

植物の細胞分裂を急速に止める新規化合物の発見

～合成化学と植物科学の融合から植物の成長を制御する新たな薬剤の探索～

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) の南保 正和 (なんぼ まさかず) 特任助教、植田 美那子 (うえだ みなこ) 特任講師 (同大学院理学研究科兼任)、桑田 啓子 (くわた けいこ) 特任助教、理学研究科の栗原 大輔 (くりはら だいすけ) 特任助教、生命農学研究科の大川 (西脇) 妙子 (おおかわ (にしわき) たえこ) 准教授、奈良先端科学技術大学院大学の梅田 正明 (うめだ まさあき) 教授らの研究グループは、植物の細胞分裂を阻害する新しい化合物を合成することに成功しました。

南保・植田らは、独自に開発した触媒反応を駆使して多様な構造のトリアリールメタン分子群 (3つの芳香環を持つ化合物) を合成しました。トリアリールメタンを投与した植物細胞の反応をリアルタイムで観察することで、植物の細胞分裂を急速に阻害できる新規化合物を発見しました。さらに、この新たな阻害剤を除去した細胞が再び分裂を始められることや、この阻害剤が動物の細胞分裂は阻害しないことも分かりました。植物の細胞分裂を選択的に制御することができれば、作物の成長も自在にコントロールできると考えられるため、本研究によって創出された化合物を薬剤に発展させることで、農業分野への応用も期待されます。

本研究成果は、英国植物学誌 *Plant & Cell Physiology* の2016年11月号に公開されました。

【本研究のポイント】

- 有機合成化学と植物細胞のライブイメージングを融合することで、新規化合物の創出に成功した。
- 新たに合成された化合物は、細胞周期の時期にかかわらず、細胞分裂を急速に阻害でき、細胞の形などへの悪影響が少ない。
- また、新規化合物は、動物の細胞分裂は阻害しないため、植物に特化した阻害剤であり、農業への応用が期待される。

【研究の背景と内容】

植物は、細胞の分裂によって数を増やし、さらに分裂した細胞が大きくなることで成長しています。植物の細胞分裂を自在に制御する手段があれば、さまざまな植物資源の生育を制御できると考えられます。これまでも、細胞分裂を制御する薬剤の探索がされてきましたが、植物の形が損なわれてしまうものや、薬剤を洗い流しても成長を再開できないものなどが多く、植物の成長を自在にコントロールするにはほど遠いのが現状です。そこで、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)の南保 正和特任助教と植田美那子特任講師らの研究グループは、これまで植物に対する薬剤としては使われてこなかった、特徴的な構造をもつトリアリールメタン化合物に着目し、新しい細胞分裂阻害剤の探索を始めました。今回の研究では、独自に開発した触媒反応によって、さまざまな新規トリアリールメタン類を合成し、それらを投与したタバコ培養植物の細胞の様子をリアルタイムで観察することで、細胞分裂を急速に阻害できる分子を発見しました。

さまざまな新規トリアリールメタン類の合成

トリアリールメタンは1つの炭素原子に3つの芳香環と1つの水素原子が結合した分子です。非常にシンプルな構造をしていますが、色素や蛍光プローブをはじめとする有機材料や天然物などにもみられる有用な物質です。近年、抗がん作用を有することも明らかになっており、トリアリールメタンの示す未知の生物活性を探索する研究に注目が集まっています。これまでの研究で、南保特任助教らの研究グループは、パラジウム触媒を用いることで、安価かつ容易に調製できる原料のみから、最短の3段階でさまざまなトリアリールメタン類を合成できる手法を開発しました(図1)。この手法は、トリアリールメタン類の短工程合成を可能にするものであり、本研究ではこの手法を活用することで、多様な構造を有する新規トリアリールメタン分子群の合成に成功しました。



図1. パラジウム触媒を用いたトリアリールメタンの最短工程合成

植物細胞の分裂を阻害するトリアリールメタン分子の同定

蛍光タンパク質で細胞分裂の様子を可視化させたタバコの培養細胞を用いて、合成した多様なトリアリールメタン分子群が細胞分裂に及ぼす効果を判定しました。具体的には、個々の分子を培養細胞に入れたあと、リアルタイムで細胞の挙動を観察することで、細胞分裂を阻害する分子を探索しました。その結果、2つのベンゼン環と1つのフラン（4個の炭素原子と1個の酸素原子から構成される5員環の芳香化合物）がついたトリアリールメタン、ジフェニル（3-フリル）メタン（chem7）が細胞分裂を強力に阻害することが分かりました（図2）。興味深いことに、フラン以外の芳香環やベンゼン環を1つ減らした分子では、この阻害活性は見られなかったことから、この阻害活性には、トリアリールメタン構造（3つの芳香環を有するもの）であり、かつ1つのフランを有することが必須であることが分かりました。

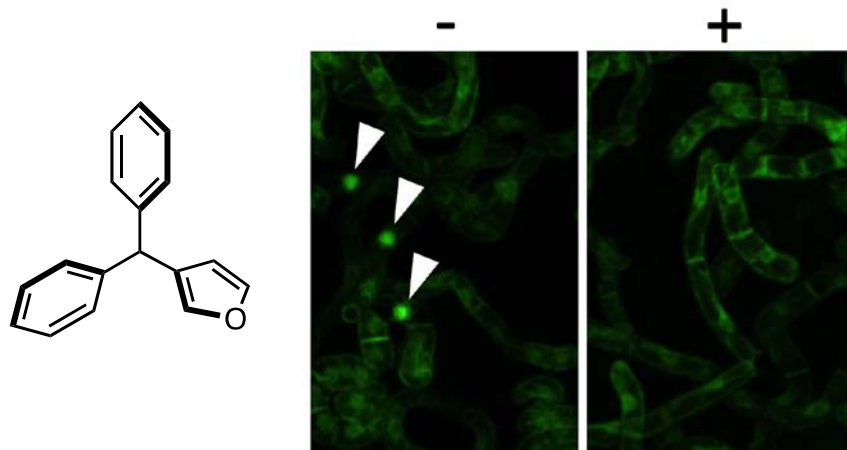


図2. chem7の構造（左）とタバコ培養細胞を用いた細胞分裂活性の判定（右）
chem7を投与していない細胞群（-）では、分裂している細胞（矢尻）が観察されますが、chem7を投与した細胞群（+）では、ほとんど観察されません。

他の植物や動物の細胞分裂に及ぼす効果の判定

タバコ以外の植物や、発生中の組織でも chem7 は細胞分裂を阻害するかを判定するために、アブラナ科植物であるモデル植物シロイヌナズナの若い種子や根にも chem7 を投与しました。その結果、どちらの組織でも急速な細胞分裂の阻害が確認されました。このとき、細胞や組織の形がほとんど変わらなかったことから、chem7 は細胞分裂を停止させるものの、二次的な形態異常は引き起こしにくいと考えられます。一方、出芽酵母とヒトの培養細胞では、どちらに対しても異常を引き起こさなかったことから、動物細胞の分裂は阻害しないことが分かりました。これらの結果から、chem7 は植物の細胞分裂を特異的に阻害する化合物であると言えます。

chem7 が阻害する時期の検討

細胞分裂では、細胞が実際に分裂する時期（M期、M = 「分裂」を意味する Mitosis の頭文字）の他に、DNA を複製して分裂に備える時期（S期、S = 「合成」を意味する Synthesis の頭文字）と、それぞれの間時期（G1・G2期、G = 「間」を意味する Gap の頭文字）があります。これらの時期（細胞周期）が繰り返されることで、細胞は分裂を続けます。

chem7 がどの時期を阻害するのかを調べるために、2色の蛍光タンパク質を使って細胞周期の進行を可視化させたシロイヌナズナを用いました。このシロイヌナズナの根では、さまざまな時期の細胞が混在しているため、どちらの色の細胞も観察されます（図3）。この根に chem7 を投与したところ、両色が混在したまま、光る細胞が存在する領域（細胞分裂活性の高い組織）が小さくなりました（図3）。このことから、この化合物は、特定の細胞周期を標的とするわけではなく、どの時期の細胞に対しても阻害効果を発揮できると考えられます。つまり、chem7 は細胞周期の時期にかかわらず、急速に細胞の活性を停止させることで、細胞や組織の形をゆがめることなく、成長を止めることができるのではないかと推察されます。さらに、chem7 を添加して細胞分裂を阻害した根や培養細胞からこの化合物を洗い流すと、再び細胞分裂を始めることができました。このことから、この薬剤は細胞分裂を停止させている間でも、復旧できないほどの重篤な異常は引き起こさないことが分かりました。

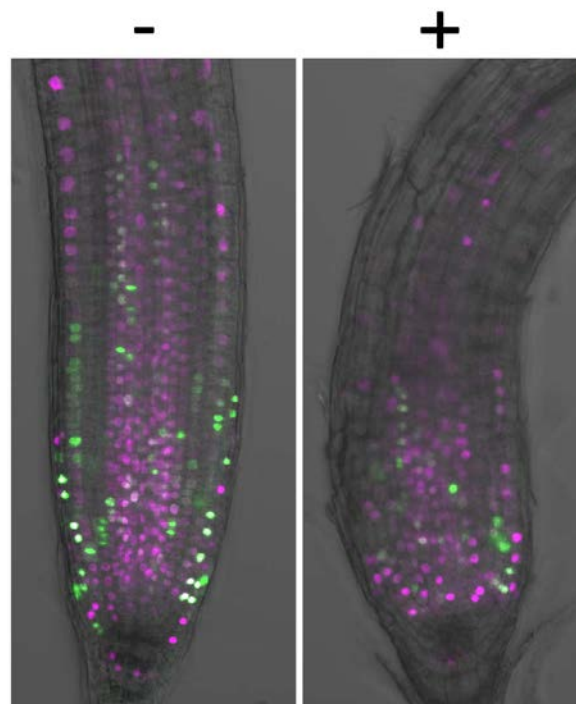


図3. 細胞周期を可視化させたシロイヌナズナの根

chem7 を投与していない根 (-) と投与した根 (+) では、どちらも緑色の細胞（M期に相当）と赤色の細胞（S期とG2期に相当）が混在していますが、光っている細胞が含まれる領域は、投与した根の方が小さくなっています。

【まとめと今後の展望】

今回の研究では、独自に開発したパラジウム触媒反応を用いて創出したトリアリールメタン分子群の中から、植物細胞の分裂を阻害できる新規化合物として chem7 (ジフェニル(3-フリル)メタン)を発見しました。chem7 は、植物細胞の時期によらず、細胞分裂を急速に阻害し、細胞の形や生存機能に大きなダメージを与えることなく、生育を停止させます。また、複数の科の植物に強力な阻害効果を発揮した一方で、動物細胞の細胞分裂は阻害しませんでした。これらの特質から、このトリアリールメタン化合物をさらに発展させることで、植物の成長を急速かつ可逆的に制御しつつ、人間や菌など、周囲の環境には害のない新たな農薬の創出につながると期待されます。

【掲載雑誌、論文名、著者】

掲載雑誌： **Plant and Cell Physiology**

論文名： **Combination of Synthetic Chemistry and Live-Cell Imaging Identified a Rapid Cell Division Inhibitor in Tobacco and *Arabidopsis thaliana***

(有機化学とライブイメージングの融合によって、タバコとシロイヌナズナの細胞分裂を急速に阻害できる薬剤を同定した)

著者： Masakazu Nambo, Daisuke Kurihara, Tomomi Yamada, Taeko Nishiwaki-Ohkawa, Naoya Kadofusa, Yusuke Kimata, Keiko Kuwata, Masaaki Umeda and Minako Ueda

(南保正和 (なんぼ まさかず), 栗原大輔 (くりはら だいすけ), 山田朋美 (やまだ ともみ), 大川 (西脇) 妙子 (おおかわ (にしわき) たえこ), 角房直哉 (かどふさ なおや), 木全祐資, 桑田啓子 (くわた けいこ), 梅田正明 (うめだ まさあき), 植田美那子 (うえだ みなこ))

DOI: 10.1093/pcp/pcw140 (<http://pcp.oxfordjournals.org/content/57/11/2255.long>)

掲載巻号： 2016年11月号; 57(11): 2255-2268

【研究費】

科研費

新学術領域 「ゲノム・遺伝子相関」(JP24113514・JP26113710)

新学術領域 「環境記憶統合」(JP15H05962)

若手研究 (B) (JP24770045・JP26840093・JP26810056)

萌芽 (JP26650033) 挑戦的萌芽 (JP16K14753) ERATO委託研究 (JP25-J-J4216)

ITbM Research Award

★ WPI-ITbM について (<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/>)

文科省の世界トップレベル拠点プログラム(WPI)の一つとして採択された、名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)は、従来から名古屋大学の強みであった合成化学、動植物科学、理論科学を融合させることで研究を進めております。ITbMでは、精緻にデザインされた機能をもつ全く新しい生命機能の開発を目指しております。ITbMにおける研究は、化学者と生物学者が隣り合わせで研究し、融合研究を行うミックス・ラボという体制をとっております。このような「ミックス」をキーワードに、化学と生物学の融合領域に新たな研究分野を創出し、トランスフォーマティブ分子を通じて、社会が直面する環境問題、食料問題、医療技術の発展といった様々な議題に取り組んでおります。