



## 有害微生物に特有な細胞壁合成経路を解明

### -医薬・農薬開発に有効な新たな分子標的を発見-

#### 研究成果のポイント

- ・ イネ白葉枯病菌<sup>(注1)</sup>に代表される食用植物の病原菌キサントモナス属細菌の生育に不可欠な新規細胞壁(ペプチドグリカン)生合成<sup>(注2)</sup>経路を発見。
- ・ 院内感染菌であるステノトロホモナス属細菌も同じ経路を利用。
- ・ 医薬品や農薬開発のための新たな分子標的<sup>(注3)</sup>として期待。

#### 研究成果の概要

微生物の構造維持に不可欠な細胞壁は、D-グルタミン酸を含みます。D-グルタミン酸は、一般にグルタミン酸ラセマーゼにより供給されますが、詳細な比較ゲノム解析の結果、食用植物の病原菌であるキサントモナス属細菌は、グルタミン酸ラセマーゼ遺伝子を持たないことを見出しました。精査した結果、通常 UDP-MurNAc-L-アラニン<sup>(注4)</sup>には D-グルタミン酸が結合するのに対し、この病原菌は、UDP-MurNAc-L-アラニンに L-グルタミン酸が結合した後、末端の L-グルタミン酸が D-グルタミン酸にエピメリ化(異性化)<sup>(注5)</sup>される新規生合成酵素・経路を利用することを明らかにしました。

なお、本研究成果は化学系トップジャーナルの一つである Journal of the American Chemical Society で公開されました。

#### 論文発表の概要

研究論文名 : A Glycopeptidyl-Glutamate Epimerase for Bacterial Peptidoglycan Biosynthesis (微生物のペプチドグリカン生合成に関与する糖ペプチド-グルタミン酸異性化酵素)

著者 : Feng Ruoyin<sup>1</sup>, 佐藤康治<sup>1</sup>, 小笠原泰志<sup>1</sup>, 吉村 徹<sup>2</sup>, 大利 徹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学, <sup>2</sup>名古屋大学)

公表雑誌 : Journal of the American Chemical Society DOI: 10.1021/jacs.7b01221

公表日 : 米国東部時間 2017 年 3 月 15 日 (水) (オンライン公開)

## 研究成果の概要

### (背景)

新規な一次代謝経路<sup>(注6)</sup>の発見は、生命現象の解明という学術面だけでなく、医薬品や農薬開発のための新たな分子標的となりえる点で重要です(図1)。微生物の構造維持に不可欠な細胞壁は D-グルタミン酸を含むため、大利教授らの研究グループはその生合成に着目しました。D-グルタミン酸は、一般にグルタミン酸ラセマーゼにより供給されますが(図2)、様々な微生物のゲノム情報を比較解析した結果、食用植物の病原菌であるイネ白葉枯病菌(*Xanthomonas oryzae*)は、グルタミン酸ラセマーゼ遺伝子を持たないことを見出し、その生合成経路の解明を試みました。

### (研究成果)

D-グルタミン酸を合成できない大腸菌を宿主として、その栄養要求性を相補する遺伝子をイネ白葉枯病菌に探索しました。詳細に検討した結果、通常 UDP-MurNAc-L-アラニンには D-グルタミン酸が結合するのに対し、イネ白葉枯病菌は、UDP-MurNAc-L-アラニンに L-グルタミン酸が結合した後、末端の L-グルタミン酸が D-グルタミン酸にエピメリ化(異性化)される新規生合成経路を利用することを解明しました(図2)。

### (今後への期待)

ゲノム解析より、多くの微生物はグルタミン酸ラセマーゼで D-グルタミン酸を供給すると考えられます。しかし、食用植物の病原菌キサントモナス属細菌や柑橘類の病原菌キシレラ属細菌、院内感染菌であるステプトトロホモナス属細菌などは、今回明らかにした新規経路を利用することから、これらの病原微生物に特化した抗菌剤の開発が期待されます。

## お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 教授 大利 徹(だいら とおる)

TEL : 011-706-7815 FAX : 011-706-7118 E-mail : dairi@eng.hokudai.ac.jp

ホームページ : [http://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCCLab\\_jp/](http://www.eng.hokudai.ac.jp/labo/tre/ABCCLab_jp/)

## 【参考図】

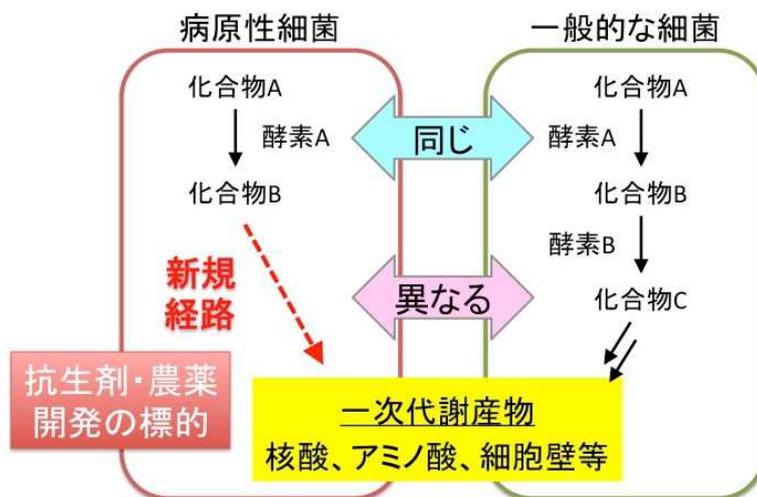


図1. 微生物のゲノム情報の比較と新規生合成経路の探索

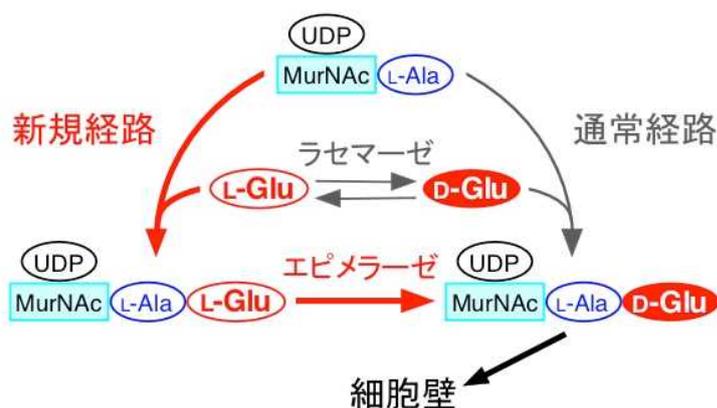


図2. 細胞壁(ペプチドグリカン)の生合成経路

### 【用語解説】

#### 注1：イネ白葉枯病菌

イネに感染する植物病原菌。感染したイネの葉は白くなり枯死する。

#### 注2：生合成

生体が、その構成成分である生体分子を作り出すこと。

#### 注3：分子標的

従来の医薬品や農薬の多くは、有用微生物・有害微生物に共通した微生物全体の特性（ヒトと微生物、植物と微生物の違い）を標的とするため、有用微生物をも死滅させる。一方、有害微生物に固有の分子（遺伝子や酵素）を標的とすることで、他の共生微生物には影響なく、有害微生物のみを攻撃することが可能となる。この標的となる分子のことを、分子標的という。

#### 注4：UDP-MurNAc-L-アラニン

UDP-MurNAcは、ウリジン-ジリン酸が結合したN-アセチルムラミン酸。

#### 注5：エピメリ化（異性化）

不斉中心を複数持つ化合物において、その1つの不斉中心の立体配置が反転すること。化合物には、「その形状を鏡に映した化合物」と「元の化合物」を比べた際に構造が異なるものがあり、そのような性質をキラルという。化合物がキラルになる原因となる部分の原子を、不斉中心という。

#### 注6：一次代謝経路

生物個体の維持・増殖に不可欠な代謝経路。例えば、核酸、アミノ酸、補酵素等の生合成経路。