

植物の小胞体ストレス応答の分子機構の解明と  
植物バイオテクノロジーの社会実装のための学術的貢献

Elucidation of the molecular mechanisms of endoplasmic reticulum stress response in plants  
and academic contributions to the social implementation of plant biotechnology

小泉 望 (大阪公立大学・農学研究科)

小胞体ストレス応答とは小胞体内腔でのタンパク質のフォールディング異常に対処するためにシャペロンなどの遺伝子が誘導される現象である。小胞体ストレス応答は酵母、哺乳動物、植物といった真核生物で保存されている。植物では、病原体感染などの生物学的ストレス、熱や塩などの非生物学的ストレスあるいは発生過程でも活性化されるとされる。実験室レベルでは糖鎖合成阻害剤ツニカマイシンなどの化学物質が誘導に使われる。小胞体ストレス応答とは小胞体内腔のタンパク質フォールディング状況をモニターし、核へその情報を伝える現象なので小胞体から核への情報伝達機構と捉えることもできる。

植物では小胞体ストレス応答の分子機構が不明でありシロイヌナズナを用いてその解明に取り組んだ。酵母では小胞体膜上に局在するセンサータンパク質 IRE1 が同定されていた。シロイヌナズナのゲノム情報解読前であったため EST ライブラリーから IRE1 と思われるクローンを探し、その情報をもとに 2 コピーの IRE1 ホモログを単離した。この時点で動物の IRE1 ホモログは未発表ではあったが、シロイヌナズナ IRE1 ホモログの発表前にヒト IRE1 の構造が報告され、IRE1 が真核生物に広く存在することが明らかとなった。IRE1 は N 末端側が小胞体内腔に局在するセンサードメインで C 末端側に細胞質スプライシングを触媒する RNase ドメインを持つ (図 1 a)。

酵母では IRE1 による細胞質スプライシングを介して転写因子 HAC1 を活性化する。HAC1 の場合 252 塩基のイントロンを失いストップコドンが消失し 8 アミノ酸大きな活性型タンパク質ができる。ヒトでは IRE1 の標的は XBP1 で 26 塩基のイントロンが切り出されフレームシフトが起こり 105 アミノ酸大きなタンパク質となる。この新しく生じた ORF が転写活性化ドメインを持つ。2000 年にシロイヌナズナのゲノム情報が明らかとなったが HAC1、XBP1 とホモロジーのある転写因子は検出されなかった。HAC1、XBP1 が bZIP 型転写因子であることに着目してシロイヌナズナの 75 個の bZIP を PCR により調べたところ膜貫通ドメインを持つ bZIP60 がツニカマイシンにより誘導された。さらに bZIP60 の膜貫通ドメイン以降を欠失した bZIP60 $\Delta$ C はツニカマイシンにより誘導される複数のシャペロン遺伝子のプロモーターを活性化したことから bZIP60 がシロイヌナズナの小胞体ストレス応答に関わる転写因子であることが明らかとなった。ヒトでは小胞体膜に局在し小胞体ストレスに応じてタンパク質レベルで切断されて活性型となる bZIP 型転写因子 ATF6 が報告されており、bZIP60 も同様な制御の可能性も考えた。結果的には bZIP60 は IRE1 の標的で細胞質スプライシングにより 23 塩基のイントロンを失いフレームシフトの結果、膜貫通ドメインを失い核へ移行することが明らかとなった (図 1 b)。

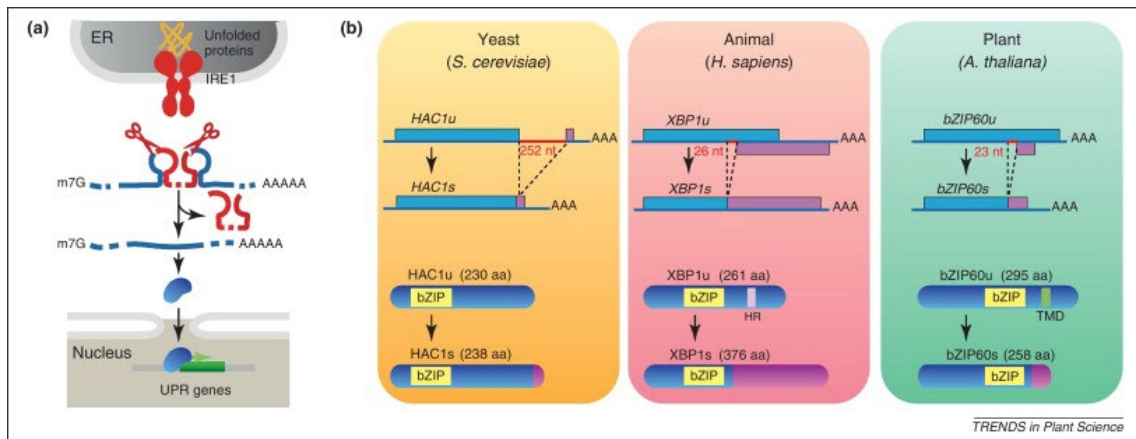


図1 (a) IRE1 による細胞質スプライシングを介した活性型転写因子の生成。(b) 酵母、動物、植物における細胞質スプライシングによる転写因子の構造変化  
(*Trends in Plant Science*, 2012)

IRE1 はその RNase 活性により bZIP60 の細胞質スプライシングに加えて小胞体膜結合型リボソームで翻訳されるタンパク質の mRNA を分解する。つまり、IRE1 は小胞体ストレスで生じるタンパク質のフォールディング異常にシャペロン誘導と流入タンパク質の抑制の 2 つの方法で対処する (図 2)。IRE1 はフォールディング異常タンパク質を直接感知するのではなく、IRE1 の N 末端部分に結合している BiP がストレスに応じて IRE1 から遊離し、IRE1 が活性化する。

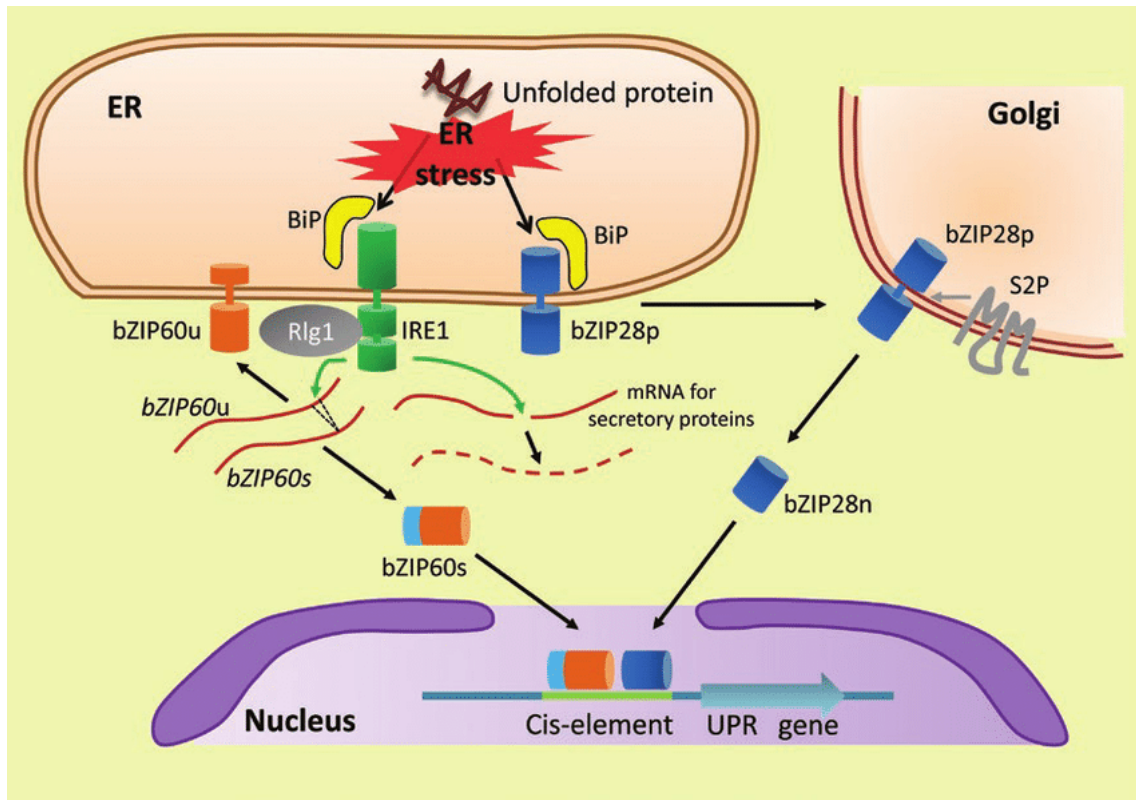


図2 植物における小胞体ストレス応答の概要 (*Journal of Experimental Botany*, 2018)

哺乳動物（ヒト）では ATF6 による転写活性制御も見られる。植物でも膜貫通ドメインを持ちタンパク質レベルで切断を受け核へ移行し機能する bZIP28 も存在する。bZIP28 は bZIP60 と結合して機能するという報告もある（図 2）。bZIP28 の機能解析は他の研究グループの関与が大きい。

ツニカマイシンの標的酵素である GlcNAc-1-P-transferase (GPT) を過剰発現させるとシロイヌナズナはツニカマイシンに対して耐性を示した。続いて GPT をツニカマイシンと組み合わせることで植物遺伝子由来の選抜マーカーとして使えることを報告したが、社会実装には至らなかった。背景の一つに植物の遺伝子組換え技術の社会実装に否定的な風潮があると考えた。このことが一つのきっかけになり遺伝子組換え技術等の植物バイオテクノロジーの科学的根拠に基づく社会への説明を行う活動を始めた。例えば複数のコンテンツを作成、頒布した。冊子「遺伝子組換え植物について知ってください」(図 3)は数万部を印刷し、多くの大学や研究機関で使用頂いている。経緯はわからないが、ISBN のついた正式な出版物ではないものの国会図書館にも所蔵されている。300 回程度の遺伝子組換えや最近ではゲノム編集に関する出前講義やサイエンスカフェなどに関わってきた。科学的に正しくない報道に対して意見する任意団体に所属してメディアとの対話にも努めてきた。

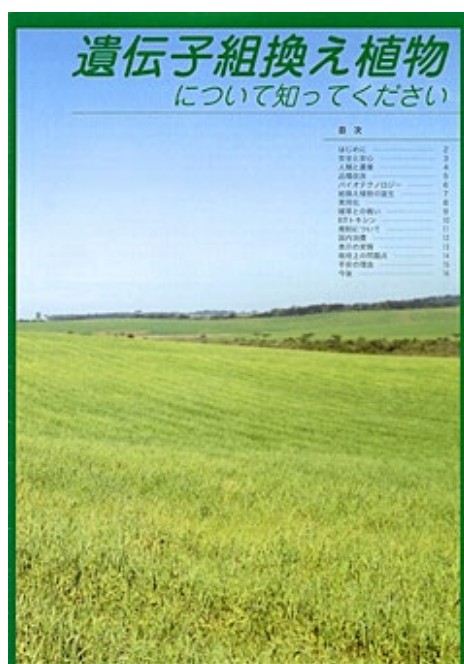


図 3 2013 年に作成した冊子

遺伝子組換えという理由で最初から社会実装は念頭に無かったが、遺伝子組換え技術の有効性を示すためにフィトエン合成酵素遺伝子 (*CrtB*) を導入し果実の  $\beta$  カロテン含量を約 30 倍に高めたナスを作出した（図 4）。可能性は低いかもしれないが、海外での実用化を画策している。



図 4  $\beta$  カロテン含量を高めたナス  
(左: 導入遺伝子無し、右: 導入遺伝子有り)  
(*Plant Cell Reports*, 2020)

以上は、大変多くの方々との共同で行った成果です。心より感謝いたします。