

新しいタイプの Z,E混成型プレニル基還元酵素を発見

新潟大学大学院自然科学研究科（生物有機化学分野）の佐藤 努 教授・上田 大次郎 助教・阿部 透（大学院生）、同大学大学院医歯学総合研究科の松本 壮吉 教授・立石 善隆 准教授・西山 晃史 講師・袴田 真理子 医師、国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院生命農学研究科の邊見 久 准教授らの共同研究グループは、抗酸菌から新しいタイプの Z,E 混成型プレニル基還元酵素を発見しました。新規天然物や新しい酵素の探索、病原性抗酸菌に対する薬剤開発等の新たな道を拓く基礎研究の成果です。

本成果は、2022年2月24日付で、The FEBS Journal 誌（オンライン版）に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 抗酸菌から新しいタイプの Z,E混成型プレニル基還元酵素を発見しました。
- 既に知られていた E型プレニル基還元酵素の基質認識機構とは異なることを証明しました。
- 多剤耐性抗酸菌を含む病原性抗酸菌においても、発見した酵素の代謝物を発見しました。

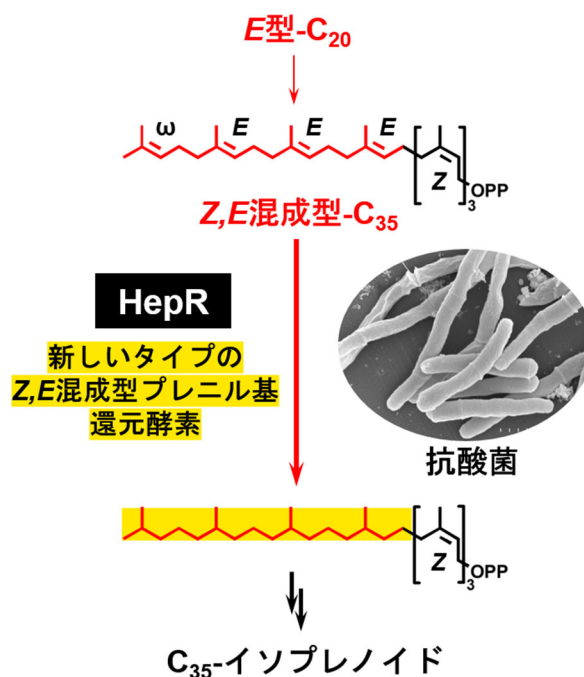
1. 研究の概要

イソプレノイドは、ホルモンやフェロモンなどとして生物内で重要な機能を果たすものや、薬剤・香料・機能的食品素材などとして人間生活に利用されているものが数多く知られています。イソプレノイドは、全てのプレニル基（注1）の二重結合が *E* 型のものと、*Z,E* 混成型のものに大きく分けられます。*E* 型合成酵素と *Z,E* 混成型合成酵素は、配列相同性がない異なるファミリー酵素であることが知られています。本研究では、プレニル基を還元する酵素について研究を進めました。

Z,E 混成型プレニル基の二重結合が還元されたイソプレノイドが、細菌、古細菌、糸状菌、植物、動物など幅広い生物種から見出されています。*Z,E* 混成型プレニル基を還元する酵素としてドリコール合成酵素のみが知られていましたが、今回、本研究グループは非病原性抗酸菌（マイコバクテリア）から、ドリコール合成酵素と配列相同性のない新しいタイプの *Z,E* 混成型プレニル基還元酵素（HepR）を発見しました。また、*E* 型プレニル基還元酵素として知られるゲラニルゲラニル基還元酵素（GGR）類縁酵素の中に *Z,E* 混成型プレニル基還元酵素が存在していることを示すことに成功しました。

まず、HepR の酵素反応解析や発現抑制解析を行いました。その結果、HepR の機能を明確に同定するとともに、HepR が関与する C₃₅ イソプレノイド生合成経路の詳細を明らかにすることができました。HepR の基質特異性は GGR と大きく異なっていたことから、HepR は新しい基質認識機構を持つ酵素であることが示唆されました。また、プレニル基の還元順序に関する洞察が得られ、GGR による還元順序とは明確に異なっていました。

加えて、HepR 遺伝子は抗酸菌に広く分布していることが判明したことから、多剤耐性肺感染症の原因菌等 3 種の病原性抗酸菌の脂質成分を分析したところ、いずれの菌からも HepR 代謝物が検出されました。HepR およびその代謝物が病原菌にも存在することを初めて明らかにしました。



図：本研究成果の概要

II. 今後の展開

本研究は、新しい *Z,E* 混成型イソプレノイドの探索、新しいプレニル還元酵素の探索、抗酸菌におけるイソプレノイドの生理機能解析、病原性抗酸菌に対する薬剤開発等の新たな道を拓く基礎研究の成果です。現在、さらなる成果創出に向けた異分野融合の共同研究を進めています。

III. 研究成果の公表

本研究成果は、2022年2月24日付で、The FEBS Journal 誌 (IF: 5.542、Q1 journal) に掲載されました。

論文タイトル: Identification and functional analysis of a new type of *Z,E*-mixed prenyl reductase from mycobacteria

著者: Tohru Abe¹, Mariko Hakamata², Akihito Nishiyama², Yoshitaka Tateishi², Sohkiichi Matsumoto², Hisashi Hemmi³, Daijiro Ueda¹, Tsutomu Sato^{*1}

¹ Department of Agriculture, Faculty of Agriculture and Graduate School of Science and Technology, Niigata University, 8050 Ikarashi-2, Nishi-ku, Niigata 950-2181, Japan.

² Department of Bacteriology, Niigata University School of Medicine, 757 Ichibancho, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510 Niigata, Japan.

³ Department of Applied Molecular Bioscience, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan.

*) Corresponding authors

DOI : 10.1111/febs.16412

URL : <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.16412>

【用語解説】

(注1) プレニル基: 炭素5個からなり二重結合を含むイソプレノイドに特徴的な官能基である。二重結合は、立体化学によって *E*型と *Z*型がある。