【基盤研究（S）】
生物系（農学）

研究課題名　植物アルカロイド生合成系の分子進化の解明と代謝工学

京都大学・大学院生命科学研究科・教授　佐藤（さとう）　文彦（ふみひこ）

研究課題番号：26221201　研究者番号：10127087
研究分野：農芸化学、応用生物化学
キーワード：代謝工学、合成生物学、有用イソキノリンアルカロイド生産

【研究の背景・目的】

植物の二次代謝産物は 25 万種にも及び、その構造と生理活性の多様性から多くの研究者の関心を集めてきたが、含量が微量、かつ、代謝系が多岐にわたることより、その生合成系の分子生物学的・細胞生物学的解析、ならびに代謝工学的応用は遅れていた。

本研究では、これまでに我々が解明してきたキンポウゲ科（オウレン）ならびにケシ科（ハナビシソウ）のイソキノリンアルカロイド（IQA）生合成系に関する分子情報解析を基盤として、より広範な IQA、特に、進化的、あるいは、生合成経路的に異なるウマノスズクサ科（ウマノスズクサ）やヒガンバナ科（ヒガンバナ）、アカネ科（トコン）、ミカン科（キハダ）における IQA 生合成の分子進化を分子細胞生物学的に解明し、代謝工学による多様な新規有用物質生産系を確立するとともに、その安定生産のための遺伝子発現制御系を確立する。

【研究の方法】

二次代謝産物のなかでもっとも多様な構造と生理活性を示す植物イソキノリンアルカロイド生合成系（図 1）の分子進化の解明、代謝工学による代謝再構築、ならびに生理機能評価を行うために、まず、これまでに分子研究が最も進行しているケシ科ハナビシソウの IQA 生合成系を対象に、そのゲノム構造とその遺伝子機能を解析し、その生合成ネットワークを解明する。

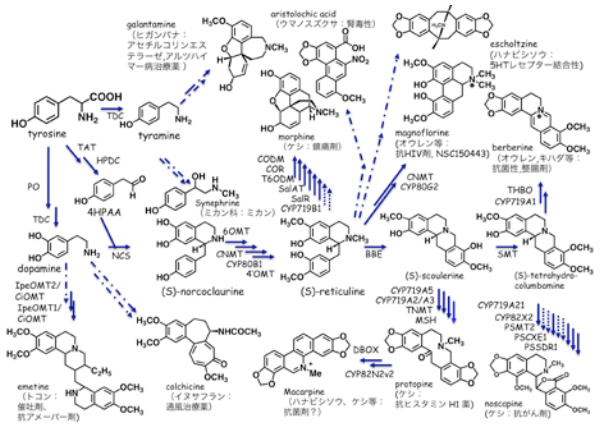

図 1　対象とするイソキノリンアルカロイドとその生合成系

それとともに、異なる IQA を産生するアカネ科のトコン、ヒガンバナ科の IQA 生合成系の分子レベルでの解析と代謝工学による改変制御、さらには生理機能評価を行う。また、キンポウゲ科やケシ科とは進化的に遠縁になるウマノスズクサ科やミカン科(キハダ)の IQA 生合成系との比較解析により、IQA 生合成系の分子進化の統合的理解とその応用基盤を確立する。

【期待される成果と意義】

本研究により「ゲノム遺伝子配列情報を元にした IQA 生合成酵素ネットワークの解明」、「IQA 生合成系の進化の解明」と「発現制御の統合的理解による有用物質生産系の確立」が期待できる。

特に、比較ゲノム解析により、トコンの作るエメチンや、ヒガンバナの作るガランタミンなど、reticuline 経路とは異なる生合成経路（図 1 参照）、あるいは、ケシ科やキンポウゲ科から遠縁であるウマノスズクサやミカン科キハダにおける reticuline 生合成系酵素の分子進化の解明が期待できる。

また、代謝改変した植物細胞や、アルカロイド生合成系を組み込んだ大腸菌あるいは酵母を用いたアルカロイド生産系の開発により、有用植物アルカロイドの安定生産とともに、生理活性評価の推進による創薬シーズの開発が期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・Sato F., Kumagai, H. (2013) Microbial Production of Isoquinoline Alkaloids as Plant Secondary Metabolites Based on Metabolic Engineering Research. Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 89, 165-182.
・Nakagawa A, Minami H, Kim JS, Koyanagi T, Katayama T, Sato F, Kumagai H. (2011) A bacterial platform for fermentative production of plant alkaloids. Nature Comm. 2, Article number: 326.

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－29 年度
143,100 千円

【ホームページ等】

http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/labs/callus/
fsato@lif.kyoto-u.ac.jp