

「切れない」糖修飾をつくる酵素

田口 悟朗

植物や糸状菌、細菌などは、二次代謝産物と呼ばれる特定の種特異的で多様な化合物群を合成し、自らの生存戦略に利用している。これらの化合物は、その骨格形成のあとしばしば糖付加修飾（配糖化）を受けて蓄積されることが知られている。一般に、配糖化を受けた化合物は、元の化合物と比べて水に溶けやすくなる、化合物自体の安定性が増大する、などその物性が大きく変化することから、生理活性物質の機能調節や、物質の貯蔵、解毒などに寄与すると考えられている¹⁾。

これらの配糖体の多くは、基質の水酸基に糖が結合したO-配糖体である。O-配糖体は、特定のグリコシダーゼや酸による糖部の加水分解によって元の化合物に戻すことが可能な「可逆的」な生成物である。上述のように、配糖化修飾は化合物の物性を変化させるとともにその生理活性を調節することが可能となることから、配糖化は化合物の利用の観点においても重要な反応であるといえる¹⁾。

一方、天然には、糖の1位の炭素と基質の炭素とが直接C-C結合したC-配糖体も存在する。C-配糖体は、グリコシダーゼや酸による糖部の加水分解を受けない「非可逆的」な化合物であり、ほかの配糖体と比べてきわめて安定である(図1)。C-配糖体は、植物ではフラボンやジヒドロカルコン、アントラキノンなどの配糖体として、昆虫ではカルミン色素などとして、細菌では抗生物質やペプチド性の鉄輸送担体などとしてそれぞれ存在することが知られている²⁾。一般にC-配糖体はそのほかの配糖体とは異なった生理活性や代謝特性を示すことも多く、たとえば、フラボノイドのC-配糖化によって抗酸化活性が強くなる³⁾といった健康増進効果などからも近年注目されている。

細菌では、これまでに上記の抗生物質合成や鉄輸送担体の生合成に関連したC-配糖化酵素遺伝子がいくつか同定されており、特に放線菌のアングサイクリン生合成に関わる配糖化酵素（UrdGT2）について興味深い成果が得られている。Härleらは、UrdGT2の結晶構造解

析の結果を元にUrdGT2と類似したO-配糖化酵素（LanGT2）との間で基質認識部位の比較解析を行ってC-配糖化活性に必要な部位を予測し、十数か所の変異導入によりLanGT2を十分な活性を持つC-配糖化酵素に改変することに成功した⁴⁾。これは、天然に多く存在するO-配糖化酵素から人為的にC-配糖化酵素を創出できることを示した。配糖化酵素を利用した物質生産の可能性を拓げる成果であるといえる。

一方、植物からは数多くのC-配糖体が報告されているが、C-配糖化酵素遺伝子の報告は今のところ数例のみで、いずれもフラボンC-配糖化酵素である^{5,6)}。そのうち、イネとソバのC-配糖化酵素は、類似した基質特異性を示したが、その配列同一性は40%程度であった⁶⁾。また、細菌由来のC-配糖化酵素とは配列の相同性がほとんどなく、O-配糖化酵素など、植物の他の配糖化酵素と共通の祖先から分化したことが示唆されている⁶⁾。このことは、C-配糖化酵素が基質の炭素に直接糖を付加する反応機構の詳細が明らかとなれば、植物の配糖化酵素においてもC-配糖化活性とO-配糖化活性を人為的に変換できる可能性を示唆している。実際、推定活性中心のアミノ酸残基を置換したイネのC-配糖化酵素は、活性はきわめて低くなったものの、C-配糖化活性に加えてO-配糖化活性も示した⁷⁾。

C-配糖体は、糖部が「切れない」特徴的かつ有用な化合物であり、数々の化学合成が試みられている¹⁾が、複雑な多段階の過程を必要とする。一方、酵素を利用したアプローチは簡便で、イネの酵素を利用したC-配糖体合成も報告された⁸⁾が、まだ同定された酵素は数少なく、研究が始まったばかりである。今後、種々の酵素の探索とその反応機構の解析が進み、配糖化酵素を利用した「切れない糖」をもつ新規化合物の創成につながることを期待したい。

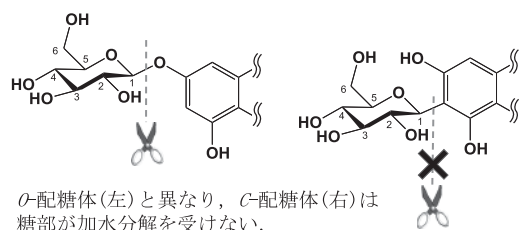


図1. O-配糖体とC-配糖体

- 1) 濱田博喜監修：機能性配糖体の合成と応用 —糖転移酵素を中心に—、シーエムシー出版(2013)。
- 2) Hultin, P. G.: *Curr. Top. Med. Chem.*, **5**, 1299 (2005).
- 3) Xiao, J. et al.: *Biotechnol. Adv.*, **32**, 1145 (2014).
- 4) Härle, J. et al.: *Chem. Biol.*, **18**, 520 (2011).
- 5) Brazier-Hicks, M. et al.: *J. Biol. Chem.*, **284**, 17926 (2009).
- 6) Nagatomo, Y. et al.: *Plant J.*, **80**, 437 (2014).
- 7) Gutmann, A. and Nidetzky, B.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **51**, 12879 (2012).
- 8) Bungaruang, L. et al.: *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 2757 (2013).