


植物特化代謝マシナリの超分子解剖：膜アセンブル工学と多元構造解析による統合的理解

	研究代表者	東北大学・工学研究科・教授 中山 亨 (なかやま とおる)	研究者番号:80268523
	研究課題情報	課題番号：23H05470 キーワード：植物特化代謝、フラボノイド、天然ゴム、酵素、生成装置	研究期間：2023年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

植物は「特化代謝産物」とよばれる多様な化合物群を生産し、自身の生存・生殖のための戦略物質として役立てている。生産される特化代謝産物の構造は植物種ごとに異なり、その多様性は植物界全体で百万を超えると見積もられており、またそれらの生理的役割も植物種ごとに異なっている。これらの化合物群はまた、私たちの生活においても、医薬品・食品機能成分・色素・香料・化成品原料などに利用され、人類の福祉向上に貢献している (図1)。こうした莫大な化学的多様性を生み出す植物の特筆すべき代謝能力に基づいて、植物はしばしば「奇跡の化学工場」とよばれる。しかしながら、こうした植物の卓越した代謝能力が、代謝をつかさどる酵素分子のいかなる機能獲得によって達成されたのか・・・この点は十分に明らかにされておらず、またそうした状況を反映して、有用植物特化代謝産物の生産は、ほとんどの場合、植物材料からの抽出に限られ、微生物などの代替生物を用いた代謝工学的生産は実現していない。本研究は、そうした植物の卓越した代謝能力の仕組みを明らかにすることを目的とする。

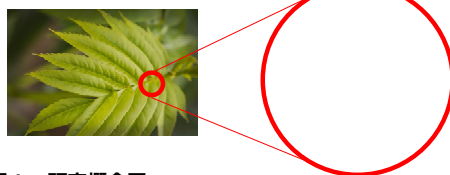
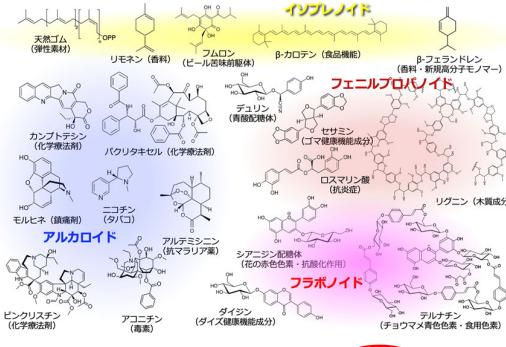


図1. 研究概念図
植物は奇跡の化学工場・・・その仕組みを明らかにする

● 無駄が多く不完全な特化代謝酵素

植物の高効率な特化代謝機能とは裏腹に、個々の酵素の触媒機能は、試験管内では、その生理機能に照らして無駄が多く不完全な特性を示す。例えば、フラボノイドの合成の初発の鍵酵素であるカルコン合成酵素CHSは、試験管内ではカルコンの他に、9割もの副生物を与える (図2左)。またパラゴムノキ天然ゴムの合成酵素HRT1は試験管内で短鎖イソプレノイドしか生成できず、天然ゴム並みの超長鎖のポリマーは合成できない (図2右)。特化代謝酵素の触媒機能はこのような無駄が多く不完全なものであるにも関わらず、植物細胞内では特化代謝は高効率に進行する。細胞内には、こうした無駄または不完全な特性を克服する仕組みが細胞内に存在するはずである。そして、そうした仕組みを解明しない限り、代謝工学による特化代謝産物の量産化は達成不可能といわざるをえない。



図2. フラボノイド (左) とイソプレノイド (右) の有用性 (上段) と、それらの生成に関わる酵素 (CHS, HRT1) の機能の不完全性 (下段)

● 植物特化代謝マシナリの形成

研究代表者らはこれまでに、これらの生成に関わる酵素群が、他の関連酵素タンパク質との弱い相互作用を介して、生体膜を足場にした動的な超分子複合体 (植物特化代謝マシナリ; マシナリ=生成装置、図3) を形成することを裏づける証拠を積み上げてきた。さらに複合体内の他のタンパク質との相互作用を介して、酵素の触媒機能が厳格化され効率的な代謝が達成されることも示してきた。例えば、CHSのカルコン生成能は、CHILというタンパク質との相互作用により飛躍的に増大し、またHRT1は、それと相互作用しうるこれらのタンパク質とともにゴム粒子上に発現させることにより超長鎖ポリマーを効率的に生成できるようになる。植物が「奇跡の化学工場」であることを理解するための鍵は、生体膜上へのこうした複合体形成にあると考えられる。

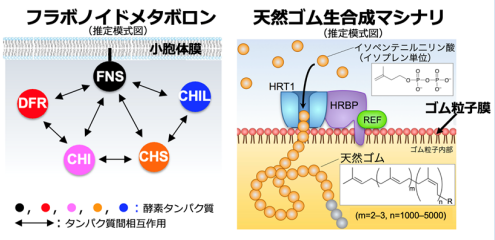


図3. 植物特化代謝マシナリの形成の推定模式図 (左) フラボノイド系におけるマシナリ (フラボノイドメタボロン) の形成。 (右) 天然ゴム生成マシナリの形成。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 本研究で明らかにすること

上述の背景のもと、本研究は、フラボノイドメタボロンと天然ゴム生成マシナリを主な対象として取り上げ、それらに含まれる酵素やタンパク質の構造や相互作用を、生体膜との相互作用も含めて明らかにすることによって、効率的な特化代謝が実現される分子機構を明らかにし、有用代謝物の量産化実現に向けた代謝マシナリの形成とその工学に係る一般学理を構築する。本研究は、3本の研究の柱で構成される。膜アセンブル工学 (柱A) では、生体材料から複合体をできるだけ無傷な形で単離し未同定の成分を可能な限り明らかにし、人工膜上にそれらを発現させることによってマシナリを膜上に再構成する。多元構造解析 (柱B) では、このようにして組み立てられたマシナリやその構成成分の構造を、様々な手法を駆使して明らかにする。用いる解析手法の特徴を活かしつつ、ミクロ及びマクロな視点で、また静的および動的側面から構造を明らかにし、それらを統合することによりマシナリの構造的特徴の全貌を把握する。さらに機能解析 (柱C) により、得られた構造の意味するところを検証する。

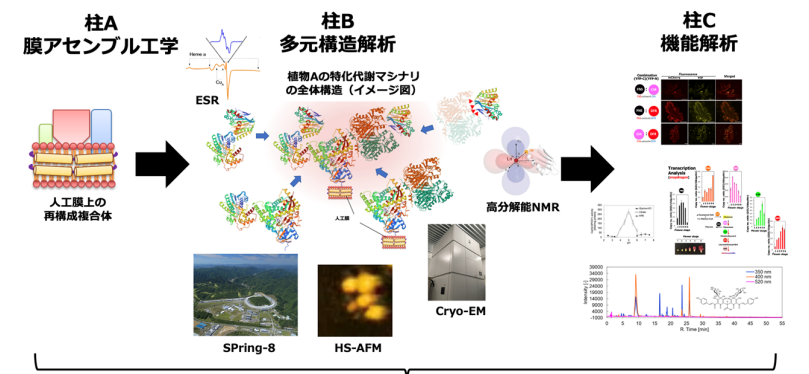


図4. 研究の柱と流れ

● 学術的成果の社会生活への影響

本研究を通じて植物特化代謝マシナリの形成と工学に係る一般学理が構築されれば、それは代謝の細胞内動態の新しい理解につながるばかりでなく、「代謝マシナリ工学」ともいうべき新たな学術分野の創生につながる。これは合成生物学やスマートセルインダストリーのさらなる発展に寄与すると考えられ、有用特化代謝物の自在な量産化と円滑な活用の実現を通じて、人類の福祉の向上に貢献することが期待される。