

## 食の安定供給に対する化学的視点からの取り組み

萩原 伸也

名古屋大学大学院理学研究科 准教授  
（現 理化学研究所環境資源科学研究センター  
分子生命制御研究チーム チームリーダー）

### はじめに

国連の予想によると、2050年に世界人口は96億人に達し、これを支えるため我々は世界の農業生産量を50%以上増加させる必要がある。特に、人口増加率の高いアフリカ地域において農業生産を増加させることは、飢餓問題のみならず貧困問題の解決にも直結するため、喫緊に取り組むべき課題と言える。一方、国内に目を向けると、農業人口が年々減少しており、農業の効率化・大規模化を可能にする革新的技術の開発に迫られている。

私は、分子を創る有機化学の視点からこうした課題に取り組んできた。その契機となったのは、2013年に着任した名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所（ITbM）である。ITbMは、世界トップレベル研究拠点プログラムの支援のもと、世界を変えるような新しい分子を生み出すことを目指して、化学や植物学など異なる分野を専門とする研究者が集い、設立された。この

ような異分野の研究者同士の出会いは、糸口すらなかった難題に解決の道筋をつけることがある。本稿では、それまで食糧問題どころか、植物に対する知識もほとんどなかった私が多くの共同研究者と出会うことで生まれた、食の安定供給に対する新たな取り組みを紹介させていただく。

### 寄生植物ストライガに対する化学的アプローチ

アフリカでは、ストライガと呼ばれる寄生植物が猛威をふるっている。ストライガは、特殊な根を生やし、それを穀物の根に噛みつけて養分や水分を奪う。特にトウモロコシやイネなどの主要穀物に寄生して収穫量を減らし、時には辺り一帯の田畑を全滅させる。これによる被害額は年間1兆円を超すと言われ、食糧問題のみならず、アフリカの貧困問題の解消を妨げる主な要因の一つと考えられている。

ストライガ問題への対策が難航している主な理由は、

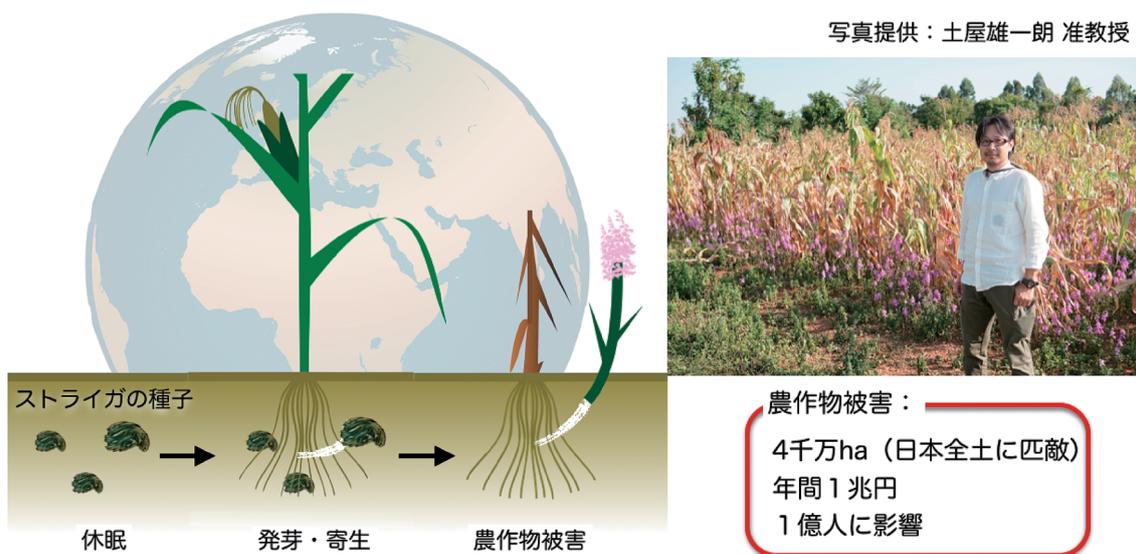


図1 アフリカの食糧生産を妨げるストライガ問題

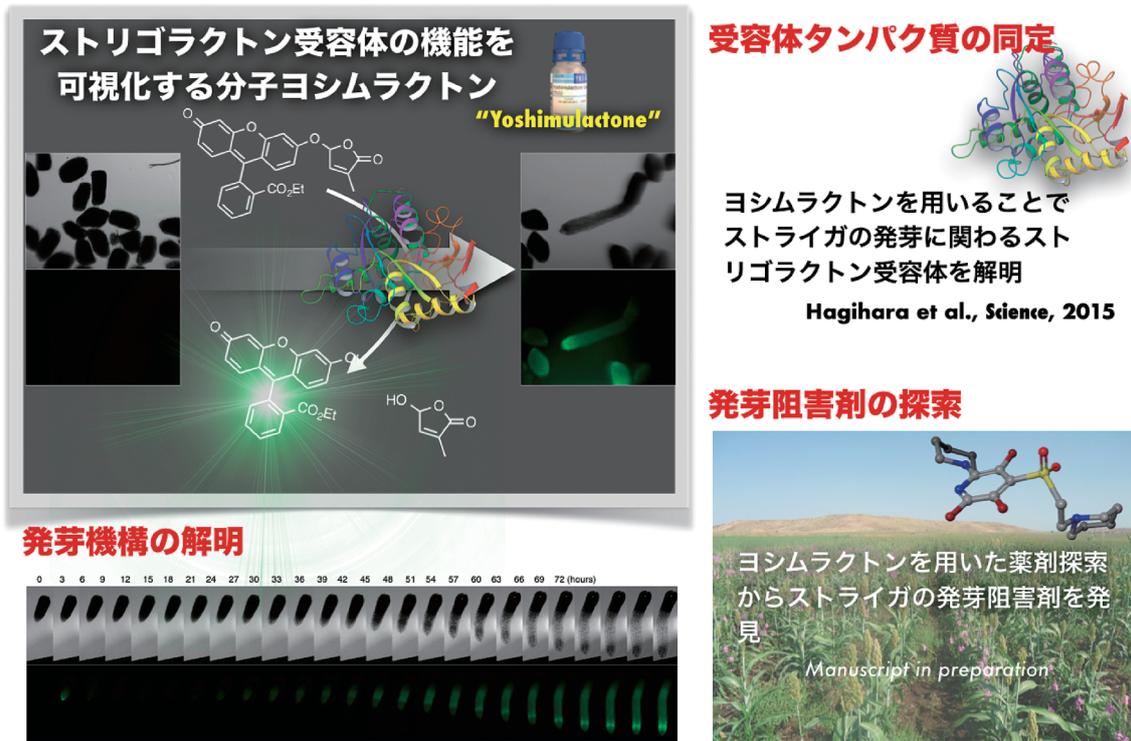


図2 ストライガ問題に対する化学的視点からの取り組み

独自に進化したストライガの生存戦略にある。ストライガの種は小さく、風に舞いやすいため容易に拡散する。土壤に広まったストライガの種は、寄生先となる穀物(宿主植物)が近くに来るまで、長いときは数十年も土の中で眠り続ける。通常の除草剤は、種の状態で眠っているストライガに対してほとんど効果がない。また、寄生したストライガが穀物から養分を奪って成長し、地上に姿を表すころにはすでに手遅れの状態となっている。このため、一度ストライガの種子に土壤が汚染されると駆除が難しく、手の施しようがない。

ITbM 木下グループの土屋雄一朗准教授は、長年ストライガに関わってきた植物科学者である。ストライガは、宿主植物の根から滲み出る物質「ストリゴラクトン」を感知して発芽する。このことから、土屋博士はストリゴラクトンを感知するタンパク質「ストリゴラクトン受容体」がストライガに対する農薬開発の格好の標的であると考えた。ストライガの遺伝子を調べたところ、ある加水分解酵素の一種(ShHTL)が候補としてあがってきた。しかし、ストライガは実験室レベルで生育するのが難しいため、植物学の常套手段を適用できず、この遺伝子の生体内での機能解明は難航していた。

私が土屋博士と出会ったのは、ちょうどこの頃である。ストライガの話聞いた私は、受容体が加水分解酵

素の一種であることに着目し、加水分解されると蛍光を発するストリゴラクトン様化合物を提案した。この化合物は、天然のストリゴラクトンと同様の生物活性を持ち、さらに受容体の活性を蛍光により可視化することができる。ストライガ研究にとって画期的なこの化合物は、合成した大学院生の吉村柁彦君にちなんで、「ヨシムラクトングリーン(YLG)」と名付けられ、東京化成工業から市販されている。

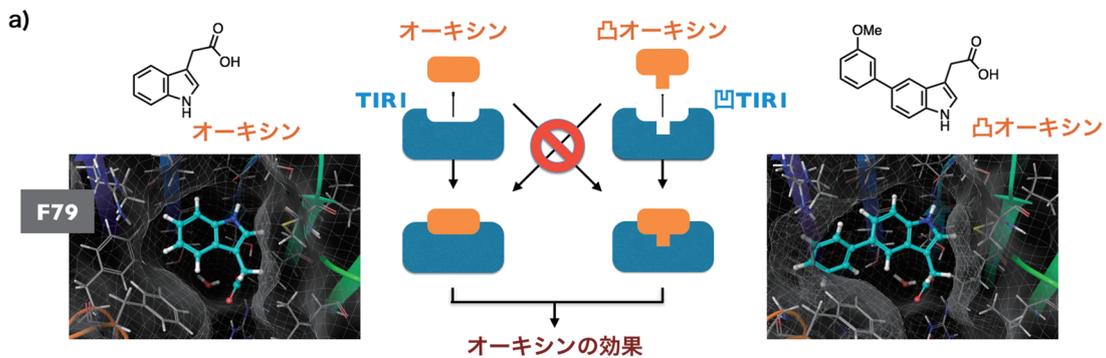
YLGは、ストライガ研究を一変させた。YLGでストライガの種子を処理すると、発芽が誘導され、発芽したストライガの全てが蛍光を発していた。同様の蛍光が、精製したShHTLをYLGで処理しても見られることから、このタンパク質がストライガの発芽を誘導するストリゴラクトン受容体であることが示された。また、遺伝子組換えのできないストライガでは、蛍光タンパク質を用いたタンパク質の可視化が不可能であったが、YLGを用いるとこれを簡便に実施できる。これにより、我々はストリゴラクトン受容体が発芽過程のいつ・どこで機能しているのかを突き止めた<sup>1)</sup>。さらに、YLGの蛍光を指標とした受容体結合分子の迅速探索システムを立ち上げ<sup>2)</sup>、ストライガの発芽を制御する分子を発見することができた。

植物ホルモンシグナルの精密制御

植物は、自身の成長や環境への応答を植物ホルモンと呼ばれる分子群によって制御している。その中でもオーキシシン (indole-3-acetic acid, IAA) は最も古くから研究されている植物ホルモンで、植物成長のほとんどの過程に関与している。オーキシシンの作用を人工的に利用すれば、植物の成長を自在に制御することが可能で、農作物生産の様々な過程を効率化できる。実際に、オーキシシンを花に処理すると果実形成が誘導されるため、合成オーキシシンはトマトの着果促進剤として用いられる。ただし、この際、手作業で花だけにオーキシシンを噴霧する必要がある。これは、他にも様々な効果をもつオーキシシン

の副作用を避けるため、非常に手間のかかる作業である。一方、望んだ作用を選択的に誘起するオーキシシン誘導体を開発できれば、オーキシシンの作用をより有効に利用することが可能になる。こうした観点から、我々は100種類以上のオーキシシン類縁体を合成したが、この取り組みは失敗に終わる。期待した活性をもつ化合物は1つも得られなかった。

再びここで、ITbMならではの研究展開が起こる。ITbMの鳥居啓子教授が我々の合成したオーキシシン誘導体を見てつぶやいた、「これはもったいない。何か使えないかしら。」鳥居教授のアイデアはこうだ。オーキシシンは、TIR1 (TRANSPORT INHIBITOR

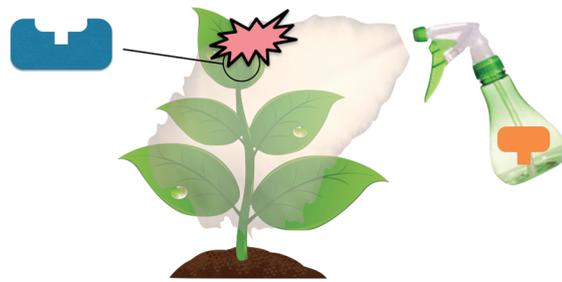


b) TIR1は植物の様々な場所に発現



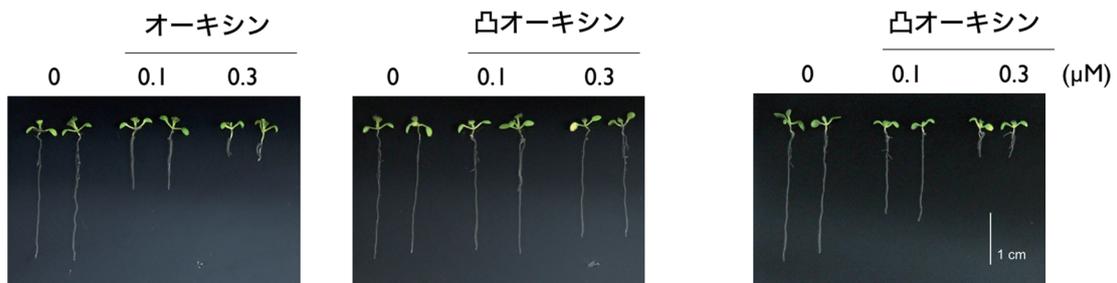
オーキシシンの効果を制御できない

c) 改変したTIR1を狙った位置で発現させておく



改変TIR1の発現場所でのみオーキシシンの効果を誘起

図3 凸凹法によるオーキシシン効果の精密制御



凹TIR1をもたない野生型植物

凹TIR1をもつ植物

図4 凸オーキシシン-凹TIR1の植物における効果

RESPONSE 1) という受容体タンパク質に結合することで生理作用を引き起こす。合成したオーキシシン誘導体(凸オーキシシン)の構造に合わせて受容体の構造も改変すれば、天然型のオーキシシン-TIR1ペアとは独立してはたらく人工のペアを作成できる(図3a)。天然型のオーキシシンを植物全体に処理するとほとんど副作用しか起こらないが(図3b)、改変TIR1(凹TIR1)の発現場所を制御すれば、合成した凸オーキシシンを植物全体に噴霧しても、望みの場所でのみ作用させることができる(図3c)。

このアイデアをもとに、私はすでに報告されているTIR1の構造から凹TIR1を設計した。オーキシシン結合ポケットのフェニルアラニン(F79)は、オーキシシンのすぐ近くに位置している(図3a)。したがって、フェニルアラニンをグリシンに置換、すなわちベンゼンを取り除いた受容体(凹TIR1)と、ベンゼンを取り付けたオーキシシン(凸オーキシシン)は、うまくフィットすると考えた。すでに合成したオーキシシン類縁体のなかから、この位置にベンゼンを導入したものを凸オーキシシンの候補としてあげた。その中で、凹TIR1にうまく結合するものを探したところ、図3右上に示した化合物が最適であることがわかった。

凹TIR1を発現する形質転換植物(シロイヌナズナ)の作製は、鳥居グループの打田直行准教授が行った。オーキシシンのもつ生理活性のひとつとして、根の伸長阻害が知られている。凸オーキシシンは、野生型のシロイヌナズナに対しては根の伸長阻害をほとんど起こさなかったが、凹TIR1を発現させた形質転換植物に対しては天然オーキシシンと同じレベルの伸長阻害を誘起した(図4)。この結果から、我々の凸凹ペアが植物内でも機能し、凸オーキシシンは凹TIR1存在下でのみオーキシシンの効果を誘起することが示された<sup>3)</sup>。現在、我々は凹TIR1を花で発現する実用植物の作成を行っている。これらの植物は、凸オーキシシンを植物全体に噴霧しても望みの効果を選択的に誘導することが可能で、農作業の効率化や大規模農業への展開が期待される。また、この方法はオーキシシンの関わる生命現象を精密に解析するのにも有用で、多くの植物学者から共同研究の依頼を受けている<sup>4)</sup>。

## おわりに

有機化学の面白さの一つは、自身の設計した分子を合成し、その機能を実際に確かめられるところにある。こうした学問が他の分野との出会うことで生まれる融合研究は、今までにない機能をもった分子を生み出し、学術的な面白さのみならず、世界的な課題を解決する糸口となる可能性をもっている。実際に、分野の壁を越えた我々の共同研究は、ストリゴラクトンの発見から50年以上にわたり未解明だった受容体の同定を可能にし、ストライガの発芽を制御する分子を生み出した。この分子を活用するため、すでにアフリカ諸国や農業企業を巻き込んだ国際的な取り組みが始まっている。

また、凸凹オーキシシン-TIR1の実用化を見据え、我々はより活性が強く、低濃度で効果を示す凸オーキシシンの開発を行っている。大学院生の山田遼太郎君は、凸オーキシシンと凹TIR1の構造をさらに最適化することで、天然のオーキシシンより1万倍低い濃度で効果を示す組み合わせを発見した<sup>5)</sup>。これにより、大規模農業においても、オーキシシンの作用を有効に活用できる可能性が拓けた。また、山田君は凸凹法による他の植物ホルモンの制御にも成功しており、より多岐にわたる植物の機能を自在にコントロールすることを可能にしている。

こうした我々の取り組みが将来実を結び、食の安定供給に少しでも貢献できれば幸いである。

## 謝 辞

この度は、荣誉ある三島海雲学術賞を授与いただき、公益財団法人三島海雲記念財団のご関係者、選考委員の先生方に厚くお礼申し上げます。受賞対象となった研究成果は、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)において、多くの共同研究者と出会い、忌憚なく議論を交わす中で生まれたものです。このような素晴らしい研究環境を与えていただいたITbM拠点長伊丹健一郎教授と共同研究者の皆様に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Y. Tsuchiya, et al.: *Science*, **349**, 864-868, 2015.
- 2) M. Yoshimura, et al.: *ACS Central Science*, **4**, 230-234, 2018.
- 3) N. Uchida, et al.: *Nat. Chem. Biol.*, **14**, 299-307, 2018.
- 4) M. Fendrych, et al.: *Nat. Plants.*, **4**, 453-459, 2018.
- 5) R. Yamada, et al.: *Plant and Cell Physiology, in press*

## 著者紹介



### 萩原 伸也 (ハギハラ シンヤ)

1976年 奈良県生まれ  
1998年 京都大学 工学部工業化学科卒  
2000年 京都大学大学院 工学研究科修士課程修了  
2003年 京都大学大学院 工学研究科博士課程修了  
2003年 博士(工学)の学位取得(京都大学)  
2003年 理化学研究所 博士研究員  
2007年 ジュネーブ大学 博士研究員  
2008年 東北大学 多元物質科学研究所 助教  
2013年 名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任准教授  
2016年 名古屋大学 理学研究科 准教授  
2018年 理化学研究所 環境資源科学研究センター 分子生命制御研究チームチームリーダー、現在に至る  
趣味：自転車