

解糖系をコントロールして 特定の代謝物の増産へとつなげることは可能か？

増本 博司^{1*}・松山 茂²

グルコース代謝は、多くの生物にとって生存に必須の代謝経路であり、解糖系を中心とした巨大な代謝ネットワークを形成している。この代謝ネットワークはグルコースをはじめとしたさまざまな炭素源から、核酸、アミノ酸、脂質など細胞/生体を構成する生体材料や、adenosine triphosphate (ATP) などのエネルギー通貨を作り出している。それゆえにグルコース代謝の変調は、細胞あるいは生体に劇的な影響を与えてしまう。

解糖系は、グルコースの分解からピルビン酸の生成にいたるまでのグルコース代謝の中心代謝経路である。糖新生経路は解糖系のほぼ逆反応であり、グルコース存在下では抑制されている。この代謝経路はグルコースの枯渇に対応して、エタノールや酢酸といった別の炭素源を取り込み、グルコースを再合成する。

解糖系は、その代謝物の供給を通じて二次代謝経路に接続している。解糖系—クエン酸回路—電子伝達系は酸化リン酸化反応を介したATP生産拠点となっており、解糖系—ペントースリン酸経路は核酸合成へとつながっている。また、いくつかのアミノ酸合成経路にもつながっている。

解糖系は栄養飢餓などの環境変化に応じて、その系全体の活性を絶妙に変化させているが、その制御系は完全に明らかにはなっていない。解糖系の制御因子の候補として、筆者らはNAD⁺依存性デアセチラーゼ（通称サーチュイン）に着目している。このデアセチラーゼの代表として、細胞寿命制御因子である出芽酵母Sir2は糖新生経路の抑制に関与している¹⁾。出芽酵母内には他にもNAD⁺依存性デアセチラーゼをコードするHST1~HST4遺伝子が存在する。このうち同じ基質を共有するHst3, Hst4は、ヒストンH3の56番目の脱アセチル化制御に伴う染色体分配やDNA損傷修復に関与している²⁾。筆者らは、Capillary electrophoresis-time of flight mass spectrometry (CE-TOF/MS) 解析から、*hst3 hst4*二重欠損ではグルコース存在下に関わらず糖新生経路が活性化し、解糖系代謝物の蓄積が起こることを明らかにした³⁾。

筆者らは、*hst3 hst4*二重欠損を中心にいくつかの代謝関連遺伝子欠損を組み合わせることで、蓄積した解糖系代謝物を特定の二次代謝物の増産へ結び付けることがで

きるのではないかと考えた。そこで、*hst3 hst4*二重欠損で活性化した糖新生経路を遮断した場合、蓄積した解糖系代謝物がどの二次代謝経路へと流入していくのか調べた。この解析のために筆者らは、*hst3 hst4*二重欠損と糖新生経路の抑制に関与するsir2欠損を加えたNAD⁺依存性デアセチラーゼ遺伝子群欠損 (*hst3 hst4 sir2*) と、糖新生経路に必須な*fbp1*欠損を加えた四重遺伝子欠損 (*hst3 hst4 sir2 fbp1*) 株を作製した。CE-TOF/MSを用いて細胞内の代謝物量を比較したところ、*hst3 hst4 sir2*三重欠損株の代謝物量は、野生型と比較して解糖系代謝物、核酸関連代謝物の蓄積が起こるが、アミノ酸系代謝物は極端に減少した(図1)。*hst3 hst4 sir2 fbp1*四重欠損株では、*hst3 hst4 sir2*三重欠損株よりも解糖系代謝物、核酸関連代謝物のさらなる増加に加えて、発酵代謝物であるエタノール、クエン酸回路由来の代謝物量が増加した(図1)。さらに安定同位体で標識したグルコースを使い、解糖系から二次代謝系への代謝物の流入をgas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) を使い測定した。その結果、*hst3 hst4 sir2 fbp1*四重欠損株では解糖系からペントースリン酸経路への代謝物の流入が増強されていることがわかった⁴⁾。このように、NAD⁺依存性デアセチラーゼ遺伝子群欠損と*fbp1*欠損による糖新生経路の遮断の組合せが、ペントースリン酸経路を介

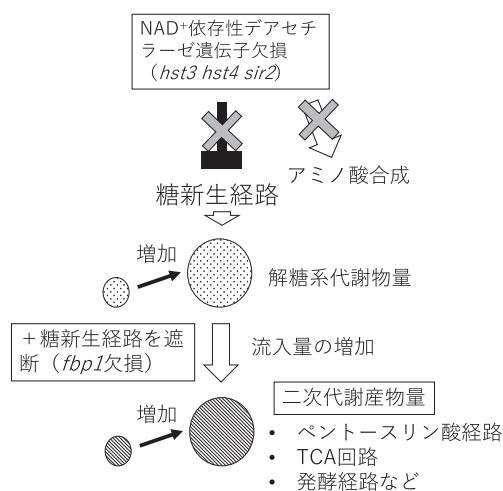


図1. *hst3 hst4 sir2 fbp1*の解糖系代謝物の流通状態

著者紹介 ¹長崎大学医学部共同利用研究センター（講師） E-mail: himasumo@nagasaki-u.ac.jp

²筑波大学生命環境系（講師）

した核酸の生産量と他の二次代謝物（発酵経路やTCA回路）の生産量を増加させることがわかる。

これらの結果は、NAD⁺依存性デアセチラーゼを含む特定の代謝遺伝子を欠損させることで、特定の解糖系の二次代謝産物の増産へとつなげることが可能であることを意味する。Hst3/Hst4の解糖系制御での標的因子は同定されていないが、今後はHst3/Hst4を中心とした解糖

系の制御ネットワーク機構を明らかにしていきたいと考えている。

文 献

- 1) Lin, Y. Y. *et al.*: *Cell*, **136**, 1073 (2009).
- 2) Celic, I. *et al.*: *Curr. Biol.*, **16**, 1280 (2006).
- 3) Hachinohe, M., *et al.*: *PLoS One*, **8**, e54011 (2013).
- 4) Masumoto, H. *et al.*: *PLoS One*, **13**, e0194942 (2018).