

【目的】 カブラザマイシン (CPZ, caprazamycin) は2003年に放線菌 *Streptomyces* sp. MK730-62F2 より単離されたヌクレオシド系抗生物質である。近年、その誘導体である CPZEN-45 は優れた選択的抗結核菌活性を有すること、さらにその作用機序についても報告され、新たな抗結核菌薬として期待されている。一方でその生合成遺伝子クラスターは同定されてはいるものの、生合成経路に関する知見は少なく、CPZ の抗菌活性に必須であるアシル化修飾などの生合成機構については未解明のままである。そこで、本研究では CPZ の生合成経路を明らかにすることで、新規酵素の発見や CPZ の効率的な生産につながる知見を得ることを目的としている。

【方法】 CPZ の各生合成遺伝子の機能を明らかにするため、各種遺伝子破壊株が蓄積している生合成中間体を単離精製し、NMR 解析に供することで構造決定を行った。次に、得られた生合成中間体を基質として、大腸菌で生産させた各種組換え酵素を用いて *in vitro* の活性検出を行った。これらの結果を統合することにより CPZ のアシル化修飾の生合成機構を提唱した。

【結果】 CPZ の抗菌活性に必須であるアシル側鎖の付加反応が、68 個のアミノ酸からなる小タンパク質 (CpzX) がキャリアタンパク質として機能する前例のない生合成機構を介して触媒されることを明らかにした。

CPZ 生合成におけるアシル側鎖の付加機構

