

S06-2 植物におけるトポイソメラーゼI阻害剤カンプトテシンの生産と自己耐性の適応進化

○山崎 真巳^{1,2}, シリカンタラマス スパアツ¹, 斉藤 和季^{1,3}

¹千葉大院薬, ²科学技術振興機構 CREST, ³理研 PSC

植物二次代謝はその生物学的意義が不明なものが多いが、蓄積される二次代謝産物は多様性に富み、生物・生理活性を有し薬用資源として重要なものも多い。植物由来のモノテルペノイドインドールアルカロイドであるカンプトテシンは、強いトポイソメラーゼI阻害活性を有し、その誘導體（イリノテカンやトポテカン等）は抗ガン剤として使用される。天然では、ヌマミズキ科キジュ（カンレンボク）、アカネ科チャボイナモリとその同属植物、クロタキカズラ科クサミズキ等の植物がカンプトテシンを生産することが知られている。演者らは、カンプトテシン生産植物のトポイソメラーゼIのアミノ酸配列とカンプトテシン耐性を調べた。その結果、生産植物のトポイソメラーゼIには、カンプトテシン耐性に関与する特異的なアミノ酸置換がみられた。特にヒトがん細胞でカンプトテシン耐性獲得に関与する **Asn722Ser** と同じ変異が存在したことは興味深い。このアミノ酸残基はトポイソメラーゼIとカンプトテシンの複合体形成に関与する残基である。さらに、カンプトテシン生産植物と非生産植物のトポイソメラーゼIのアミノ酸配列とカンプトテシン耐性の比較から、これらの植物の種分化の間に起こったカンプトテシン耐性とカンプトテシン生産の適応的共進化が示唆され、植物における活性物質生産のための基礎的知見を得た。