

プレニル化酵素 ～「ひげ」修飾で植物ポリフェノールの高機能化～

棟方 涼介

植物はカビやバクテリアなどと同様に、核酸やアミノ酸といった生命維持に必須な一次代謝産物の他に、各生物種に特異的な二次代謝産物も多種有しており、これら特有の代謝産物は外敵からの防御や花粉媒介者の誘因など、さまざまな生理現象で役立っている。植物二次代謝産物はその化学構造から主にポリフェノール、テルペノイド、およびアルカロイドの三つの群に大きく分類されるが、天然にはハイブリッド型といえる両グループが融合した化合物群も多く存在する。中でもテルペノイド由来の「ひげ」のような官能基、すなわちプレニル基と呼ぶ側鎖によってポリフェノールが修飾を受けたプレニル化ポリフェノールは(図1)、これまでに約1000種の類縁体が植物から発見されており、これらについて抗ウイルス活性や女性ホルモン様活性といった、我々ヒトにとって有用な生理活性が数多く見いだされている¹⁾。なお、化合物によってはプレニル化を受けることで抗腫瘍活性が25倍以上も向上したり、母核化合物では見られない抗菌活性が付与されたりするなど、プレニル側鎖の存在はしばしば生理活性発現の鍵となる。そのため、プレニル化ポリフェノールとともに、その高機能性を担うプレニル化酵素 (prenyltransferase: PT) は長年医学や薬学、食品化学などさまざまな学術分野から注目を浴びてきた(図1)¹⁾。

本酵素ファミリーについては、植物の粗酵素を用いたPT活性の生化学的解析が70年代から行われてきたものの、その遺伝子の実態は2000年代までまったく解明されなかった。2002年に初めて、痔疾薬のボラギノール(天藤製薬)などに用いられる薬用植物ムラサキから、その薬効成分シコニンの生合成を担うPT遺伝子が単離された。これに続いて、植物ポリフェノール類において最大

のグループであるフラボノイドのプレニル化を担うPT遺伝子が、マメ科の薬用植物クララ (*SfN8DT*) やダイズ、またマグワなどから見いだされた¹⁻³⁾。

この発見を皮切りに、我々に身近な作物のレモンやパセリからはクマリン類に対するPTが、オトギリソウ科からはキサントン類のPTなど、他のポリフェノールグループの高機能化に寄与するメンバーも次々と同定されてきた。さらに、ホップからはフロログルシノール類PT (HIPT-1およびHIPT-2) の遺伝子が同定された⁴⁾。これらはビールの苦み成分(苦味酸)の生合成を担うことから、醸造分野にとって非常にインパクトが大きい研究成果となった。

PTファミリーのメンバーのほとんどがいずれも高い基質特異性ならびにプレニル化位置特異性を有し、顕著な場合では単一の化合物のみしか認識しない、また決まった1か所のみプレニル側鎖を付加させるという酵素化学的な特徴をもつ。この性質は、異種生物に特定のプレニル化ポリフェノールを生産させる代謝工学的研究に適しており、これらの性質を利用した研究例がいくつか報告されている。たとえば川崎らは、フラボノイド基質PTである*SfN8DT*を、その基質を生成するカルコンイソメラーゼとともにトマトに導入することで、プレニル化フラボノイド生産株の作出に成功している⁵⁾。またHIPT-1およびHIPT-2を他の生合成酵素とともに出芽酵母に発現させることで、ホップの苦味酸を生産させた研究例もある⁴⁾。

PTファミリーはここ約10年で急速に遺伝子の解析が進み、さらなるPT遺伝子の同定や触媒機構の解明など、開拓すべき領域が広がっている。また、本稿で紹介した異種生物での有用プレニル化フェノール生産系の構築は、これらの製薬・食品分野への主要な供給源になるポテンシャルを秘めている。その他にもPTを分子マーカーとしたプレニル化体高生産植物の育種といった応用展開も考えられる。今後、本研究分野の発展により、ポリフェノールだけでなく「プレニル化」という言葉も我々に身近になることを期待したい。

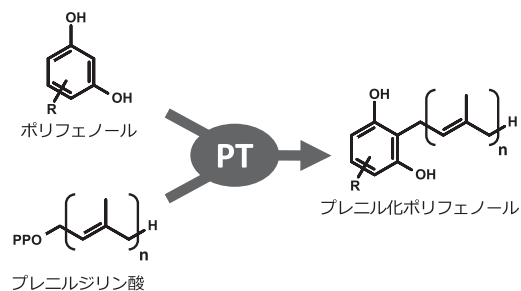


図1. PTが触媒する反応の概略図

- 1) Yazaki, K. *et al.*: *Phytochemistry*, **70**, 1739 (2009).
- 2) Sasaki, K. *et al.*: *Plant Physiol.*, **146**, 1075 (2008).
- 3) Ruishan, W. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **289**, 35815 (2014).
- 4) Haoxun, L. *et al.*: *Plant Physiol.*, **167**, 650 (2015).
- 5) Kawasaki, T. *et al.*: *Plant Biotechnol.*, **31**, 567 (2014).