

不活性型ビタミンDを活性化する酵素を分離 骨粗鬆症治療薬などの医薬品の高効率生産へ



田村 具博

たむら ともひろ

t-tamura@aist.go.jp

ゲノムファクトリー研究部門
遺伝子発現工学研究グループ長
(北海道センター)

微生物を利用した「モノ作り」の研究を進めています。実際には、放線菌と呼ばれる微生物を遺伝子工学的に改変・改良して、同一微生物でありながらタンパク質や化合物の生産など異なる多目的な用途に利用できる「生物工場」の創製を目指しています。

関連情報：

● 参考文献

Takeda, K et al., : Application of cyclodextrin to microbial transformation of vitamin D3 to 25-hydroxyvitamin D3 and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. J. Ferment. Bioeng., 1994, 78, 380-382.

● 共同研究者

藤井良和、有澤 章（メルシャン株式会社）

● プレス発表

2007年8月23日「不活性型ビタミンDを活性化する酵素を分離」

活性型ビタミンDの製造

ビタミンDは、食物から摂取されるか体内でコレステロールの前駆体から生合成されています。摂取あるいは合成されたビタミンDは不活性型で、肝臓と腎臓での水酸化反応によって活性型ビタミンDとなり、はじめて機能するようになります。

現在、主流である化学合成による活性型ビタミンDの製造は、コレステロールを原料におよそ20の製造工程が必要で、収率も原材料の1%程度と少ないため高価です。また、多様なビタミンD類の改変体の製造にも技術的な問題があります。

一方、微生物による活性型ビタミンDの製造が実用化されています。この微生物は、放線菌の一種で不活性型ビタミンDを活性型へ変換する能力をもっています。この微生物から活性型ビタミンDへ変換する能力をもつ酵素を分離・精製できれば、活性型ビタミンDの生産性を飛躍的に高めることができます。さらに、この酵素の機能を改変することで、ビタミンD類の水酸化改変体とそれらをもとにした新しい医薬品・医薬中間体の生産も期待できます。

不活性型ビタミンDを活性化する酵素

私たちは、ビタミンDを不活性型から活性型へ変換する能力をもつシュードノカルディア属放線菌 (*Pseudonocardia autotrophica*) から、ビタミンDを活性化する酵素を分離・精製しました。

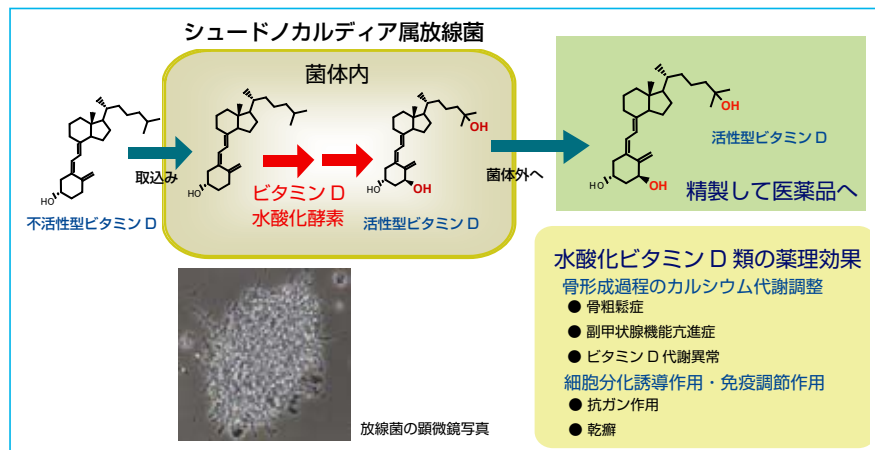
次に、精製したタンパク質のアミノ酸配列を解析し、その配列情報をもとにこのタンパク質をコードする遺伝子DNAを放線菌ゲノムから分離しました。そして、得られた遺伝子情報から、ビタミンDを活性化しているタンパク質は、シトクロムP450群に属する水酸化酵素の1つであることがわかりました。この放線菌から精製した酵素、ならびに遺伝子組み換え大腸菌を用いて生産した酵素はともに、不活性型ビタミンDを活性型ビタミンDに変換する能力のあることがわかりました。

さらに、この遺伝子を産総研が開発したロドコッカス属放線菌 (*Rhodococcus erythropolis*) に導入して、菌体内でビタミンD水酸化酵素を生産・蓄積させると、培養液に添加した不活性型ビタミンDが活性型に変換されました。これにより、生きた細胞を利用しても、ビタミンDが活性化されることがわかりました。

今後の展開

この研究で分離・取得したビタミンD水酸化酵素とその遺伝子は、精製酵素あるいは生細胞のどちらにおいても働くので、広範な医薬品の開発に向けて試験・検討することが可能になりました。

産総研とメルシャン株式会社は共同で、活性向上型および副作用除去型酵素の取得を目指しています。さらに、ビタミンD関連化合物を選択的に水酸化できるその他の酵素の取得についても情報を収集しています。



放線菌によるビタミンDの活性化と水酸化ビタミンD類の薬理効果