

# 世界で初めて緑藻で 植物由来の成分をつくることに成功

ハリマ化成との共同研究で村中さんは、微細藻類を使ってロジン(松やに)の成分のひとつであるアビエタジエンをつくることに世界で初めて成功した。

この研究がさらに進化すれば、ロジンの他の成分の機能や役割も解明できる。

それはロジンの新しい用途開発にも道を切り開く。さらにこの方法でさまざまな遺伝子を組み合わせれば、これまで自然界に存在しなかった“夢の新薬”が創出される可能性もある。



大阪大学大学院 工学研究科生命先端工学専攻 教授

## 村中俊哉

【むらなか・としや】1960年、大阪生まれ。京都大学農学部農芸化学科卒業。京都大学農学研究科農芸化学専攻修士課程修了。約15年間、住友化学に勤務したのち、理化学研究所植物科学研究センターを経て、2007年、横浜市立大学木原生物学研究所教授に就任。2010年から現職。現在は理研環境資源科学研究センターの客員主管研究員を兼任。ハリマ化成との共同研究をするまでは「ロジンのことはほとんど知らなかった」という。八ヶ岳に保有する山小屋で過ごすのが何よりの楽しみ。

## 20万種以上にもおよぶ 植物の代謝産物

—先生の研究室は細胞工学領域の研究がテーマだということですが、どのような研究をされているのですか。

動物と植物の一番の違いは何だと思えますか。すみません、いきなり逆に質問して。

—うーん、動物は動きますが、植物は動きません。

そうです、まさにそう。核心をついた答えです、素晴らしい。植物には葉緑体があるとか、そういう答えが多いのですが…。

—そういう知識がないものですから(苦笑)。

動物は食べたいものに自分で近づいて行って食べることができます。

しかし植物は基本的に動けません。だから植物は自分で食料をつくりません。それが光合成です。二酸化炭素と水と無機物があれば、糖(炭水化物)ができます。

一方、近くに敵がいる場合、動物は攻撃するか逃げます。でも植物はそれができません。だから植物は何をするかという、いろいろな低分子の化合物をつくり、それで敵である虫を殺してしまうということがあります。その虫が嫌がる臭いのする物質を出して追い払うこともあります。揮発性の低分子の化合物を出して、敵である虫を捕食する別の虫を引き寄せる植物もあります。植物は受精の媒介役をする虫を引き寄せるため、きれいな花を咲かせたり、誘引物質を出したりもします。植物が生産するそういう代謝産物は、20万種以上あるといわれています。哺乳

動物の代謝産物をはるかに上回る化学的多様性を持っているのです。

—それぞれがどういう物質なのか、20万種のすべて分かっているのですか。

分かっていないものの方がたくさんあります。ですから、おそらくこれくらいはあるだろうという推測ですが、こういう低分子化合物はさまざまな生理活性があります。そしてその生理活性を利用して医薬品とか食品添加物、あるいは香料や工業原料などに利用されています。

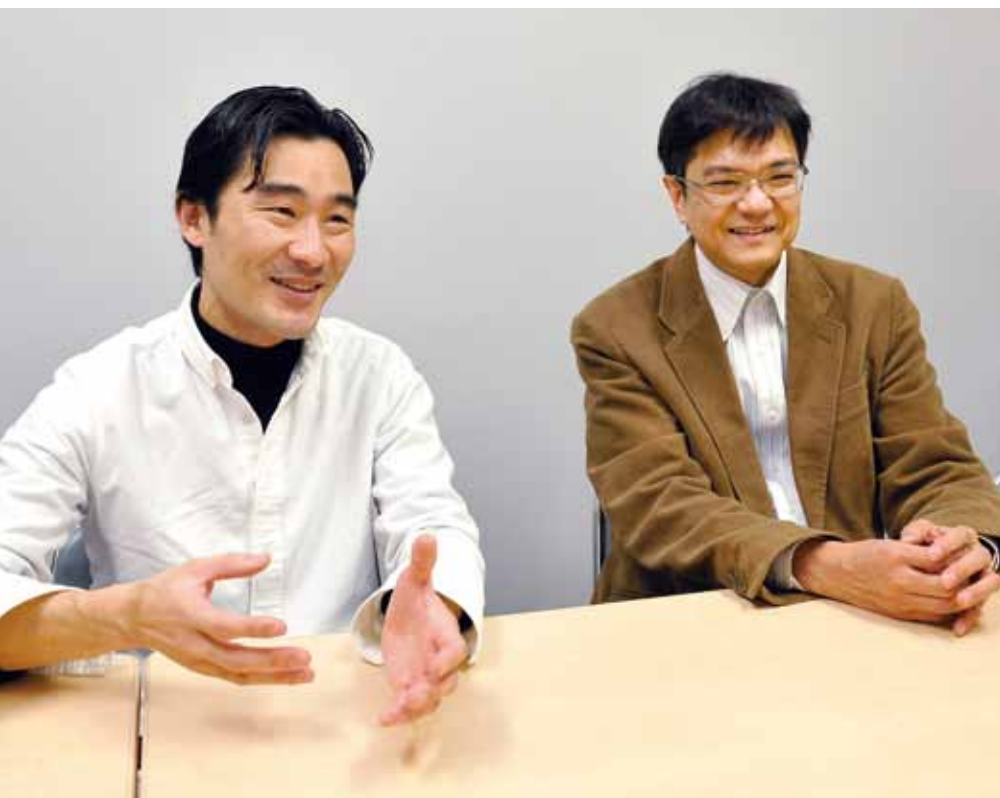
## 植物に有用な 化合物をつくらせる

—20万種のうち、人間が利用しているものはどれくらいあるのですか。

おそらく1割もないでしょう。薬になっているものはもっと少ない。

こういう低分子化合物は植物の体の中で、酵素の反応による多段階のプロセスを経てつくられていきます。石油化学コンビナートが、石油を修飾させていろいろなものをつくるようにですね。植物は偉大な化学工場といえます。しかも右手と左手のように、鏡像のように似ていてまったく異なる物性を持つものをつくり分けることもできます。植物がどうしてそういうものをつくれるかという、そういうものをつくる酵素、さらにその元となる酵素遺伝子を持っているからです。

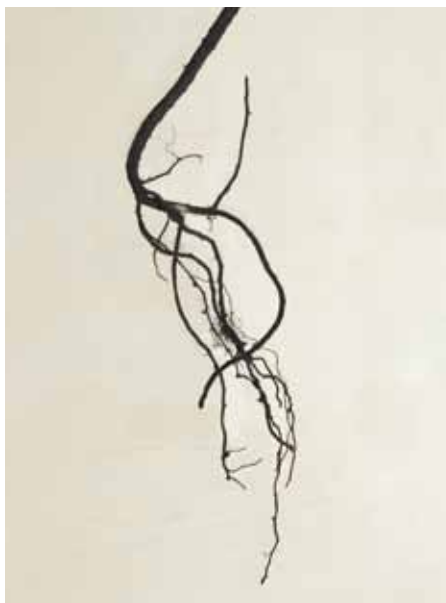
あらゆる植物が20万種以上もの有用物質のすべてをつくっているわけではありませんが、たとえば特定の環境で育つ絶滅危惧種の植物でしかつくられない物質もあります。それを仮に物質Aとします。物質Aは、その植物が絶滅すると自然界から取ってこれなくなってしまう。でも、その植物から物質Aをつくる遺



関光准教授(左)は、理化学研究所に勤務していたときからずっと二人三脚で共同研究をしてきた“相棒”。村中さんは関さんに絶大な信頼を寄せている。村中さんについて関さんが「部下、学生一人ひとりに気を配るし、テーマ設定が斬新で面白い」と言えば、村中さんは「私は言うだけ。関先生がそれを具現化してくれる」と返す。今の研究については「5~6年後に振り返ったとき、あそこが突破口だったなといえるようになるといい」と口をそろえる。



甘草の根。甘味成分グリチルリチンを蓄積する。生薬として用いられる。



紫(ムラサキ)の根。紫根(シコン)と呼ばれ、染料(むらさきの語源)、生薬として用いられる。

伝子を取ってきて、それを何らかの生物に入れることができれば、物質Aを持続的に生産することが可能になります。私の研究室ではそういう遺伝子を捕まえてきて、その遺伝子を酵母や別の植物などに入れ込んで有用な化合物をつくらせる研究をしています。この研究でカギになるのは、ひとつは遺伝子を取ってこること。もうひとつは、どういう生物に入れ込むかということです。

——実際、どうい化合物をつくらう

としているのでしょうか。

たとえばブドウやオリーブなどに含まれるオレオノール酸の生合成に関わる酵素遺伝子を発見しています。それから(席を立ててゴボウのようなものを持ってこる)、これは甘草(カンゾウ)の根っこです。この中に多段階のプロセスでできるグリチルリチンという甘味の成分が含まれています。このグリチルリチンの生産に関わる酵素の遺伝子も同定しています。遺伝子が取れば、酵母に入れ込んでつくらせることができます。

作物にその遺伝子を入れて、甘い大豆をつくらせるというようなことも可能になってきます。ジャガイモの芽の部分に毒があることはご存知ですよね。ですが、この方法で毒の代わりに、いろいろな医薬品の原料になるステロイドをつくらせることも可能になると考えています。

## 早ければ4~5年で産業生産も

——遺伝子を取ってくるのは難しいのですか。

遺伝子はA、T、G、Cの4つの塩基の並びですが、技術が進歩したのでどういう並びなのか、その配列を読み解くことは難しくありません。しかし、その遺伝子が持っている機能を見つけ出すのは難しい。そこにこの研究のひとつの醍醐味があります。塩基配列が転写、翻訳されてタンパク質になるのですが、どういうタンパク質ができるのかは、バイオインフォマティクスの力を使ってある程度絞り込むことができます。絞り込んだ後にまたいくつかのテクニックを使ってさらに絞り込んでいく。それで最終的にその機能を調べる。そういう展開になります。最終的には

植物は有用資源の宝庫。『PLANT CELL』をはじめ、村中さんらの研究が表紙を飾った研究雑誌。



1



2



3



- 1: 松やにの成分、ロジン。  
 2: クラミドモナス。長さ数十ミクロンの微細藻類。2本の鞭毛をつかって水中を泳ぐ。  
 (名古屋大学遺伝子実験施設提供)  
 3: クラミドモナスの寒天培地での培養。

酵母とか大腸菌でその遺伝子を発現させてみるという方法もあります。

—こちらの研究室でつくってすでに利用している化合物はあるのでしょうか？

産業用までいっているものは残念ながらまだありません。グリチルリチンの生理活性成分で抗炎症作用があるグリチルレチン酸を酵母でつくることには成功しています。今は産業用を目指してその生産量を上げる技術のある企業と共同で開発しているところです。

10年くらい前までは、植物が生産する低分子の化合物を酵母でつくことはまだまだ先の話とされていました。しかし、アメリカのベンチャー企業はマラリアの薬に使われる植物由来成分であるアルテミシニンの原料となる物質を酵母でリッターあたり数十グラムつくことに成功しています。私たちのグリチルレチン酸も、決して夢物語ではなく、近い将来産業用レベルでつくれるように

なると思います。早ければ4~5年でできるのではないのでしょうか。

—こういう研究をいつからされているのですか。

私自身はもともと植物の組織培養を研究していて、学生時代の1980年代から植物がつくりだす有用な物質を植物の細胞につくらせる研究をしていました。今は、テルペノイドという一群の化合物やグリチルリチンなどを、酵母などの微生物に入れてつくるという方法と、作物に入れてつくるという2本立てで研究しています。

## 微細藻類で アビエチン酸を合成

—ハリマ化成と共同で研究されているとお聞きしましたが、それはどういうテーマなのですか。

微細な藻類を使って、松やにの成分であるロジンのアビエチン酸をつくる研究です。アビエチン酸を酵母

でつくる研究は以前からありますが、光のエネルギーを使って栄養をつくることのできる微細藻類を利用できるのではないかと考えていたときに、ハリマさんからのお話しがちょうどいいタイミングで来たのです。20万種類の低分子化合物は、ポリフェノールなどのフェノリクス、アルカロイド、そしてテルペノイドという大きく3つのグループに分けることができます。私たちはテルペノイドに関わる遺伝子のエキスパートと自負しておりますが、松やにはまさにそのテルペノイドの1種です。それで声をかけていただいたのでしょう。

—その研究についてももう少し詳しく教えてください。

テルペノイドは炭素の数が5の倍数になっていて、そこで分類できます。5×2で10、これをモノテルペンといいます。たとえばはっかのメンソールがそうです。抗マラリア薬のアルテミシニンは5×3の15、ジテルペンは5×4の20、トリテルペンは5×6の30です。5×8のテトラテルペンはニンジンの色素として知られているカロチノイドがあります。

松やにの成分は5×4のジテルペ  
クリーンな空気の中で植物を培養する作業



ンに入ります。私たちは炭素数15や30のものをメインに研究していました。微細藻類の緑藻の場合、カロチノイドあるいはクロロフィルがたくさんできるので、もともとこういうものをたくさんつくる能力は持っていると考えられます。その意味でジテルペンはいいターゲットなのです。松やにのアビエチン酸をつくる遺伝子は二つ必要で、それを酵母に入れて生産する研究をしているところはありませんでしたが、緑藻での生産は誰もしていませんでした。だからチャレンジだけどやってみようと思ったわけです。

——うまくいったのですか。

2012年末から2013年の初めにかけて、世界に先駆けて緑藻で植物由来の成分をつくることに成功しました。遺伝子組み換えが可能な緑藻のクラミドモナスを使い、葉緑体に遺伝子を入れ込んでいます。葉緑体にある遺伝子は、基になる遺伝子のDNAの配列が偏っています。そのため葉緑体でうまく働くように人工的に合成した遺伝子を入れ込みました。まだ論文は出していませんが、2013年の夏には特許も出願し、学会でも発表しました。

## 未来へ向けての 突破口が開けた

——これから先はどういう展開になるのですか。

先ほど二つの遺伝子が必要と書いてきましたが、ここまではひとつ目の遺伝子で、アビエチン酸に至るひとつ前の物質であるアビエタジエンができたというところなんです。今はもうひとつの遺伝子を入れ込んでどうなるかを見ているところです。酸化酵素の遺伝子を入れているのですが、対になる補酵素も必要になります。葉



緑体が持っているものを使ってやっていますが、うまく機能するかどうかはチャレンジングなところがあります。機能しなかったらさらにいろいろ工夫が必要になるでしょう。

——この研究がうまくいって産業用のレベルで大量につくれるようになったら、どういう成果物が得られるのですか。

もともとロジンは混合物で、ひとつひとつの成分の機能はよく分かっていないところがあります。私たちが開発した方法なら、アビエチン酸などに狙いを定めた混合物ではないものをつくれるようになります。それぞれの成分にどのような機能があるかも分かるようになるでしょう。その機能に応じた新たな用途を開発できることも期待できます。

ようやく初めてできたというところですが、実はこの一歩が大事なのです。ひとつ突破口が開けば、他の研究者も研究を始めたり加速させたりしますからね。私たちはいろいろな遺伝子を持っていますから、組み合わせをいろいろ変えることができ

ます。そうすると今までは自然界になかったもの、あるいは微量にしか存在しなかったものをつくり得る可能性もあります。その中には今まで知られていなかったいろいろな生理活性、物性があるかもしれません。

——今まで想像できなかったような新薬ができるかもしれないということですか。

そういう可能性はあります。希少だったものを大量生産できるようになるということもあります。今まで薬効が知られていなかったり、分からなかったりしたものをスクリーニングすることもできるようになるはずなんです。生産法を変えれば思いもつかなかったものができるかもしれないのです。

私はこれまで樹木にはあまり着目していませんでした。しかし今回の研究で樹木も面白いと思うようになりました。植物が出す揮発成分で植物がどうコミュニケーションしているか、情報をやり取りしているか、そういうことを探る研究もしてみたいと考えています。