

プロスタグランジンの生物生産 - 形質転換ゼニゴケを用いて

Bioproduction of prostaglandins using the transgenic liverwort, *Marchantia polymorpha* L.

○竹村美保、金本浩介、長屋進吾、大山莞爾 (石川県立大・資源研)

○Miho Takemura, Hirosuke Kanamoto, Shingo Nagaya, Kanji Ohyama (Ishikawa Prefectural Univ.)

**【目的】** 遺伝子工学的手法を用いた、プロスタグランジンの生物生産の画期的な報告をする。プロスタグランジン(PG)はアラキドン酸から合成される動物の重要な生理活性物質で、医薬品や研究用試薬として需要が高い。現在のところ、プロスタグランジンは化学合成によって合成されているため、非常に高価な化合物となっている。そこで本研究では、プロスタグランジンをより効率よく安価に合成することを目的とし、プロスタグランジンの生物生産を試みた。そのために、栽培するのに環境負荷が少ない植物に注目し、高等植物では合成していないアラキドン酸を合成しているゼニゴケを用いた。

**【方法】** まず、アラキドン酸からプロスタグランジンを合成する経路の初発反応を行う酵素であるシクロオキシゲナーゼの遺伝子を、紅藻オゴノリからクローニングした。ゼニゴケにおいてこのオゴノリ由来シクロオキシゲナーゼ遺伝子(*GvCOX*)を高発現させるために、*CaMV35S* プロモーターあるいはゼニゴケ*MpEF1α*プロモーターと、ゼニゴケにおいて遺伝子発現を上昇させることがわかっているゼニゴケADH様UDPグルコースデヒドロゲナーゼ相同遺伝子(*MpUDP*)の5' -UTRを用いた。作成したコンストラクトを、アグロバクテリウム感染法を用いて、ゼニゴケに形質転換した。得られた形質転換ゼニゴケのうち、遺伝子導入が確認できた形質転換体から、溶媒抽出によりプロスタグランジンを抽出し、LC-MS/MS解析によって、プロスタグランジンが合成されているかどうかを調べた。

**【結果】** 形質転換の結果、形質転換ゼニゴケを100個体以上得ることができた。まず、これら形質転換体の粗タンパク質抽出液とアラキドン酸を反応させ、反応産物(プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ ;  $PGF_{2\alpha}$ )をLC-MS/MSによって同定することにより、*in vitro*でのシクロオキシゲナーゼ活性を調べた。その結果、野生型ゼニゴケは活性を示さなかったのに対し、ほとんどの形質転換体は有為な活性を示した。次に、得られた形質転換体中、最も*in vitro*でのシクロオキシゲナーゼ活性が高かった形質転換体からプロスタグランジンを抽出し、生体内での蓄積量を調べた。その結果、 $PGF_{2\alpha}$ が21.3 ng/gFW蓄積していることが明らかとなった。これらの結果から、形質転換体中では、*GvCOX*のシクロオキシゲナーゼ活性によってアラキドン酸から $PGH_2$ が合成された後、 $PGF_{2\alpha}$ が合成されることが示唆された。遺伝子工学的手法を用いた、プロスタグランジンの生物生産はこれが世界で初めての報告であり、非常に画期的な研究である。今後さらに改良を加えて、より効率的で低コストな生産方法を開発することにより、医薬品産業や医薬研究分野の発展に大いに貢献できると考えている。本研究は、生研センター異分野融合研究事業によるものである。