



平成 28 年 6 月 24 日

国立大学法人 千葉大学

国立大学法人 九州工業大学

国立研究開発法人 理化学研究所

～薬用植物の進化の謎をひもとく～

**植物アルカロイドの生産性はアミノ酸代謝酵素の
収斂分子進化に起因することを明らかに**

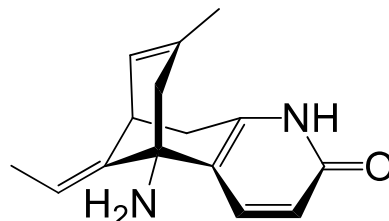
千葉大学大学院薬学研究院 山崎真巳准教授、ソムヌク・ブンスパ研究員、斉藤和季教授らは、九州工業大学 花田耕介准教授、理化学研究所環境資源科学研究センターとの共同研究により、多様な薬理活性を有するヒカゲノカズラ科植物のリコポディウムアルカロイド生産の鍵となるリシン・オルニチン脱炭酸酵素の遺伝子構造と酵素機能を明らかにしました。さらに本酵素が、遠縁のアルカロイド生産植物の進化過程で、祖先型の酵素からオルニチンとリシンを脱炭酸する**二機能性の酵素へと収斂的に分子進化**したことを明らかにしました。このようにアミノ酸代謝からアルカロイド生産へのスイッチとなる酵素の収斂的進化が分子レベルで解明されたのは初めての例です。

本成果は、米国植物生物学会の Plant Physiology 誌^{*1}に 2016 年 6 月 14 日付でオンライン速報版が掲載されました。

背景・目的

植物が生産するアルカロイド類は、様々な薬理活性をもち医薬品原料として重要です。ヒカゲノカズラ科植物は、リコポディウムアルカロイド^{*2}と総称される多様な構造のアルカロイドを生産します。その中にはトウゲシバという植物が生産するヒューペリジン A のようにアルツハイマー薬として有効な成分があり、これらのリコポディウムアルカロイドは医薬品開発のもとになるシード化合物としてたいへん注目を集めています（下図）。ところがこれらの複雑な構造の薬用アルカロイドを薬として実用化するために人工的に合成するのはたいへんに困難です。自然界でこのような薬用成分がどのように生産されるのか、またどのような進化の過程で作られるようになったか、を理解することは、新たな医薬品を開発するための基礎となる重要な知識です。

リコポディウムアルカロイドは、植物体内でアミノ酸のリシンから生合成されます。リシンがアルカロイドに変換される第一段階の反応は、リシン分子の脱炭酸反応です。本研究ではこの反応を触媒するリシン・オルニチン脱炭酸酵素について、ヒカゲノカズラ科のヒカゲノカズラとトウゲシバから遺伝子を単離し、酵素の触媒機能を詳細に調べました。



トウゲシバ（上）が生産するアルツハイマー薬ヒューペリジン A（下）

成果

本研究の結果、これらの酵素はオルニチンを脱炭酸するとともにリシンを効率よく脱炭酸してカダベリンを生成する**二機能性の酵素**であることが明らかになりました。このような性質の酵素は、同じようにリシンから生合成されるキノリチジンアルカロイドを生産するマメ科でも見つかっていますが、マメ科植物の酵素とは細胞内での局在性が異なることが分かりました。次に、この新たに得られたヒカゲノカズラからのリシン・オルニチン脱炭酸酵素遺伝子を発現した遺伝子組換えタバコとシロイヌナズナを作成したところ、タバコアルカロイドの一種であるアナバシンとカダベリンの高蓄積が確認され、本酵素がバイオテクノロジーによるアルカロイド等の物質生産に有用であることが示されました。

さらに、これらのヒカゲノカズラ科やマメ科植物でアルカロイド生合成に関与するリシン・オルニチン脱炭酸酵素と植物界・動物界に広く存在するオルニチン脱炭酸酵素のアミノ酸配列を比較し、酵素タンパク質のアミノ酸突然変異体を作成して酵素活性を調べたところ、活性中心に位置する1つアミノ酸変異が重要であることが明らかになりました。次に、このアミノ酸変異の分子進化の確率を計算しました。その結果、この重要なアミノ酸変異は祖先型のオルニチン脱炭酸酵素からアルカロイド生産植物において二機能性の酵素が進化する過程で、生存戦略上の優位性による正の選択圧を受けて**遠縁の植物で独立的に分子進化（収斂進化^{*3}）**したことが明らかになりました。このようにアミノ酸代謝からアルカロイド生産へのスイッチとなる酵素の選択的進化が分子レベルで解明されたのは初めての例です。

<用語の解説>

注 1 Plant Physiology 誌は、植物科学分野で最も高い総引用数とアイゲンファクターを有する雑誌です。従って、同分野で最も多く読まれ強い影響力をもつ雑誌と考えられます。

注 2 リコポディウムアルカロイドは、ヒカゲノカズラ科の植物が生産するリシン由来の多様なアルカロイド群の総称です。

注 3 収斂進化 (convergent evolution) は、複数の異なるグループの生物が、系統に関わらず似通った特徴に独立的に進化する現象のことです。

発表論文の詳細 (<http://www.plantphysiol.org/content/early/2016/06/13/pp.16.00639.abstract>)

雑誌名 : Plant Physiology (doi:10.1104/pp.16.00639)

論文タイトル: Molecular Evolution and Functional Characterization of a Bifunctional Decarboxylase Involved in Lycopodium Alkaloid Biosynthesis

著者 : Somnuk Bunsupa^{1,2}, Kosuke Hanada³, Akira Maruyama¹, Kaori Aoyagi¹, Kana Komatsu¹, Hideki Ueno¹, Madoka Yamashita¹, Ryosuke Sasaki⁴, Akira Oikawa^{4,5}, Kazuki Saito^{1,4}, and Mami Yamazaki¹

所属 : ¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Chiba, Japan;

²Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand; ³Kyushu Institute of Technology, Iizuka-shi, Japan; ⁴RIKEN Center for Sustainable Resource Science, Yokohama, Japan; ⁵Faculty of Agriculture, Yamagata University, Tsuruoka, Japan.

本研究は、千葉大学戦略的重点研究強化プログラム「ファイトケミカル植物分子科学」の支援を受けて行われました。

問合わせ先

（研究内容について）

山崎真巳

千葉大学 大学院薬学研究院 遺伝子資源応用

Tel/FAX : 043-226-2932

E-mail : mamiy@faculty.chiba-u.jp

研究室 HP : <http://www.p.chiba-u.jp/lab/identshi/index.html>

花田耕介

九州工業大学 若手研究者フロンティア研究アカデミー

Tel/FAX : 0948-29-7842/7801

E-mail : kohanada@bio.kyutech.ac.jp

研究室 HP : <http://www.bio.kyutech.ac.jp/~kohanada/>

斉藤和季

理化学研究所 環境資源科学研究センター

Tel/FAX : 045-503-9488

E-mail : kazuki.saito@riken.jp

研究室 HP : <http://www.csrs.riken.jp/jp/labs/mrg/index.html>

（研究内容以外について）

千葉大学 企画総務部 渉外企画課 広報室

TEL : 043-290-2232 FAX : 043-284-2550

E-mail : bag2018@office.chiba-u.jp

九州工業大学 総務課 広報企画係

Tel/FAX : 093-884-3007/093-884-3015

E-mail : sou-kouhou@jimu.kyutech.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715

E-mail : ex-press@riken.jp