

植物は何故薬を作るのか？

全能性統御機構学分野
生命科学研究科
fsato@lif.kyoto-u.ac.jp

植物は当然のことですが、ヒトのための薬ではなく、自分を守る防御物質(普通にいえば毒)を作っています。

- 表1に示すように、植物は、微生物や動物の攻撃から防御する、あるいは、他の植物の生育を抑制し自分の生活空間を維持するために、様々な化合物を作っていると考えられています。パネル1、2にその例を示します(図は、著作権の関係で削除しています)。
- 一方、植物が作る化合物が、他の生物にとって、利益となる場合があります。パネル3に示すように、植物のつくる化合物を自分の防御に使ったり、あるいは、パネル4に示すように、病気になった(寄生された)幼虫が自らの治療のために、薬となる植物を摂取する傾向があることが報告されています。
- さて、ここからが、我々の研究の主題です。このように植物がつくる化合物には、防御的役割があることがわかってきていますが、その特性を利用し、より効率的に化合物(医薬品)をつくるには、どうすればよいのでしょうか？あるいは、植物がつくる化合物の実際の役割を知るためには、どのように研究したらよいのでしょうか？そうした試みを紹介します。

表1 二次代謝産物の役割: 生物間相互作用・ストレス応答
(Reported physiological roles of plant natural products)

対象とする生物・ストレス	作用	化合物類
微生物との相互作用 (Plant-microbe interaction)	防御 (Protection)	ファイトアレキシン(総称: phytoalexins)、ポリフェノール、イソフラボン類
	共生のためのシグナル (Signal for symbiosis)	フラボノイド(根粒菌 root nodule bacteria; flavonoids)、ストリゴラクトン(VA菌根菌 vesicular-arbuscular mycorrhizae; strigolactones)
動物との相互作用 (Plant-animal interaction)	化学防御 (Protection)	アルカロイド類(alkaloids)、タンニン(tannins)
	共進化(受粉、摂食、交配シグナル等) (Co-evolution)	フラボノイドと受粉昆虫 (flavonoids and pollinators)、臭のイソクエルセチンとカイコ (isochlorogenic acid and silk worm)、イソキリニンアルカロイド(ムラサキケマンとウスバマダガハ、ウマノスズクサとジャコウアゲハ)等
植物間での相互作用 (Plant-plant interaction)	忌避反応(アレロパシー) (Allelopathy)	ポリアセチレン類、ミモシン
	防御シグナル (Protection signal)	ジャスモン酸類(jasmonates)、サリチル酸メチル(methyl salicylate)など
非生物学的ストレス (Abiotic stress)	UVに対する防御	フラボノイド類 (flavonoids)
	水分ストレス (Water stress)	糖などポリオール類(polyols)や両性化合物(amphoteric compounds such as betaine)などの適合溶質(compatible solutes)
	リン酸欠乏 (Pi deficiency)	有機酸 (Organic acids)
	鉄欠乏 (Fe deficiency)	ムギネ酸類 (Mugenic acids)
植物体の形成 (Plant growth)	植物体の強化 (Vascular tissue)	リグニン (Lignin)
	水分の維持 (Water barrier)	リグニン(Lignin)、クチン (Cutin)、スベリン (Suberin)等

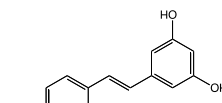
パネル1

Phytoalexin (resveratrol) production by stilbene synthase protects plants from the infection by Botrytis disease (レスベラトロールによる灰色カビ病防御)

Hainらはタバコにレスベラトロールの合成酵素であるスチルベン合成酵素遺伝子を導入し、レスベラトロールがファイトアレキシン(植物の抗菌物質)として、病原菌である灰色カビ病に対する抵抗性を高めることを示しました。

詳細は以下の文献をご覧ください。

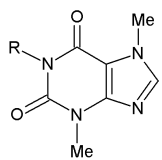
Hain et al. (1993) Disease resistance results from foreign phytoalexin expression in a novel plant. Nature 361: 153-156



レスベラトロール(resveratrol)は赤ぶどう・赤ワインにも含まれるポリフェノール(スチルベン)であり、寿命促進にも効果があるのではないかと期待されています。

植物が生合成する化合物のうち、微生物の感染に対して防御効果を示すものがあります。

パネル2 ニコテンには殺虫作用 (nicotine is insecticidal)が知られていますが、カフェインにも殺ナメクジ作用があることが明らかになりました (caffeine is repellent for slugs and snails)。カフェインの過剰摂取でヒトも死にます！！



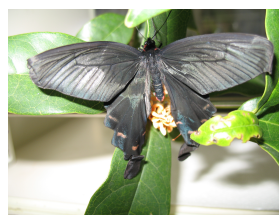
R = Me; Caffeine

植物の作る化合物によって、動物・昆虫の食害が防がれることがあります。

コーヒーやお茶に含まれるカフェインには、興奮作用があり、特に、研究者の必需品といえる化合物ですが、一方、カフェインを含む飲料を飲むと夜寝られないというヒトも多いとおもいます。これは、カフェインの過剰作用であり、多量のカフェインの摂取で死に至ることもあります。

カフェインの作用を明確に示す実験が下記の論文によって示されています。すなわち、カフェイン処理した白菜と処理していない白菜をナメクジに食べさせると、明らかに、カフェイン(0.1%カフェイン、コーヒーに含まれる程度の濃度)で、食害を防ぐことが示されています。

Hollingsworth, R.G., et al. (2002) "Caffeine as a repellent for slugs and snails: at high concentrations this stimulant becomes a lethal neurotoxin to garden pests" Nature 417: 915-916



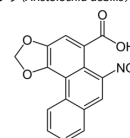
ジャコウアゲハ (Byasa alcinous)



ウマノスズクサ (Aristolochia debilis)

パネル3 ジャコウアゲハと食草ウマノスズクサ

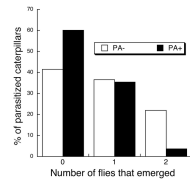
一方、動物のなかには、植物の二次代謝成分を自らの防御や変態に使うものがあります。例えば、ジャコウアゲハの幼虫は食草ウマノスズクサが作るアリストロキア酸を体内に蓄積し、鳥等に食われることを防いでいるといわれています。



ウマノスズクサに含まれる、アリストロキア酸 (Aristolochic acid) は腎臓障害等を引き起こす有毒物質です

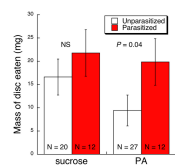
パネル4 虫も病気になると薬を飲む？！ Sick bugs take drugs
PLoS One 4, e4796 (2009)

ある種の昆虫は植物のつくる成分を薬として利用しているらしいことが報告されています。



Woolly bear caterpillar(蛾の幼虫)にハエを寄生させ、ハエが幼虫から生まれてくる頻度を調べると、ピロリジンアルカロイドの摂取(PA+)によって、ハエの出現が大幅に低下することがわかります。

図は以下の出典から引用しています。
 Singer MS, Mace KC, Bernays EA (2009) Self-Medication as Adaptive Plasticity: Increased Ingestion of Plant Toxins by Parasitized Caterpillars. PLOS ONE 4(2): e4796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004796>
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004796>



ハエ(Tachinid fly)に寄生された幼虫(parasitized)は、寄生されていない幼虫(unparasitized)より積極的にPAを含む食餌を摂取していることが明白になっています。PAを含まない sucroseを含む食餌では、差は明白ではありません。

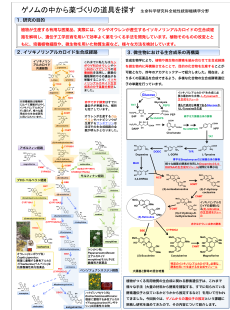
以上の背景をもとに、我々は植物における防御的化合物(医薬品原料)がどのように生合成されているか研究しています。

アカデミックデー2015(右図)

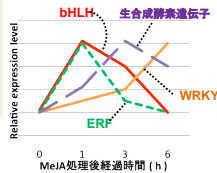
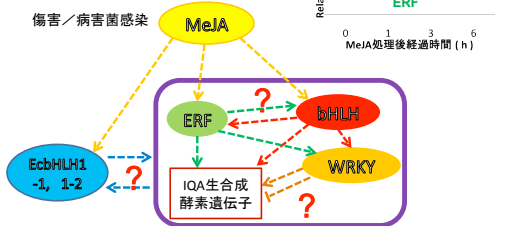
<http://research.kyoto-u.ac.jp/academic-day/2015/22/>
 で紹介しましたように、まず、生合成の仕組み、生合成経路、生合成酵素、酵素遺伝子の単離とその解析をおこなってきました。

我々が対象としているベンジルイソノリナルカロイド(BIA)は、チロシンというアミノ酸から合成され、オウレンの作るベルベリンやケシの作るモルヒネ等が含まれています。

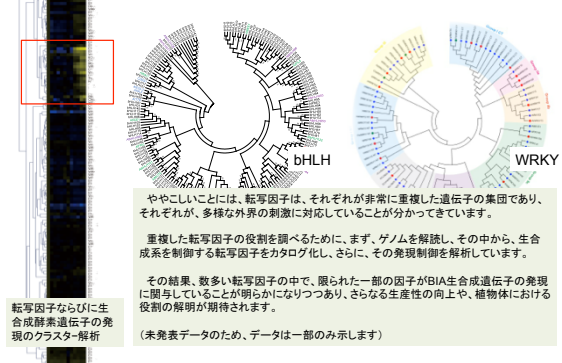
今回は、BIA生合成酵素遺伝子がどのように、合成される(発現制御される)のかについての研究の一端を紹介します。未発表データが多いので、断片的なデータで示すことを、ご了承ください。



植物におけるアルカロイド生合成の仕組みを解明するうえで、病害菌感染や昆虫や大型動物による食害等が、これらの化合物の合成を誘導しているという知見は重要です。食害(傷害)や病害菌感染のシグナル分子として、ジャスモン酸(MeJA)が知られています。このMeJAと生合成酵素の生合成(発現)を阻害する転写因子(DNA結合タンパク質)です。MeJA処理後、BIA生合成酵素遺伝子の発現に先立ち、いくつかの転写因子(ERFやbHLH、WRKY)が合成されます(右図)。従来、こうしたシグナル伝達では、比較的小さい遺伝子が制御しているとおもわれていましたが、実際には、複数の因子が相互に関与していることが分かってきています(下図参照)。



ハナビシソウにおける転写因子群とBIA生合成遺伝子転写ネットワーク



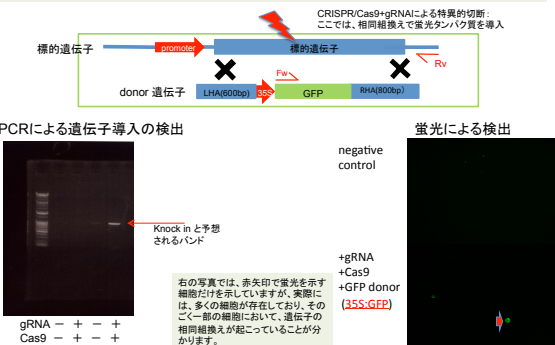
ややこしいことには、転写因子は、それぞれが非常に重複した遺伝子の集団であり、それぞれが、多様な外界の刺激に対応していることが分かってきています。

重複した転写因子の役割を調べるために、まず、ゲノムを解読し、その中から、生合成系を制御する転写因子をカタログ化し、さらに、その発現制御を解析しています。

その結果、数多い転写因子の中で、限られた一部の因子がBIA生合成遺伝子の発現に関与していることが明らかになりつつあり、さらなる生産性の向上や、植物体における役割の解明が期待されます。

(未発表データのため、データは一部のみ示します)

以上の研究で、絞り込まれた転写因子の機能の解明のために、現在、ゲノム編集による遺伝子破壊を検討しています。図は、標的遺伝子をCRISPR/Cas9を用いて切断し、その標的配列に相同領域をもつ蛍光タンパク質遺伝子(GFP)を同時導入することにより、遺伝子が破壊された細胞を検出/同定する実験を示しています。今後、これらゲノム編集された細胞における遺伝子発現解析し、候補転写因子遺伝子の機能の解明を目指しています。



まとめ

- 植物は、様々な低分子化合物を生合成して、外界からの病害菌感染や食害から、防御している。
- 防御応答には、複数の制御因子(転写因子)が関与しており、その制御系は多重的であり、複雑である。
- ゲノム解析、遺伝子発現解析により、これらのシグナル伝達に関わる転写因子群が明らかになりつつある。
- 近年開発されたゲノム編集技術により、制御に関わる転写因子の機能をより迅速に解析することが可能となりつつある。
- なお、生合成系の発現制御は転写制御のみならず、転写後制御も重要であることが、わかってきています。詳しくはプレスリリース「植物が有用物質生産を制限する仕組みとはーベルベリン生合成を制御する転写因子の働きを解明ー」をご覧ください。
http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2016/160824_1.html

これらの研究は、科学研究費補助金基盤研究(S): 26221201の支援によって行われてました。

科研費