

## 第6期第5回創発セミナー報告

### 「植物の代謝に学ぶ—最新の進歩と広がる可能性」

大隅基礎科学創成財団は2023年2月10日午後4時から「植物の代謝に学ぶ—最新の進歩と広がる可能性」と題した創発セミナーをオンライン形式で開きました。講師は中村友輝理化学研究所環境自然科学研究センターチームリーダー（東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻教授）と、三村徹郎京都先端科学大学教授で、財団理事の飯田秀利による総合司会のもと約100人の参加者との間で熱心な質疑応答が行われました。以下にその要旨を報告します。

公益財団法人 大隅基礎科学創成財団  
理事 大谷 清

#### 講演1 脂質が司る植物の成長と発生

理化学研究所環境資源科学研究センター チームリーダー  
(東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授)

中村 友輝

脂質というと不健康な負のイメージを持たれがちだが、実はエネルギーの貯蔵物質であるだけでなく、細胞膜の構成要素でもあり、最近では分子の機能を伝えるシグナル伝達物質としての役割も担っていることがわかっている。

では脂質はどのように合成され分布するのか。これまでの研究で植物においては葉や種子など器官によって違うこと、また細胞の膜を構成する脂質には多様なものがあることなどがわかっている。我々は、植物の一生を通じて脂質分子種の多様な分布と変動はどのように作られ、保たれているのか、こうした多様な分布と変動は植物の成長と発生をどう制御しているのか、を「脂質多様性」というキーワードのもとに研究している。

我々の研究手法は、脂質の機能から植物の成長、発生のしくみを明らかにすることである。脂質は遺伝子の直接的な産物ではなく、代謝の結果により合成される。したがって、まず脂質の代謝を理解し、そこから植物における機能を明らかにし、工学的な応用に繋げることを目指している。本講演では、

- 1.未知の脂質代謝経路を探す
- 2.脂質代謝から植物の機能を明らかにする—脂質が花を咲かせるタイミングに関わるしくみ
- 3.脂質の代謝を活かす—代謝改変によるバイオものづくりへの取り組み

の順に、我々の研究成果の一端をご紹介したい。

もっとも主要なリン脂質ホスファチジルコリン(PC)は、動物では主に食品中に含まれるコリンより合成される。では、「食べない」植物はどうやってPCを合成するのか？我々はアミノ酸のセリンから合成されるという仮説を立て、代謝経路の鍵となる酵素を探索した。その結果、PMT1、2、3という3つの酵素がPC合成に必須であることがわかった。実際、これらのPMT酵素をノックアウト（欠損）させた植物体はPCが合成できず、発芽はするが2週間で致死となった。

脂質代謝の理解をもとに植物の成長・発生における機能に迫った。モデル植物シロイヌナズナは花のサイズが小さいため、花の発達を同調させる遺伝子組み換え植物を作成して微細な花の脂質分析を発達段階ごとに行うことに成功した。植物には花を咲かせる花成ホルモン(FT)という、葉から茎の先端まで移動するタンパク質がある。我々は、FTタンパク質がPCと特異的に結合し、茎頂のPCの量が上昇すると花成が促進され、減少すると遅咲きになることを見出した。さらに、



PC の分子種は明暗条件にตอบสนองして日周変動し、暗い時に増える PC 分子種（18:3PC 分子種）は花成ホルモン FT との結合性が弱く花成を促進しないことがわかった。また、PC と FT が結合すると思われる部位は FT タンパク質構造解析とコンピュータ予測から同定した。以上のことから、花を咲かせるタイミングは昼夜で変動する PC 分子種が花成ホルモン FT との結合を制御していることがわかった。

こうした脂質代謝と機能の理解を活かしてバイオものづくりに応用できないだろうか。今日のキーワードである低炭素社会に向けて植物の持つ力は大きい。太陽の光で CO<sub>2</sub> と O<sub>2</sub> から糖を作る光合成機能は、地球上の CO<sub>2</sub> を吸収し炭素の負荷を減らす。光合成で合成された糖に由来する炭素化合物の中でも、脂質は高エネルギーで、産業への応用価値が高い。たとえば貯蔵脂質のトリグリセリド (TAG) は今やバイオディーゼルなどの燃料として注目されている。

脂質代謝を人為的に改変することでより多くの脂質を蓄えさせることができる。たとえば、緑藻クラミドモナスで発見された DGTT2 という酵素は脂質を蓄積する機能が高いことを我々は見出した。実際この酵素を酵母において過剰に生産し、代謝の最適化をするような改変を行うと、野生株の 70 倍もの収量の TAG を作り出すことができた。また植物の種子において膜脂質を貯蔵脂質に変えることができれば脂質の量を増やすことができる。

PC を TAG に変換する代謝経路はよく知られているが、もう一つの主要な膜脂質である PE を TAG に変換する経路は不明だった。我々は昨年、PE を PC に変換する PLMT という酵素が種子の TAG 合成に働くことを発見した（理研プレスリリース 2022 年 4 月 4 日付「種子の脂を合成する代謝経路を発見」参照）。

さらに最近、油脂は細胞内小器官である小胞体で合成されるが、葉緑体もその合成に関与しているというメカニズムを初めて明らかにした（理研プレスリリース 2023 年 2 月 3 日付「理研、植物の油脂合成に葉緑体と 2 つの酵素が関与することを新たに発見」参照）。

こうした取り組みから、以下の点が脂質代謝の改変による「バイオものづくり」に期待される。

- 1.機能性の高い酵素資源を用いることで、すでに知られている代謝改変の方法を用いて、より高い脂質収量が期待できる
- 2.代謝経路の発見と酵素機能を理解することで、これまでにない新たな代謝改変の戦略が立てられる
- 3.脂質代謝経路は異なる植物種で似ているため、モデル植物のシロイヌナズナで得られた知見がすぐに作物などに応用できる

油脂は種子の主たる貯蔵脂質であり、植物の光合成で CO<sub>2</sub> から作られる糖分に由来する。油脂を植物体内に蓄積させる技術開発を通じて、低炭素社会に向けて大気中の CO<sub>2</sub> を植物体内で有用な油に変換して活用するバイオものづくりへの貢献が今後ますます期待される。

以上

注（編集者）

- ・ PC : phosphatidylcholine フォスファチジルコリン。レシチンとも呼ばれ、卵の黄身の成分。動植物共に最も主要な細胞膜の構成成分。
- ・ TAG : triacylglycerol トリアシルグリセロール。脂質化合物で種子の油の主成分であるほか、動物細胞の油滴などにも豊富に存在する。
- ・ PE : phosphatidylethanolamine フォスファチジルエタノールアミン。細胞膜を構成する二番目に主要なリン脂質

## 講演2 薬用植物ニチニチソウはなぜ、どうやって薬を作るのか

京都先端科学大学教授  
三村 徹郎

植物は地球上のさまざまな環境で生きられる独立栄養生物である。光合成によって無機炭素を有機化できるのみならず、硫黄や窒素などの無機元素も植物の作用で有機物の中に持ち込まれる。炭素元素で換算した地球上の全生物存在量の約8割が植物（人間は0.01%）であり、植物は他の生物に食べられることで植物以外の生物を生かしている存在でもある。



台湾の偉人、八田與一の像の前で。

とはいえ植物も食べられるために存在している訳ではない。植物と植食性動物の関係の中で植物はどうやって植物を食べる動物と戦っているのだろうか。その方法として、

1. 構造で防御する。
2. 毒性物質を合成して虫や動物を撃退する。
3. 化学物質で植食生物の天敵を呼ぶ。

といった機構が知られている。

1の構造での防御では、棘などの鎧を纏うほか、そもそも植物の細胞壁を消化できる動物は少ない。重要なのは2と3で、自らが移動することをしない植物は、昆虫や草食動物、病原体から身を守るため、多くの特化（二次）代謝産物を合成している。植物は生きていく上で必要な毒性物質や化学物質を分化した組織や器官の特定の細胞で合成・蓄積できる。この機構を特化代謝（二次代謝）と呼んでいる。

古来、人類が最も多く利用してきたのが植物の「薬理作用」であり薬用植物だ。古代中国の伝説の皇帝「神農」は「百草の滋味を味えば、1日に70の毒に出会う」として「神農本草経」という薬草の本をまとめた。

日本人の薬用植物との関わり合いをみても、奈良時代に早くも中国から薬理植物をまとめた「本草学」を移入して「本草経集注」（701年）にまとめている。また平安・鎌倉時代には日本で最初の本草書として「本草和名」（918年）「本草色葉抄」（1284年）をまとめて中国の薬用植物の和産の有無や名称の対比をおこなっている。江戸時代に入ると「本草綱目」を移入して和刻版を出版、1684年には小石川御薬園（東大植物園の前身）が設置され、貝原益軒による「大和本草」（1709年）、小野蘭山による「本草綱目啓蒙」（1803-05）などが出版されている。

植物は捕食者に対する防御物質としてカフェインやモルヒネのような特化（二次）代謝物を生産して食害と戦っている。それらの物質は主に植物細胞の液胞に蓄えられ、食べられた際に動物の身体に特定の生理作用をひき起こすことで身を守る。これらの特化（二次）代謝産物がどのように合成されるのかを、我々は薬理作用で有名なニチニチソウを実験材料にして研究した。

ニチニチソウはマダガスカル島原産の多年草で、抗がん剤や血圧降下剤として働く事が知られている有用なアルカロイド（MIA、モノテルペノイド・インドールアルカロイド）を産生する。このため代謝過程やそれにかかわる酵素の研究が広範囲になされている。

興味深いことにMIAの代謝では、一連の化学反応が一つの細胞内では完結せず、複数の細胞を横断しておこなわれ、さまざまな中間代謝産物が細胞間を移動し、最後に異形細胞や乳管細胞と呼ばれる特殊な細胞に蓄積される。しかし物質が細胞間をどう移動するのか、各細胞でどのよう

に物質の合成、蓄積が制御されているのかがわかっていなかった。

これまでニチニチソウの MIA 生合成は酵素の遺伝子の発現パターンを調べることによって研究されてきた。しかし実際に、どの物質がどこにどれだけ蓄積されているのかは確認されていなかった。そこで我々は「質量顕微鏡」による各物質の組織内分布の分析、「単一細胞メタボローム解析」手法による各細胞が含む物質の測定を行なった。

具体的には **single cell MS** という方法で各細胞に含まれるアルカロイドを調べ、**imaging MS** という方法で組織における細胞の分布と代謝物局在の関係性を調べることで、組織における MIA の代謝メカニズムの解明に挑んだ。その結果、MIA の中間体の多くが異形細胞や乳管細胞にも局在していることがわかった。つまり異形細胞や乳管細胞は単なる最終産物の蓄積場所としてだけでなく、何らかの形で MIA の生合成に関与していることが推測される。

酵素遺伝子の発現パターンから推計された化合物の分布と、我々が実際に細胞ベースで測定した化合物の分布が一致しないことから、MIA 代謝の全体像が未だ描ききれていないことを示している。

ニチニチソウの MIA 生合成が、いつどのように始まるのかを、種子から取り出した胚や発芽個体の蛍光観察、特化（二次）代謝産物の蓄積、酵素遺伝子の発現時期の測定などから明らかにしてきた。組織別の酵素遺伝子の発現時期と、想定される MIA 代謝の順番とが異なっており、何故そのような形で MIA 代謝が始められるのかは現在研究中である。

植物体内で行われている天然物の合成や移動、分布を制御するメカニズムについては、まだまだ未知の部分が多いが、ニチニチソウをはじめ有用な特化（二次）代謝物質の合成過程を詳細に解明することで、薬理作用のある天然物の効率的な合成手法などの開発が期待される。

#### 注（編集者）

- ・特化（二次）代謝：生物の体内で酵素などの作用によって物質を合成するときの反応を代謝という。一次代謝は生命体にとって必須な細胞の増殖や恒常性維持に関与する代謝、それ以外を特化（二次）代謝といい、できた天然物を特化（二次）代謝産物（**specialized (secondary) metabolites**）という
- ・質量顕微鏡：レーザー走査装置に質量分析計を融合したもの。分子の存在場所を地図のように画像化できる。
- ・単一細胞メタボローム解析：単一細胞という超微量の生体試料から代謝物を網羅的に計測する手法