

講演番号：3A09a08

講演日時：3月17日 10:27～ 共通講義棟北 A09 会場

システイン生産大腸菌によるエルゴチオネインの発酵生産

Fermentative overproduction of ergothioneine in cysteine-producing *Escherichia coli*

○河野 祐介¹、田中 尚志¹、城山 真恵加¹、大城 聡¹、佐藤 康治²、大利 徹²、大津 厳生¹ (¹筑波大・高細精医、²北大院・工)

○Yusuke Kawano¹, Naoyuki Tanaka¹, Maeka Shiroyama¹, Satoshi Oshiro¹, Yasuharu Satoh², Tohru Dairi², Iwao Ohtsu¹ (¹Innov. Med. Res. Inst., Univ. of Tsukuba, ²Grad. Sch. Eng., Hokkaido Univ.)

【背景・目的】

エルゴチオネイン (ERG) は、含硫黄アミノ酸の一種であり、高い抗酸化能を有する機能性分子として、近年、産学界の注目を集めている。その生合成は、一部のバクテリアやキノコ類で行われているが、ヒトや植物はその生合成系を有していない。しかしながら、ヒトは、食事から ERG を摂取・吸収し、これを自身の細胞・生体の健全な活動維持に重要な「抗酸化システム」として有効活用している。このような ERG の有用性の一方で、その安価な生産法については、未だ発展途上の段階にあり、現状では非常に高価であるという課題が残されている。よって、本研究では、ERG 生合成能はないが遺伝子工学的基盤が整っている大腸菌を用いて、合成生物学および代謝工学的なアプローチにより、発酵生産による安価な ERG 高生産系を確立することを目的とした。

【結果・考察】

ERG の高生産には、分子骨格となるヒスチジン、そのアミノ基のトリメチル化に要する *S*-アデノシルメチオニン、そのイミダゾール環へのチオン基導入に要する γ -グルタミルシステイン (システインとグルタミン酸から生成) の供給強化が鍵となる。各反応の触媒酵素は、*Mycobacterium* 属細菌で生合成遺伝子クラスター (*egtABCDE*) にコードされていることが知られている。我々は、これらの遺伝子群を、オペロン型として、IPTG で誘導可能な発現プラスミドを構築し、大腸菌に導入することで ERG の合成生物学的な発酵生産を実現した。更なる ERG 生産性の改善のためには、(1) γ -グルタミルシステイン供給能の強化の目的では、その基質となるシステイン生合成の強化育種を行った。また、(2) *S*-アデノシルメチオニンの供給能の強化の目的では、葉酸回路およびメチオニン生合成系の遺伝子群の発現を負に一括制御している転写因子遺伝子の破壊育種も実施した。また、上記の基質類の添加等の培地成分の条件検討も行い ERG 生産への効果を検証した。最終的には、ジャーファーマンターを用いた発酵生産培養系を適用することにより、菌体濃度を高めつつ、基質類のフィード条件を最適化することで、1 g/L を越える ERG 生産に成功した。本発表では、当研究開発の成果について報告・議論し、更なる生産性改良を志向した育種状況・戦略についても紹介する。なお、本研究は、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業 (26027AB) の支援を受けて行った。

ergothioneine, cysteine, *Escherichia coli*

発表責任者：大津 厳生 (ohtsu.iwao.fm@u.tsukuba.ac.jp)