</sup>と古細菌および一部の真正細菌<sup>注 12)</sup>に存在しています。同経路の研究の歴史は古く、1950 年代末にはすでに真核生物型のメバロン酸経路 (図 1) が解明されています。しかし、その後に、様々な生物の全ゲノム配列の解読が進んだ結果、ほぼ全ての古細菌が同経路を構成する酵素の遺伝子を一部欠いていることが明らかになりました。このため、古細菌には異なった代謝中間体<sup>注 13)</sup>を経由するバイパス経路 (変形メバロン酸経路) が存在すると予想されていましたが、その全容については、これまで解明されていませんでした。

ジホスホメバロン酸脱炭酸酵素 (DMD、図 1 中の青の太矢印に対応) は、真核生物型メバロン酸経路中に含まれる ATP 依存性の酵素で、大部分の古細菌には存在しません。しかし、一部の古細菌は例外的に DMD、もしくは、そのホモログ<sup>注 14)</sup>であるホスホメバロン酸脱炭酸酵素 (PMD、図 1 中の緑の太矢印に対応) などを持ち、それぞれ真核生物型の、もしくは特殊なメバロン酸経路を利用しています。我々は、同種脱炭酸酵素の有無が古細菌の変形メバロン酸経路を探索する際の鍵となると予想し、比較ゲノム解析<sup>注 15)</sup>によって、それらの酵素を持たない古細菌が特異的に持つ遺伝子を探索しました。その結果、AcnX と名付けられた機能未知タンパク質の遺伝子が見出されました。そこで、超好熱性古細菌 *A. permix* より同遺伝子を取り出し、大腸菌に導入しました。その後、発現した組換えタンパク質を精製し、同タンパク質に酵素としての機能があるか調べました。その結果、AcnX はホスホメバロン酸をホスホ-*trans*-アンヒドロメバロン酸 (tAHMP、図 1 参照) へと変換する脱水酵素であることが示されました。そこで、さらなる比較ゲノム解析を行ったところ、tAHMP をイソペンテニルリン酸に変換する炭酸酵素も発見することができました。同酵素は、真正細菌においてユビキノン生合成に関わる脱炭酸酵素である UbiD のホモログです。これらの酵素 (図 1 中の赤の太矢印に対応) の発見により、*A. permix* に存在する変形メバロン酸経路の全容が明らかになり、同経路が、これまで知られていなかった代謝中間体である tAHMP を経由することが示されました。

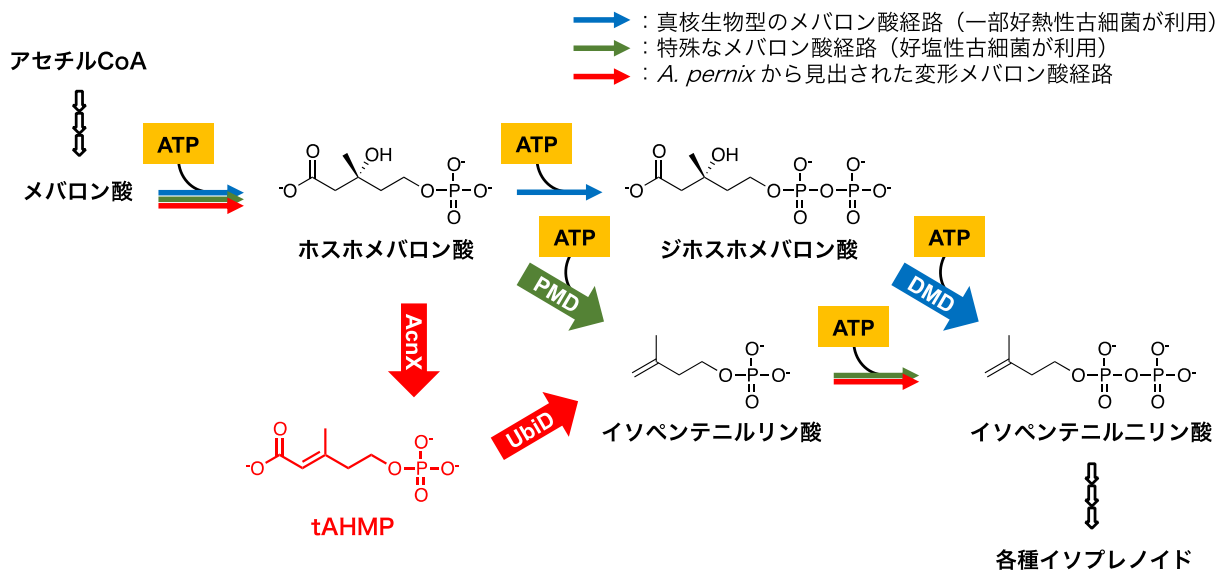


図1 古細菌に存在するメバロン酸経路 (一部)

【成果の意義】

*A. pernix* より見出された2つの新奇酵素、ホスホメバロン酸脱水酵素 (AcnX) と tAHMP 脱炭酸酵素 (UbiD ホモログ) は、DMD や PMD を置き換える存在です。それらは ATP 非依存性であるため、今回見出された tAHMP を経由する変形メバロン酸経路は、真核生物型を始めとする既知メバロン酸経路が3分子のATPを必要とするのに対し、同一の変換反応の触媒に2分子のATPしか使用しません (図1、2)。これはイソプレノイドの生物生産を行う上できわめて有利な特徴と言え、同経路の代謝工学的な利用によってイソプレノイドの生産量を大きく向上させられる可能性があります。

AcnX と UbiD ホモログの遺伝子は大部分の古細菌ゲノム中に保存されており、したがって tAHMP を経由する変形メバロン酸経路は、古細菌の共通祖先から受け継がれたものと考えられます。さらに、生物全体における古細菌の位置づけを考えれば、同経路が既知メバロン酸経路のプロトタイプ (祖先型) である可能性は高いと言えます。しかし、そうだとしたら、なぜ多くのエネルギーを必要とする経路が後から生じたのでしょうか。メバロン酸経路に関するこれらの知見は、生物進化に伴う代謝経路の発達 (分子進化) を考える上できわめて興味深いものです。

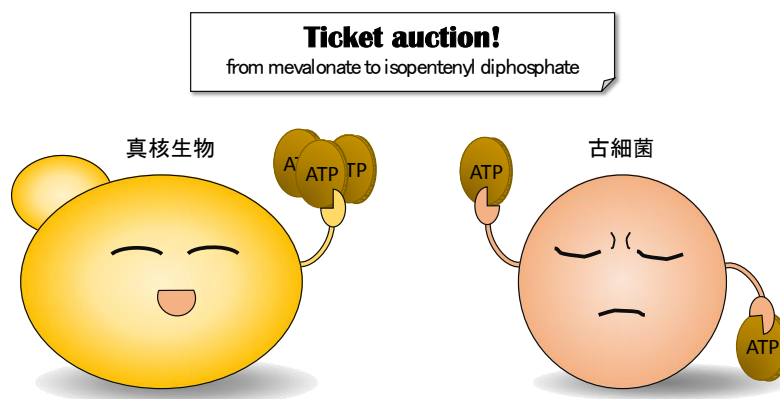


図2 真核生物に比べて古細菌は節約家？

## 【用語説明】

- 注1) 超好熱性古細菌：至適生育温度が 80°C 以上の古細菌。
- 注2) ATP：アデノシン三リン酸。生体内において、リン酸化反応の供与体となるだけでなく、その加水分解反応に共役させることでエネルギー的に不利な他の反応を進行させるのに使われており、生体におけるエネルギー通貨とも呼ばれる。
- 注3) メバロン酸経路：イソプレノイドの生合成経路の 1 つ。
- 注4) 古細菌：核を持たない微生物（原核生物）の一種。真核生物、真正細菌と並び、最上位の生物分類群である。好熱菌や好塩菌などを多く含む。
- 注5) イソプレノイド：炭素数 5 個のイソプレン骨格を構造中に含む天然化合物の総称。テルペノイド、テルペンとも呼ばれる。
- 注6) 脂溶性ビタミン：ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン K の総称。
- 注7) 生理活性物質：生物に作用してその生命活動や生体機能に影響を与える化合物。
- 注8) タキソール：タイヘイヨウイチイより単離された抗がん剤（有糸分裂阻害剤）。別名パクリタキセル。
- 注9) アルテミシニン：クソニンジンより単離された抗マラリア薬。発見者の屠呦呦氏は 2015 年ノーベル生理学・医学賞受賞（大村智博士、他 1 名との共同受賞）。
- 注10) テルペン：イソプレノイドとほぼ同義だが、狭義ではその中の炭化水素を意味する。
- 注11) 真核生物：核などの細胞小器官を持つ生物。酵母やカビなどの微生物や動植物などを含む。
- 注12) 真正細菌：核を持たない微生物（原核生物）の一種。大腸菌や乳酸菌などを含む。原核生物は真正細菌と古細菌からなる。
- 注13) 代謝中間体：代謝経路において最終産物に至るまでに経由する化合物。
- 注14) ホモログ：相同体。この場合は、類似したアミノ酸配列をもつ相同なタンパク質を示す。
- 注15) 比較ゲノム解析：複数の生物のゲノム構造を比較し、遺伝子の保存性や進化的な関連性などを調べる研究手法。

## 【論文情報】

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

論文タイトル：The modified mevalonate pathway of the archaeon *Aeropyrum pernix* proceeds via *trans*-anhydromevalonate 5-phosphate

著者：Hajime Hayakawa（名古屋大学大学院生命農学研究科大学院生）、Kento Motoyama（名古屋大学大学院生命農学研究科大学院生）、Fumiaki Sobue（名古屋大学大学院生命農学研究科大学院生）、Tomokazu Ito（名古屋大学大学院生命農学研究科講師）、Hiroshi Kawaide（東京農工大学大学院農学研究院教授）、Tohru Yoshimura（名古屋大学大学院生命農学研究科教授）、and Hisashi Hemmi（名古屋大学大学院生命農学研究科准教授）

DOI: [10.1073/pnas.1809154115](https://doi.org/10.1073/pnas.1809154115)