



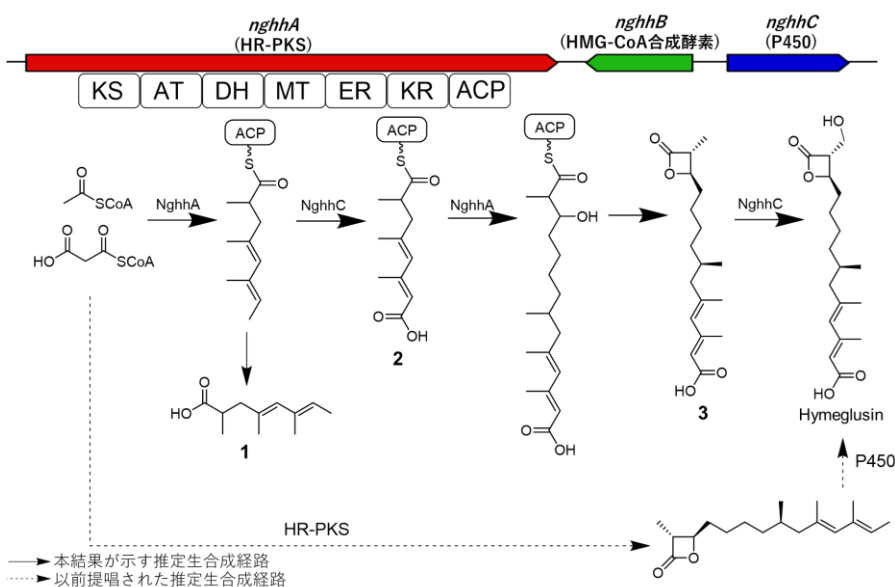
Hymeglusin の生合成研究 Biosynthesis study of hymeglusin

廣川瑞樹¹、森下陽平¹、塚田健人¹、浅井禎吾¹
(¹ 東北大院薬)

高還元型ポリケタイド合成酵素 (HR-PKS)は、Ketosynthase (KS), Acyltransferase (AT), Dehydratase (DH), Enoylreductase (ER), Ketoreductase (KR), Acyl carrier protein (ACP)の6つ、あるいは Methyltransferase (MT)を含む7つのドメインからなる反復型 PKS であり、様々な天然物の炭素骨格を創り出す。HR-PKS は糸状菌のゲノム上に膨大に存在し、その多くが未開拓である。また、HR-PKS の反復回数や伸長サイクル毎の還元ループ (KR, DH、および ER) の制御機構がアミノ酸配列にどのようにプログラムされているかは不明である。このように、HR-PKS は天然物探索だけでなく、生合成研究においても魅力的な標的である。そこで本研究では、HR-PKS を指標とするゲノムマイニングと麹菌異種発現により、新規天然物の発見および新規生合成経路の発見を目的とした。

HR-PKS を指標としたゲノムマイニングにより、イチイの葉より分離した *Nigrospora* 属菌のドラフトゲノム上に、HR-PKS (*nghhA*)、HMG-CoA 合成酵素 (HCS, *nghhB*)、P450 (*nghhC*)からなるユニークなクラスターを見出した。まず、麹菌異種発現系を用いて NghhA が化合物 1 を生合成することを明らかとした。その頃、hymeglusin 生合成遺伝子クラスターが *Fusarium* 属菌で発見され¹、それとの相同性から本クラスターも hymeglusin を生合成することが予想された。しかしながら、本結果と遺伝子破壊実験により推定された生合成機構に相違があったため、hymeglusin の生合成機構の解明と生物合成を目的として研究を引き続き行った。まず、麹菌内で本クラスターを再構築した AO-*nghhABC* 株において、

予想通り hymeglusin の生産が確認された。次に、カルボン酸2のSNAC体を合成し、NghhA 発現株に投与した結果、hymeglusin の前駆体3の生産がHPLC分析および質量分析により確認された。これらの結果から、3回伸長後のポリケタイド鎖が、NghhC (P450)に酸化されると後半の伸長が再開する、HR-PKS の新しい伸長制御機構が示唆された。



<参考文献>

1) S, Kato., et al. *J. Antibiot.* **2020**, *73*, 475-479.

発表者紹介

氏名 廣川 瑞樹 (ひろかわ みずき)

所属 東北大学大学院薬学研究科

学年 M1

研究室 医薬資源化学分野 浅井研究室

