

イソキノリンアルカロイド生合成系の代謝工学の研究

業績の概要

植物が作る二次代謝産物は香料、医薬品等として多用されていますが、植物からの抽出に依存するために生産効率、均質性や環境破壊による枯渇等の問題がありました。

これまでに、細胞培養法による有用物質生産が試みられてきましたが、生産性の低さや生育の遅さ、さらには、目的とする産物以外の化合物の混在等、多くの課題がありました。本研究では、鎮咳剤であるコデインや鎮痙剤であるパンプベリン、抗菌・抗炎症剤であるベルベリン等、多くの有用医薬品を含む有用イソキノリンアルカロイド生合成系（図1参照）を対象として、代謝工学による生産性向上を試みました。まず、ベルベリン生合成系の遺伝子を網羅的に収集し、同生合成系の初発であるノルコクラウリン合成酵素からベルベリンに至る9段階のうち7段階の酵素遺伝子を世界に先駆け単離同定しました。さらに、これら遺伝子のうち生合成系を律速する鍵酵素を過剰発現することによりアルカロイド生産性を向上させること、あるいは、従来の経路にはない酵素反応を追加することによる新奇なアルカロイドを生産する細胞を創製すること、さらには、遺伝子の発現を効果的に抑制するRNAi法を用いて生合成経路の中間代謝産物を蓄積する細胞を作製し、さらなる代謝系の改変の材料とすること等、イソキノリンアルカロイド生産を自由に設計するための代謝工学の基盤を確立しました。また、多くの生合成遺伝子を獲得したことから、これらの遺伝子を組み合わせ、微生物内に生合成経路を再構築することにも成功し、簡単な基質であるドーパミンからレチクリン、マグノフロリン等のアルカロイドの微生物・酵素法によって生産できることを世界に先駆け実証しました。

本研究は、これまで植物個体でしか生産できなかった有用二次代謝産物の大量生産、ならびに新奇生理活性物質生産の可能性を大きく拡大したと考えられます。

研究者のコメント

本研究には過去30年間の有用物質を試験管系で生産するという思いと研究の積み重ねの蓄積があります。代謝系を改変することにより新たな有用機能をもつ多様な化合物を作り出す可能性が大きく広がるとともに、何故、植物はこれほど多様な化合物を作るのかということの理解も進んできたと感じております。現在、遺伝子解析技術の急激な進展により植物のもつ有用物質遺伝子の単離と同定の競争は激しくなるばかりですが、本研究で示したような新しい取り組みにより、生物活性を活用し、より持続的な有用物質生産系が確立できるものと期待しています。特に、重要なモルフィナンアルカロイド合成の新たな手法の開発が課題です。

