

【別紙】

平成 21 年 10 月 23 日
国立大学法人東京大学
独立行政法人国際農林水産業研究センター

植物が乾燥ストレスホルモン「アブシジン酸」に反応する仕組みを解明 ～分子構造に基づく合理的なストレス耐性付与技術の開発に期待～

本研究成果のポイント

- アブシジン酸（ABA）受容体と ABA 信号伝達因子の複合体立体構造解析に成功
- ABA の結合により受容体の構造が変化し ABA 信号が伝えられる詳細な仕組みを解明
- 乾燥ストレス応答を目的に応じ人為的に制御するための品種や薬剤の開発に期待

国立大学法人東京大学（濱田純一総長）と独立行政法人国際農林水産業研究センター（飯山賢治理事長）は、植物が乾燥ストレス等にさらされた際に合成される重要な植物ホルモン“アブシジン酸（ABA）^{※1}”の受容体に ABA が結合し、さらには ABA 信号伝達因子^{※2}が結合した複合体の立体構造解析に世界で初めて成功しました。本成果は、文部科学省委託研究事業「ターゲットタンパク研究プログラム^{※3}」の支援により得られたもので、東京大学大学院農学生命科学研究科の田之倉優教授と国際農林水産業研究センターの篠崎和子特定研究主査（兼東京大学教授）らによる共同研究の成果です。立体構造解析に用いられたデータは、大型放射光施設^{※4} Photon Factory で得られたものです。

近年の急激な環境変化に伴い、砂漠など植物が生育できない地域が拡大しています。植物は、乾燥に遭遇した際には、細胞内で ABA 信号伝達系の活性化を介して乾燥ストレス耐性機構を発動し、生き残りを図ります。ABA 信号伝達系全体の概要はこれまでの研究により明らかになっていましたが、これを目的に応じ適切に働かせるためには、ABA 信号伝達因子の構造と機能を詳細に調べる必要がありました。

田之倉教授らは、X 線結晶構造解析^{※5}という手法により、ABA が結合した状態の受容体タンパク質の立体構造、さらにはこれに ABA 信号伝達で中心的なタンパク質 PP2C^{※6}が結合した複合体の立体構造を明らかにしました。これにより、ABA が受容体に結合し、その後の信号伝達が発動する仕組みの詳細が明らかになりました。本研究で得られた知見は、目的に応じ適切に働く受容体の設計、あるいは受容体を働かせる薬剤のデザインと言ったような、「構造に基づいた論理的なタンパク質制御技術」の開発、そしてさらには「グリーンイノベーション」へ展開を可能とするものと考えられます。

本研究成果は、英国の科学雑誌『Nature』のオンライン版（平成 21 年 10 月 23 日付）に掲載されました。

1. 背景

温暖化を含む近年の急激な地球環境の変化に伴い、植物が生育できない乾燥地帯が世界的に広まってきています。進む温暖化に象徴される環境問題、増え続ける人口の食糧問題など危機的状況を克服するため、二酸化炭素吸収や汚染物質吸収など多面的な機能を持つ植物の機能強化や増産を促す技術開発が強く望まれています。ABAは、干ばつや塩害などの劣悪な環境に対し、植物が適応する際に働く重要な植物ホルモンであり、ABAが細胞に受け取られ、乾燥耐性を与える遺伝子群のスイッチをONにする過程全体の概要は、実験植物シロイヌナズナを中心とした植物での研究により明らかとなっています（平成21年9月22日付理化学研究所・科学技術振興機構・東京大学共同プレスリリース参照）。

植物に乾燥などのストレスが加わるとABAが細胞内に蓄積され、ABA受容体タンパク質「PYR/PYL/RCAR^{※7}」に結合します（図1）。ABAと結合した受容体は、ABA信号伝達経路で中心的な役割を果たすタンパク質脱リン酸化酵素（Protein phosphatase 2C、PP2C）と結合し、その活性を阻害します。結果として、タンパク質リン酸化酵素（SnRK2）から下流の信号伝達因子が活性化され、最終的に、植物に乾燥ストレス耐性を与える遺伝子群のスイッチが入り乾燥耐性付与タンパク質群の合成が引き起こされます。このように、ABA信号伝達経路の全体像が分かり、その役者が揃ったことで、ABAを介した乾燥耐性機構発動を制御するための足がかりが出来たわけですが、これを目的に応じて適切に発動させるためには、これら「ABA信号伝達因子群」が働くメカニズムを詳細に明らかにし、これらを適切に制御する方策が必要になります。

2. 研究手法と成果

田之倉教授らは、世界で初めてABAが植物細胞内において受容される機構およびABA信号が伝達される機構を構造生物学の手法で詳細に明らかにすることに成功しました。具体的には、ABAが結合した状態の受容体タンパク質PYL1の結晶を作り、X線結晶構造解析法を用い複合体の詳細な立体構造を決定することに成功しました。さらには、ABA/PYL1/PP2Cの複合体構造を決定することにも成功しました（図2）。

ABAとPYL1の複合体構造から、植物がABAを特異的に認識する機構が明らかになりました。PYL1は、そのタンパク質内部にABA結合ポケットを有しており、ABAを結合すると、ポケットを覆う「蓋」のような構造が形成され、ABAを包み込むようにして認識します。このような構造的特徴がABAに対するPYL1の高い立体選択性^{※8}を決定していました。一方、ABAを結合したPYL1とPP2Cの複合体の構造から、PP2Cの活性

が ABA 依存的に PYL1 によって抑制される機構が明らかになりました。PYL1 の ABA 結合ポケットを覆う「蓋」の構造は、PP2C の分子表面と上手くはまる立体構造（凹凸）を有しているため、PP2C と強く結合することができます。これにより、「蓋」の構造の一部が PP2C の活性部位^{※9}を覆い隠し、基質となる下流の信号伝達因子が PP2C の活性部位に接近することを阻害できます。本成果は、ABA 信号伝達系において、ABA がどのように受容され、信号伝達に関与するかを、構造学的な観点から明確に示したものです。

3. 今後の期待

今回、ABA 信号伝達機構に関与するタンパク質の立体構造の決定に成功したことにより、その機能を目的に応じ適切に調節する応用展開が可能となります。例えば、目的に応じた適切に働くような受容体タンパク質を設計し、これを遺伝子組換えにより植物に導入して、乾燥耐性機構を適切に発動する品種を育成する、あるいは、ABA 信号伝達タンパク質の機能を適切に調節する薬剤をデザインし、必要に応じて植物に与えるなど、利用価値の高いストレス耐性付与技術創生への道が開けることが期待されます。適度なストレス耐性を有する植物を適切に生育させる事は、大気中の二酸化炭素削減にも寄与しうるものと期待されます。

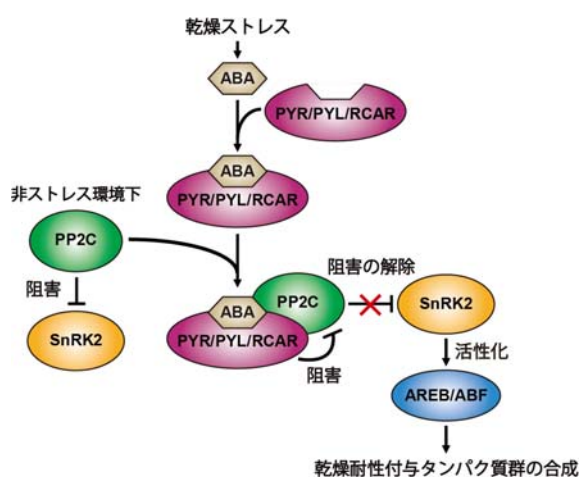


図1 アブシジン酸の信号伝達機構

受容体がアブシジン酸 (ABA) を結合すると PP2C の活性を阻害します。これにより活性化した SnRK2 はタンパク質 AREB/ABF を活性化し、乾燥耐性付与タンパク質群の合成スイッチをオンにします。

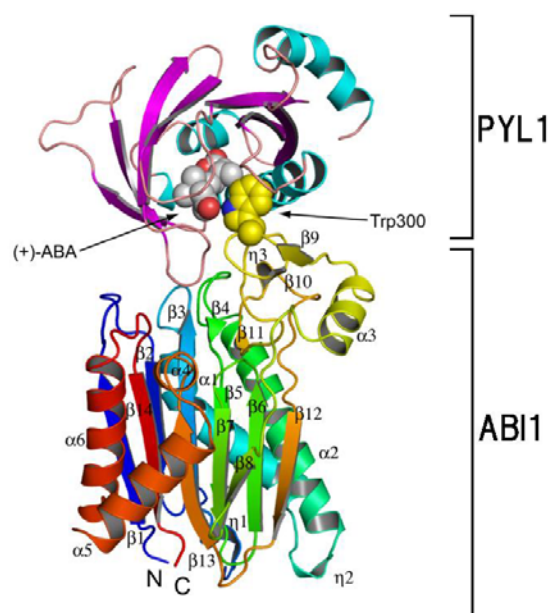


図2 PYL1 と ABA と ABI1 の複合体構造
ABI1 のアミノ酸残基 Trp300 は PYL1 の「蓋」の構造と結合します。

アブシジン酸 (ABA) ※¹

植物ホルモンは比較的低濃度で作用する植物成長物質で、アブシジン酸(ABA)はその一つです。英語名 abscisic acid、分子式 $C_{15}H_{20}O_4$ で表わされます。ABA の代表的な生理作用として、気孔の閉鎖、乾燥耐性の取得、種子の成熟・休眠、落葉など器官脱離の促進などが挙げられます。また、最近では病害抵抗性にかかわっていることが示唆されており、他の植物ホルモンとの相互作用も盛んに研究されています。

信号伝達因子※²

生体内で、ある種の信号がほかの信号に変換され、連続して伝わる過程においてその担い手となる物質で、一般的にはタンパク質がその役割を示します。厳密な応答を行うため、その伝達は正確である必要があります。

ターゲットタンパク研究プログラム※³

取扱の難しいタンパク質の研究を可能にする技術開発を行いつつ、生物学的・産業的に重要なタンパク質にターゲットを縛り、立体構造解明とその情報に立脚した機能解析を行うプロジェクトです。

大型放射光施設※⁴

タンパク質の立体構造解析の精度は、構造解析の際に用いる X 線回折データの品質(分解能) に大きく依存します。正確な立体構造を決定するためには、高品質・高強度な X 線を利用できる大型放射光施設の利用が必須です。

X 線結晶構造解析※⁵

タンパク質の結晶を作製し、そこに X 線を照射すると、そのタンパク質に特徴的な反射光(回折線)を得ることができます。この反射光は、結晶を形成する分子の構造情報と相関するため、そのパターンや強度を解析することによって、目的分子の立体構造を決定することができます。

PP2C※⁶

タンパク質脱リン酸化酵素の一種で、植物の ABA 応答を負に制御します。1990 年代に、ABA への感受性が弱まったシロイヌナズナ変異体の原因遺伝子 *ABI1* として最初に同定されました。

PYR/PYL/RCAR^{※7}

植物細胞内においてアブシジン酸を結合し、その信号を下流の因子に伝達する機能を持つアブシジン酸受容体タンパク質で、シロイヌナズナには 14 個の類似した遺伝子が存在します。発見が複数のグループから同時に発表されたため、三種類の名前が付いています。

立体選択性^{※8}

低分子化合物にも特定の構造を有しており、生物活性のためには、その立体構造が重要です。アブシジン酸では、植物細胞内で利用されている ABA(+)-ABA の鏡像体 (-)-ABA は、植物に対して生物活性を示さないことが知られています。

活性部位^{※9}

タンパク質は一本のポリペプチド鎖から作られる巨大分子で、それぞれ特徴的な立体構造を有しています。しかし、実際にその機能に関与する領域はごく一部で、その部位を活性部位といいます。タンパク質の機能には、この活性部位の構造が重要です。