

# 25Q-am05

創薬研究を目指した大腸菌を用いたベンジルイソキノリンアルカロイド生産系の構築

○中川 明<sup>1</sup>, 佐藤 文彦<sup>2</sup>, 南 博道<sup>1</sup> (<sup>1</sup>石川県大資源研, <sup>2</sup>京大院生命)

【目的】モルヒネをはじめとするベンジルイソキノリンアルカイド (BIA) は医薬品として利用されている天然物であり、これからも様々な薬効成分の発見が期待されている。しかし、実用 BIA 生産は植物からの抽出に頼っており、比較的高価である。また、天然には微量にしか存在しないものが多く、その薬効研究も難しい。近年、微生物を用いた BIA 生産系がいくつか報告されている。微生物の培養は植物に比べ、空間的・時間的なコストが安くすみ、生産能向上等が容易であると考えられている。本研究では、安価な BIA 生産系の構築を目的とし、大腸菌を用いた BIA 生産基盤技術の開発を行っている。

【方法】BIA の殆どは (S)-レチクリンを中間体として生成される。そこで、我々は、様々な BIA 生産系構築を目指せるプラットフォーム株、(S)-レチクリン生産菌を開発した。生合成経路が明らかになっていない反応段階や大腸菌で発現が難しいとされる P450 酵素の存在等、幾つかの問題点を代替酵素の利用や酵素改変等の技術を用いて、グルコースから (S)-レチクリンを生産する系を構築した。続いて、本プラットフォーム株を用いて、実用 BIA であるモルヒネ、ベルベリン、テパイン、マグノフロリンの生産を試み、更に天然には存在しない新規 BIA の生産も行った。

【結果及び考察】本研究では、様々な BIA を生産することに成功している (Nakagawa et al., *Nat Commun*, 2011; Nakagawa et al., *Nat Commun*, 2016)。また、新規 BIA も生産することにより、創薬研究に役立つ結果を得られている。生理活性スクリーニング系等と組み合わせれば、BIA を基礎とした創薬研究が飛躍的に発展すると考えられる。