

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06350

研究課題名（和文）植物機能の理解と制御を目指した分子夾雑の合成化学

研究課題名（英文）Dissection and Regulation of Plant Function with Synthetic Molecules

研究代表者

萩原 伸也（Hagihara, Shinya）

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：80373348

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 38,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々はこのまでの研究において、植物ホルモン「オーキシシン」と受容体の構造を改変することで、オーキシシンの効果を器官特異的に誘起することに成功している。本研究では、この手法を他の植物ホルモンへ適用し、より広範な植物ホルモンの生理機能を器官レベルで制御する手法の開発を目指した。その結果、サイトカイニンやジベレリンで内在性シグナルとは直行的にシグナル伝達を誘起する仕組みを確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

植物の多様な生理機能の多くは、植物ホルモンによって制御されている。植物ホルモンの作用を細胞や器官レベルで制御する手法は、植物の生理機能解明だけでなく、農作業の手間を劇的に軽減する可能性をもっている。我々が今回開発した技術は、内在性の植物ホルモンとは独立してシグナルをオンにすることが可能で、これを活用すれば、望みの器官や細胞で植物ホルモンの効果を発現することができる。

研究成果の概要（英文）：Molecular recognition in miscellaneous and crowding multimolecular biosystems plays an important role in biological functions. Especially, the specific interaction between plant hormone and its receptor protein is crucial for long-distance signal transduction that enables plants to rapidly adapt to environmental changes. Although recent biological studies have made substantial progress in our understanding of plant hormone signaling, delineating plant hormone response at molecular level remains a major challenge. So far, we have developed chemistry-based approaches to understand and regulate auxin signaling. In this project, we applied the identical approach to regulate cytokinin and gibberellin signaling. The technology developed in this project should provide a key methodology that enables sustainable agriculture.

研究分野：植物ケミカルバイオロジー

キーワード：植物ホルモン ケミカルバイオロジー

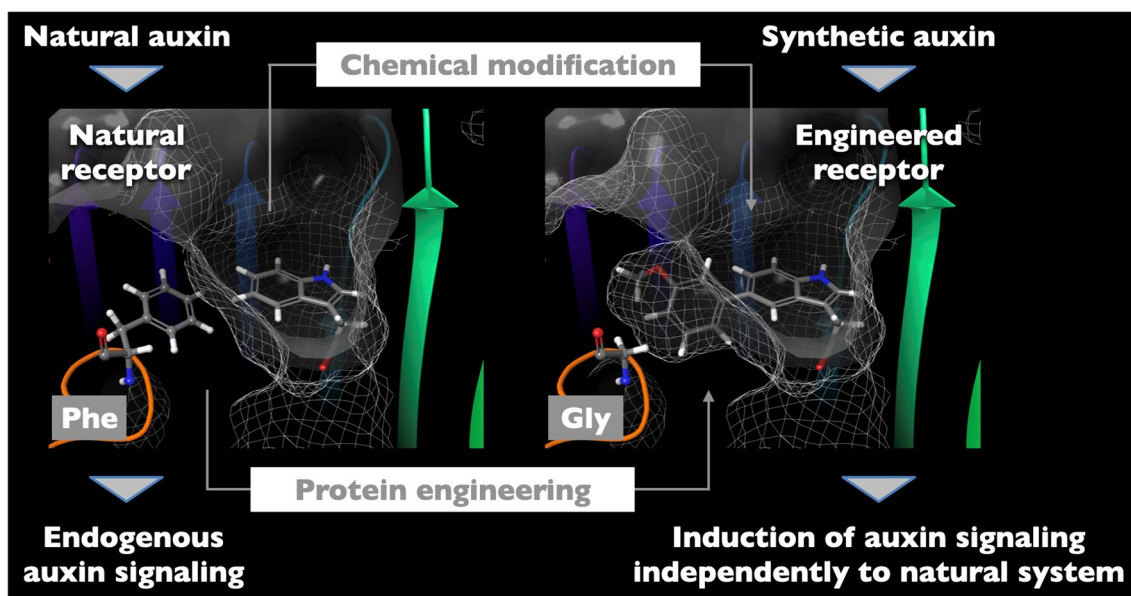
### 1. 研究開始当初の背景

植物は、周囲の状況を感じ、その情報を内外の各所へ伝達することで、多様な環境応答を起こす。この過程で、感知した情報を植物全体に伝えるシグナルとなる分子群を植物ホルモンと呼ぶ。この20年で植物ホルモンの受容体が次々と同定され、シグナル伝達のキープレーヤーが明らかになってきた。多くの分子が行き交う複雑系において正確なシグナル伝達を実現しているのは、こうした植物ホルモン受容体の感受性や正確性の高さである。今後は、これらの受容体がいっどこで機能するのか、さらには他の植物ホルモンとのクロストークを明らかにすることで、植物機能の人工的な制御への展開が期待されている。

### 2. 研究の目的

植物の生理機能解明や効率的な農業技術の構築に向け、従来多用されてきた遺伝学的手法にとらわれない革新的な方法の開発が望まれている。こうしたなか、本研究では、植物科学と合成化学を融合した新たなアプローチにより、植物個体という究極的な分子複雑条件下で生理機能の理解と制御をめざす。これに向け、受容体の1細胞レベルでの活性制御を可能にする新技術の開発に挑む。これらの取り組みにより、遺伝学的手法のみでは解決できなかった課題に挑戦するとともに、植物の機能を細胞や器官レベルで調節する新手法を開発する。

### 3. 研究の方法



我々はこれまでの研究で、植物の成長全般において極めて重要な役割を担う植物ホルモン「オーキシン」について、bump-hole ペアを作成している。bump-hole 法とは、変異を導入して受容体の構造を改変し、この改変型受容体に結合するリガンドを設計することで、天然型のリガンド-受容体ペアとは独立にシグナル伝達を誘起する人工ペアを作る手法である。我々はさらに、この改変受容体を対象とする器官で特異的に発現させることで、オーキシンの効果を器官選択的に誘起することに成功した。これは bump-hole 法を個体レベルで実現した初めての例である。本研究では、この成果にもとづき、bump-hole 法を他の植物ホルモンへ適用し、より広範な植物ホルモンの生理機能を器官レベルで制御する手法の開発を行なった。

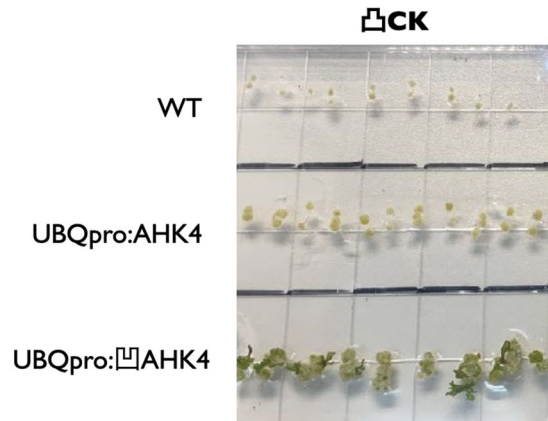
#### 4. 研究成果

##### (1) サイトカイニン

サイトカイニンは、オーキシシンと並んで植物の成長を制御する重要な植物ホルモンである。特に茎頂や根端の分裂組織の形成と維持に関わることが知られている。農業利用としては、温州みかんやリンゴの側芽の生長促進に用いられる。また、サイトカイニンは、カルス化やカルスからの再分化を誘導する際にも用いられる。

サイトカイニンの受容体はキナーゼ活性をもつ膜タンパク質で、シロイヌナズナで3種類(AHK2, AHK3, AHK4)のホモログが見つかった。このうちAHK4について、サイトカイニンとの複合体の結晶構造解析がなされている。本研究では、この構造を元に新たなリガンド-受容体ペアを設計した。合成した人工サイトカイニン(凸CK)と改変型受容体(凹AHK4)との相互作用を解析したところ、

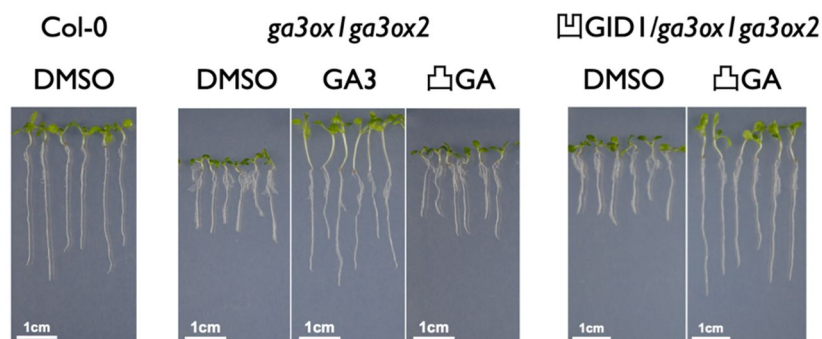
凸CKは野生型AHK4には結合せず、凹AHK4と特異的に結合することが明らかになった。さらに、凸CKは、凹AHK4を発現するカルスを選択的に植物体へ再生したことから、この人工ペアが植物体レベルで機能することが示された。



##### (2) ジベレリン

ジベレリンは、発芽や伸長成長の促進に関わる植物ホルモンで、農業利用としては種無しブドウの生産によく用いられる。さらに、ジベレリンの生合成量や感受性は植物の背丈と強く関連しており、これらの性質を変化させることで草丈が低く倒伏し難くした品種の開発は、「緑の革命」と呼ばれ、穀物生産高を大きく向上させた。

ジベレリン受容体GID1は、2005年に発見され、2008年には複合体の結晶構造解析が日本の2つのグループによって同時に報告された。この構造をもとに、新たなリガンド-受容体ペアを設計した。合成した人工ジベレリン(凸GA)と改変型受容体(凹GID1)との相互作用を解析したところ、凸GAは野生型GID1には結合せず、凹GID1と特異的に結合することが明らかになった。さらに、凸GAは、改変型受容体凹GID1を発現するシロイヌナズナにおいてのみ伸長効果を示した。将来的には、この改変受容体を花房で発現させることで、植物全体に凸GAを散布しても果実形成の特異的誘導が可能となり、手間のかかるジベレリン処理を飛躍的に効率化できると期待される。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishimura Kohei, Yamada Ryotaro, Hagihara Shinya, Iwasaki Rie, Uchida Naoyuki, Kamura Takumi, Takahashi Koji, Torii Keiko U, Fukagawa Tatsuo	4. 巻 48
2. 論文標題 A super-sensitive auxin-inducible degron system with an engineered auxin-TIR1 pair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 e108 ~ e108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa748	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshimura Masahiko, Kim Sojung F., Takise Ryosuke, Kusano Shuhei, Nakamura Sakuya, Izumi Masanori, Yagi Akiko, Itami Kenichiro, Hagihara Shinya	4. 巻 56
2. 論文標題 Development of potent inhibitors for strigolactone receptor DWARF 14	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 14917 ~ 14919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC01989E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Oshima, T. et. al.	4. 巻 5
2. 論文標題 Cell-based screen identifies a new potent and highly selective CK2 inhibitor for modulation of circadian rhythms and cancer cell growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaau9060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aau9060	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Torii Keiko U., Hagihara Shinya, Uchida Naoyuki, Takahashi Koji	4. 巻 220
2. 論文標題 Harnessing synthetic chemistry to probe and hijack auxin signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 New Phytologist	6. 最初と最後の頁 417 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nph.15337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Ryotaro, Murai Keiichiro, Uchida Naoyuki, Takahashi Koji, Iwasaki Rie, Tada Yasuomi, Kinoshita Toshinori, Itami Kenichiro, Torii Keiko U, Hagihara Shinya	4. 巻 59
2. 論文標題 A Super Strong Engineered Auxin?TIR1 Pair	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plant and Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 1538 ~ 1544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcy127	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fendrych Maty??, Akhmanova Maria, Merrin Jack, Glanc Matou?, Hagihara Shinya, Takahashi Koji, Uchida Naoyuki, Torii Keiko U, Friml Ji??	4. 巻 4
2. 論文標題 Rapid and reversible root growth inhibition by TIR1 auxin signalling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Plants	6. 最初と最後の頁 453 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41477-018-0190-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Yuichiro, Yoshimura Masahiko, Hagihara Shinya	4. 巻 69
2. 論文標題 The dynamics of strigolactone perception in Striga hermonthica: a working hypothesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Botany	6. 最初と最後の頁 2281 ~ 2290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jxb/ery061	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Naoyuki, Takahashi Koji, Iwasaki Rie, Yamada Ryotaro, Yoshimura Masahiko, Endo Takaho A, Kimura Seisuke, Zhang Hua, Nomoto Mika, Tada Yasuomi, Kinoshita Toshinori, Itami Kenichiro, Hagihara Shinya, Torii Keiko U	4. 巻 14
2. 論文標題 Chemical hijacking of auxin signaling with an engineered auxin?TIR1 pair	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 299 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/NCHEMBIO.2555	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Masahiko, Sato Ayato, Kuwata Keiko, Inukai Yoshiaki, Kinoshita Toshinori, Itami Kenichiro, Tsuchiya Yuichiro, Hagihara Shinya	4. 巻 4
2. 論文標題 Discovery of Shoot Branching Regulator Targeting Strigolactone Receptor DWARF14	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 230 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.7b00554	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ziadi Asraa, Uchida Naoyuki, Kato Hiroe, Hisamatsu Rina, Sato Ayato, Hagihara Shinya, Itami Kenichiro, Torii Keiko U.	4. 巻 53
2. 論文標題 Discovery of synthetic small molecules that enhance the number of stomata: C-H functionalization chemistry for plant biology	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 9632 ~ 9635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7CC04526C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 萩原伸也
2. 発表標題 人工分子を用いた植物の機能制御
3. 学会等名 第一回分子夾雑関東地区シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萩原伸也
2. 発表標題 人工分子を用いた植物ホルモングナルの制御
3. 学会等名 第2回植物成長調節物質若手研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萩原伸也
2. 発表標題 植物ホルモン受容体を介したシグナル伝達の精密制御
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萩原伸也
2. 発表標題 Regulation of plant hormone signaling with synthetic molecules
3. 学会等名 ACS on Campus University of Tokyo & RIKEN（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 萩原伸也
2. 発表標題 植物ホルモンシグナルの人工的制御
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田 遼太郎・Letitia Sarah・岩崎 理恵・高橋 宏二・打田 直行・木下 俊則・鳥居 啓子・伊丹 健一郎・萩原 伸也
2. 発表標題 Synthetic approach toward site-specific control of plant hormone signaling
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryotaro Yamada, Naoyuki Uchida, Koji Takahashi, Rie Iwasaki, Masahiko Yoshimura, Hua Zhang, Toshinori Kinoshita, Kenichiro Itami, Keiko U. Torii, Shinya Hagihara
2. 発表標題 Probing auxin signaling with synthetic auxin-engineered receptor pair
3. 学会等名 The Second International Symposium on Biofunctional Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masahiko Yoshimura, Yuichiro Tsuchiya, Ayato Sato, Yoshikatsu Sato, Keiko Kuwata, Toshinori Kinoshita, Kenichiro Itami, Shinya Hagihara
2. 発表標題 Discovery of germination inhibitor for parasitic plant Striga
3. 学会等名 The Second International Symposium on Biofunctional Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinya Hagihara
2. 発表標題 Small molecules that regulate plant hormone signaling
3. 学会等名 The Second International Symposium on Biofunctional Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 萩原伸也
2. 発表標題 植物ホルモンシグナルの人工的制御
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	伊丹 健一郎  (Kenichiro Itami)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------