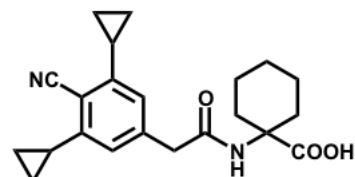


作物の耐乾性を付与する分子の開発に成功

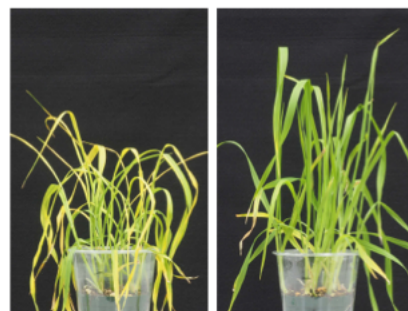
-化合物の投与で様々な植物の耐乾性と節水性の制御が可能に-

宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センターの岡本昌憲准教授とカリフォルニア大学リバーサイド校のショーン・カトラー教授らとの国際共同研究グループは、作物の耐乾性を飛躍的に向上させる化合物の開発に成功しました。開発した化合物を投与することで、様々な植物の耐乾性や節水性を付与することができ、乾燥地や水利用が限られる地域での作物生産や植物栽培が可能になることが期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「サイエンス (Science)」のオンライン版で、令和元年 10 月 25 日に公開されました。



本研究で開発された新しい分子
オババクチン



投与なし 投与あり
コムギ耐乾性試験

■研究背景■

近年の気候変動により、乾燥地の拡大や水利用の減少が世界で問題となっており、耐乾性や節水性の作物育種が急務となっております。しかし、最新の科学技術を応用した分子育種や遺伝子組換え、ゲノム編集などによる方法でも、ある程度の年月を必要とするため、現在、急速に進んでいる気候変動に対応するためには、異なるアプローチも必要です。植物の乾燥ストレス応答に関わる植物ホルモンのアブシシン酸(以下 ABA と省略)という低分子有機化合物が、植物の耐乾性や節水性の付与に関係することが知られています。ABA は化学的に不安定であるため農業の利用が限定的なことから、似たような作用を示す分子の開発が世界で行われてきました。これまでに、岡本准教授らの国際共同研究グループでは、植物の耐乾性を付与するキナバクチンと名付けた分子を世界に先駆けて 2013 年に報告(補足図 1、補足説明 1)しましたが、その後の研究で作用が特定の植物種に限られ、耐乾性付与の効果も限定的なことから、広範囲の植物にも利用可能な新しい分子の開発が求められてきました。そこで、研究グループは、化合物の分子設計を根本から見直し、より強力に様々な植物に耐乾性と節水性を付与できる新しい分子の開発に挑みました。

■研究手法と成果■

キナバクチンの報告後(補足図 1、補足説明 2)、構造の似た類縁体がこれまでに多数開発され報告されてきましたが、様々な植物にて耐乾性をもたらすことのできる分子の成功には至りませんでした。つまり、キナバクチンを基本骨格として分子の改変を行っても、改良には限界があることを意味しています。そこで、これまでとは異なる構造からなる ABA アゴニストを開発するために、分子の設計を根本から見直し、補足図 2 に示す開発手順をとりました。世界中で購入可能な 1,800 万の化合物と受容体の結合をコンピューターで結合をシミュレーションして、候補となる化合物を絞り込みました。次に、上位 1,700 個の化合物を実際に受容体に結合するかどうかを試験

して、これまでとは構造の骨格が大きく異なる分子 3B4 を同定しました。しかし、3B4 は受容体に結合できる活性は弱かったため、結合活性を向上させる必要性がありました。そこで、これまで報告されてきた ABA 受容体のタンパク質結晶構造(補足説明 3)のデータを利用して、受容体と 3B4 をコンピューター上で重ね合わせ、分子の活性を高めるための部位を特定して、理論に基づいた改良を行いました。その結果、3CB と名付けた分子は受容体に対する結合活性が、元の 3B4 より 1,600 倍強くなりました。実際に受容体と 3CB が結合している分子様式を原子レベルで確かめるために、受容体タンパク質に 3CB が結合した結晶構造解析を行ったところ、3CB が受容体に強く結合できた理由がコンピューターを使った予測とほぼ同じでありましたが、結合をさらに強くできるポイントがあることも見出すことができました。この得られた情報から理論的に 3CB をさらに改良して合成した分子(オパバクチンと命名、補足図 2)は、元の 3B4 よりも、4,100 倍結合活性が強くなり、最終的に本来の ABA よりも約 10 倍も強く受容体に結合できる能力を得ました。そして、オパバクチンを実際の植物に投与したところ、モデル植物のシロイヌナズナだけでなく、実用作物のトマトやコムギ(補足図 2)などに対しても、本来の天然の ABA よりも強力に耐乾性を付与できることが実証されました。

■今後の期待■

植物ホルモンやその類縁化合物は農業で広く利用されています。しかし、オーキシン、エチレン、ジベレリン、サリチル酸などに比べると、ABA の農業利用は限定的であります。ABA は植物の乾燥ストレス耐性付与、節水性、低濃度では成長促進など、農業上有益な生理活性を有しているため、農業生産の様々な用途に利用が期待できます。オパバクチンの市場への利用はさらなる研究が必要ですが、生態系や動物での試験・評価を経て、オパバクチンの生産コストに見合った結果が得られれば、将来、ABA の有用生理作用を農業に広く利用できる可能性があります。

■論文情報■

掲載誌：Science

題名： Dynamic control of plant water use using designed ABA receptor agonists

著者： Vaidya AS, Helander JDM, Peterson FC, Elzinga D, Dejonghe W, Kaundal A, Park SY, Xing Z, Mega R, Takeuchi J, Khanderao B, Bishay S, Volkman BF, Todoroki Y, Okamoto M, Cutler SR.

DOI: 10.1126/science.aaw8848

■謝辞■

本成果は、日本学術振興会(JSPS) 科研費若手研究(A)、科学技術振興機構(JST) さきがけ等の支援を受けて行われました。

■問い合わせ先■

<研究に関すること>

宇都宮大学バイオサイエンス教育研究センター

岡本 昌憲 (オカモト マサノリ)

Tel:0286-49-5555 E-mail: okamo@cc.utsunomiya-u.ac.jp

研究室 HP: <http://c-bio.mine.utsunomiya-u.ac.jp/okamoto/>

<本件に関する問合せ先>

宇都宮大学 バイオサイエンス教育研究センター

増山 芳香 (マサヤマ ヨシカ)

TEL : 0286-49-5527 FAX : 028-649-8651 Email : c-bio@cc.utsunomiya-u.ac.jp

■補足図■

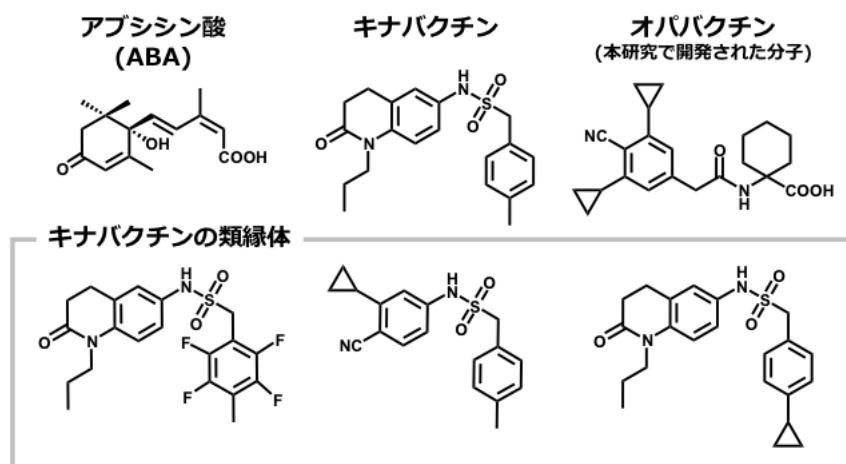


図 1. アブシシン酸(ABA)、キナバクチンとその類縁体および今回開発したオパバクチンの化学構造。

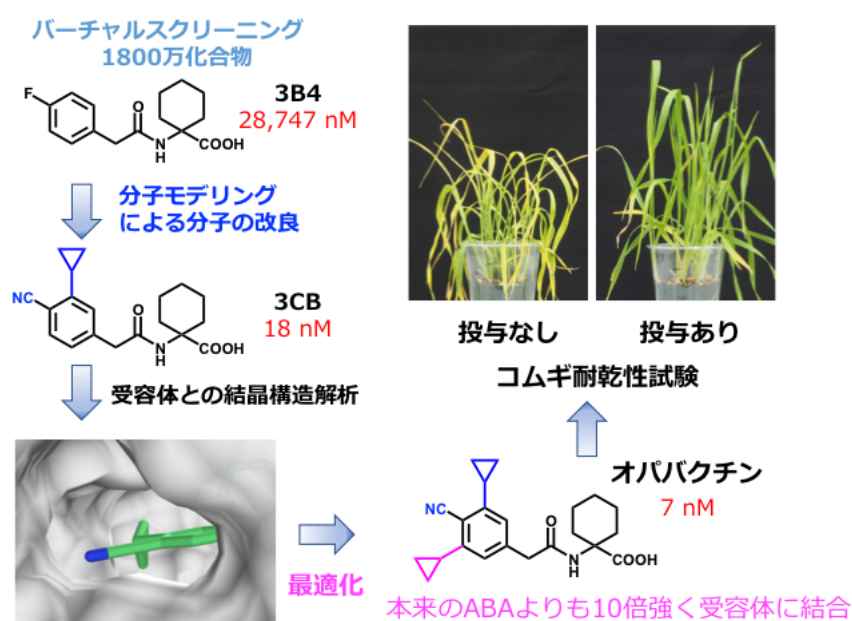


図 2. 新しい ABA アゴニストの開発手順。

バーチャルスクリーニングで同定した 3B4 は ABA 受容体を活性化するためには、28,747nM と高い濃度を必要とするが、分子モデリングから得た理論に基づき、2箇所を修飾し、18nM でも ABA 受容体を活性化できるようになった。さらに、結晶構造の情報を得て、最適化を施し、オパバクチンを完成させた。オパバクチンは最終的には低濃度の 7nM で受容体を活性化できるようになり、元の 3B4 の 4,100 倍強くなり、本来の ABA よりも 10 倍強く受容体に結合できるようになった。これまで、キナバクチンはコムギの耐乾性の付与はできなかったが、オパバクチンはそれが可能となった。

■補足説明■

補足説明 1. プレスリリース。植物の乾燥ストレス耐性を向上させる化合物を発見（2013 年 7 月 2 日）。キナバクチンの説明については以下の記事を参照。

<http://www.alrc.tottori-u.ac.jp/staff204/okamoto/kinabakuchinpuresu.html>

補足説明 2. 本来のリガンド(本研究では ABA を意味する)と化学構造が異なるが受容体に結合して、シグナルを伝えることのできる分子をアゴニストと呼ぶ。反対に、アンタゴニストは、本来のリガンド結合を阻害して、シグナル伝達をブロックする分子を意味する。

補足説明 3. タンパク質を高純度で結晶化させて、強力な X 線を照射して、原子レベルでタンパク質の立体の構造を解析する手法。創薬においては、病気に関わるタンパク質の立体構造が 3D かつ原子レベルで明らかにされることで、画期的な薬の開発の手がかりとなる。