

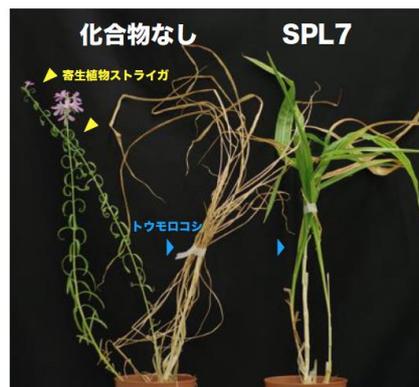


## アフリカで猛威を振るう寄生植物ストライガの撲滅に向けて

～ スフィンクスの名をもつ発芽刺激分子で穀物被害の軽減へ ～

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) の土屋 雄一郎 特任准教授、大井 貴史 教授、同大学院工学研究科の 浦口 大輔 准教授らの研究グループは、大阪府立大学、トロント大学との共同研究で、アフリカの穀物生産に年間1兆円以上とも言われる多大な損失を与える寄生植物「ストライガ」の駆除に有効な分子を見出しました。本分子は、極めて低用量でも高い除草効果を示すことに加え、安価に合成できるために、アフリカの食糧問題の解決に寄与すると期待されます。

本研究成果は、2018年12月14日付け（日本時間午前3時）米国科学誌「サイエンス（Science）」のオンライン版にて公開されました。



本研究で開発した分子「SPL7」はストライガの寄生を抑える。ストライガの種子が埋まっている土でトウモロコシを育てると、ストライガに寄生されたトウモロコシは実をつける前に枯れてしまう（左）。一方、10ナノモラー（ $1/10^8$  mol/L）のSPL7で土を処理して「自殺発芽」を誘導した後にトウモロコシを育てると、ストライガの寄生は起こらず、トウモロコシは健全に生育した。

## 【研究のポイント】

- サブサハラアフリカの穀物生産に大打撃を与える寄生植物「ストライガ」を駆除するための画期的な分子「SPL7」の開発に成功した。SPL7は、穀物や土壌にいる細菌などの生物環境に対する悪影響が少なく、極めて低濃度でストライガの自殺発芽を促す。
- SPL7は、3工程で合成することができ、大量生産が可能であるため、広範囲でストライガの脅威から穀物を守ることができると期待される。
- 今回の研究成果を元に、ケニアで穀物に対して猛威をふるっているストライガに対してSPL7のフィールドテストを行い、実際の効果を検証する予定である。

## 【研究の背景】

アフリカのサハラ砂漠以南の国々が、深刻な食糧問題をかかえていることは、世界中で広く認知されています。これは、増え続ける人口に食糧生産が追いつかないためですが、その原因の一端が寄生植物であるストライガ (*Striga hermonthica*) の被害によってもたらされていることを承知している人はどのくらいいるのでしょうか。ストライガは、トウモロコシやソルガム (キビの一種) などの主食となる穀物に寄生して栄養や水分を横取りして育ち、寄生された作物は実をつけることなく枯れてしまいます。このためストライガは、アフリカでは古くから「**魔女の雑草**」と呼ばれ、その蔓延は災厄として恐れられてきました。

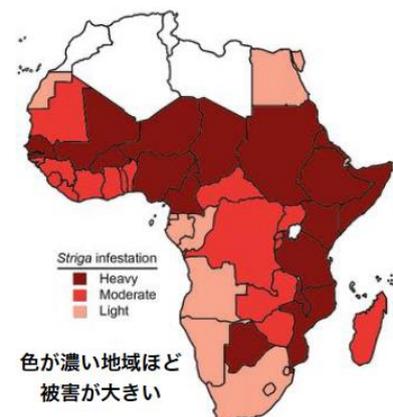
現在、ストライガによる耕作地の汚染はサハラ以南のアフリカを中心に5千万ヘクタール (日本の国土のおよそ1.4倍) もの広さにおよび、その農業被害は年間1兆円とも言われています。今回私たちは、化学と生物学の融合研究を通じて分子を開発し、食糧の安定供給に対するストライガの脅威を取り除く糸口を見出しました。

## ストライガに寄生されたトウモロコシ畑



ストライガ種子

## ストライガの蔓延



Ejeta (2007)

図1: ストライガの蔓延。(左)ストライガの種子の混入が過剰だったために放棄された畑(ケニア)。(右)ストライガの種子はサハラ以南の国々を中心にアフリカの多くの国々の耕作地に拡散している。

ストライガが蔓延している耕作地には、風に乗って辺り一面に飛散したストライガの種子が無数に埋まっていますが、その大きさがケシ粒より小さい（約 0.2 mm）ため、物理的に土から取り除くことはほぼ不可能です。また、土中で深い休眠状態にあるストライガの種子は、一般的な除草剤に対する強い抵抗力をもつことに加え、その状態を数 10 年維持できると言われています。このような厄介な性質は、有効な駆除の方法を開発するうえでの大きな障害ですが、乗り越えるヒントは、ストライガが進化の過程で独自に獲得した寄生プロセスにあると考えられています。

土中で休眠しているストライガの種子は、作物が根から放出するストリゴラクトン<sup>1</sup>と呼ばれる分子を目覚ましにして発芽します。すなわち、寄生対象の作物が近くで生育し始めたことを感知して発芽するシステムにより、ストライガは効率よく作物に寄生できるわけです。しかし、小さな種には養分がほとんど蓄えられていないため、発芽した種子は 4 日以内に寄生できないと枯れてしまいます。

この発芽システムを利用した戦略として、目覚まし分子（発芽刺激分子）を土に撒くことでストライガをだまして近くに寄生対象があると勘違いさせ、作物がないところで発芽を誘導し、枯死に導く「自殺発芽」と呼ばれる方法が考えられてきました。しかし、天然の発芽刺激分子であるストリゴラクトンは合成が難しいうえに、枝分かれや根毛の伸長を司る植物ホルモンとしての作用や、共生する菌根菌<sup>2</sup>を根に誘引するといった作物にとって必須の機能をもつため、そのまま自殺発芽を誘導する薬剤（自殺発芽剤）としては利用できません。つまり、自殺発芽剤として働く人工ストリゴラクトンともいべき分子には、作物の成長や微生物との相互作用に干渉しないでストライガの発芽だけを刺激する機能が不可欠です。

さらに、アフリカの広大な農地に散布するためには、自殺発芽剤としての性能が良く、作物に対する毒性が低いことに加え、安価に合成できることが求められます。しかし、ストリゴラクトンが発見されて以来の 50 年間で 300 を超える人工ストリゴラクトンの候補分子が生み出されてきたにも関わらず、必要な性質を全て備えた分子は見つかっていませんでした。

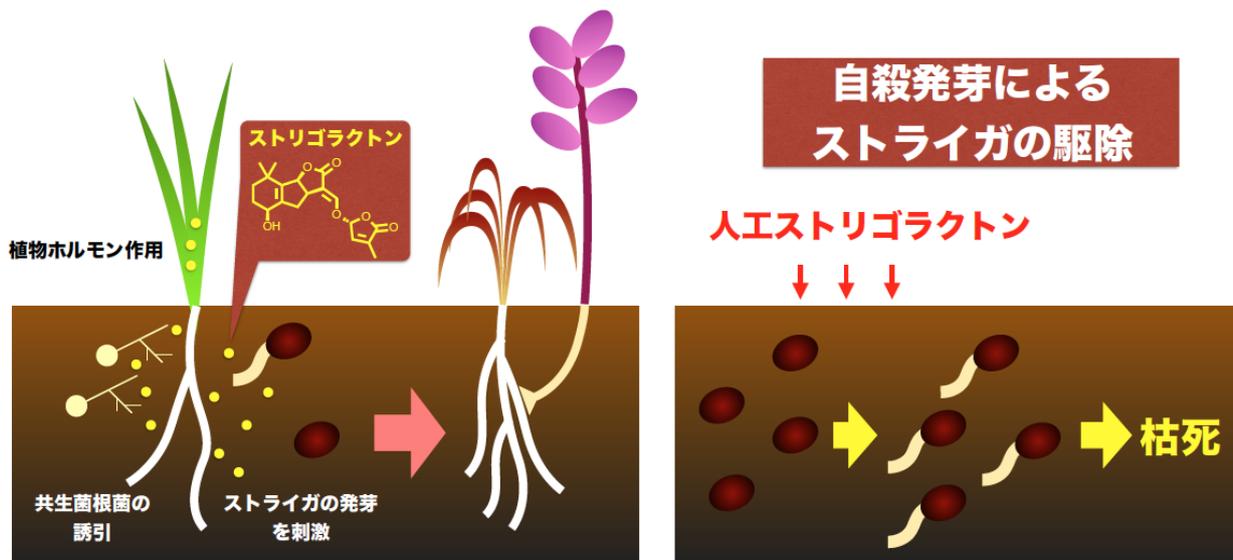


図 2: 自殺発芽によるストライガの駆除法。(左)休眠しているストライガ種子は、宿主の根から土中に放出されるストリゴラクトンに反応して発芽する。ストリゴラクトンは、本来、共生する菌根菌を根に呼び寄せるシグナルである。また、植物ホルモンとして枝分かれの抑制や根毛の成長に関わる。(右)ストライガの種子は宿主がいないところで発芽してしまうと 4 日程度で死んでしまう。そこで、人工ストリゴラクトンを用いて作物のいないところで強制的にストライガの種子を発芽させる「自殺発芽」によってストライガの種子を土壌から除くことができる。この方法を実践するには、ストライガだけに作用する強力な人工ストリゴラクトンの開発が必須である。

### 【極低用量でストライガだけに作用する人工ストリゴラクトンの開発】

ストリゴラクトンは、ABC 環と呼ばれる 3 つの環からなる部位と D 環という 2 つの部位に分けられ、それらがつながった構造をしています (図 3、囲み部)。ストリゴラクトンを収容するポケットをもつストライガのタンパク質 (受容体) は、ストリゴラクトンをポケット内に取り込むとすぐに D 環部位を受け取ることで構造を変え、最終的にストライガの発芽を誘導するとされています。このため、ストライガの発芽を刺激するうえで、直接受容体とつながる D 環部位がストリゴラクトンの構造全体の中で特に重要な部位だと考えられてきました。その一方で、ABC 環部位はかなり大きく形が変わっても、ストライガの発芽を誘導する活性を維持するケースが多いことが知られていました。しかし、作物に影響を与えずに、ストライガの発芽だけを刺激する分子にどのような構造が必要であるかについてはほとんど情報がなく、そもそもそのような分子が設計できるかどうかさえわかっていませんでした。

このような中、私たちは 2015 年に蛍光性の人工ストリゴラクトンであるヨシムラクトンという分子を開発し、これを利用して、これまで知られていなかった自殺発芽剤の標的、つまり、ストライガがもつ 11 個のストリゴラクトン受容体 (ShHTL1~11) を発見 (Tsuchiya and Yoshimura et al., Science, 2015) し、その 3 次元構造を解明 (Toh et al., Science, 2015) しました。

この成果に基づき、今回の研究では、ストライガのみに作用する分子を探し出すために、まず、12,000 個のランダムな構造をもつ化合物のライブラリーから、ストライガの発芽を誘導する力が強い 18 個の分子を選抜しました。次に、これらに似た構造の分子を新たに 60 個合成し、合計 78 個

の分子についてそれぞれストライガとシロイヌナズナ（モデル植物）のストリゴラクトン受容体への取り込まれやすさを比べました。その結果、**SAM690** と名付けた分子が比較的大きなポケットをもつ受容体である **ShHTL7** だけに取り込まれ、他のストライガの受容体 **ShHTL** やシロイヌナズナがもつ受容体 (**AtD14**) のポケットにはうまくはまらないことを発見しました。

**SAM690** は、**ShHTL7** だけを活性化できるものの、ストライガの発芽を刺激するためには標準的な人工ストリゴラクトンとして知られる分子 **GR24** の 100 万倍程度の比較的高い濃度 ( $1/10^6$  mol/L 以上) で使う必要があります。農薬としてはもちろん、研究用としても性能が不十分でした。しかし、この低活性の問題は、セレンディピティをきっかけに思わぬ方向から解決しました。前述した類縁分子の発芽誘導の強さについて調べている時に、同じ構造の分子であっても、合成した後の精製方法によって活性試験の結果にばらつきが見られる場合があることに気づき、これが一般的な化学分析では検出が難しいレベルで極微量混入している、合成過程において生成する副生成物の高い活性によるものであることを突き止めたのです。

この副生成物を精製して構造を明らかにしたところ、驚いたことに、**SAM690** の主骨格とストリゴラクトンの **D** 環部位のハイブリット構造をもつ分子でした。そこで、この副生成物を市販品から 3 工程で簡単に合成する方法を確立し、さらに、形を少しずつ変えた分子を作ってみたところ、そのうちのいくつかは、極めて希薄な濃度条件 ( $1/10^{13-15}$  mol/L) でもストライガの発芽を誘導できることが明らかになりました。この濃度を、「小さじ一杯程度の分子を琵琶湖の水量に相当する水に溶かした程度」と表現すると、いかに希薄な条件で働いているかがわかります。

この活性は、人工ストリゴラクトン **GR24** の約 1,000 倍の強さ、天然ストリゴラクトンである **5DS** に匹敵するものであり、おそらく、これまでで最高の活性をもった人工ストリゴラクトン分子が得られたこととなります。また、ストリゴラクトン受容体 **ShHTL7** のポケット内で **SPL7** がどのように振る舞っているのかを詳しく調べたところ、**SAM690** に由来する **ABC** 環に相当する部位とストリゴラクトン由来の **D** 環部位のそれぞれが独立して受容体を部分的に活性化していることを示す結果が得られました。つまり、ふたつの部位が受容体に与える影響のシナジーによって、ストライガの発芽を誘導する高い活性とストリゴラクトン受容体に対する選択性が両立されたと考えられます。

私たちは、人間の頭部とライオンの体を持つスフィンクスにちなみ、このハイブリット分子をスフィンラクトン-7 (**SPL7**) と名付けました。**SPL7** は、自殺発芽剤に必要な性質を全て備えたこれまでにない分子と言えるでしょう。

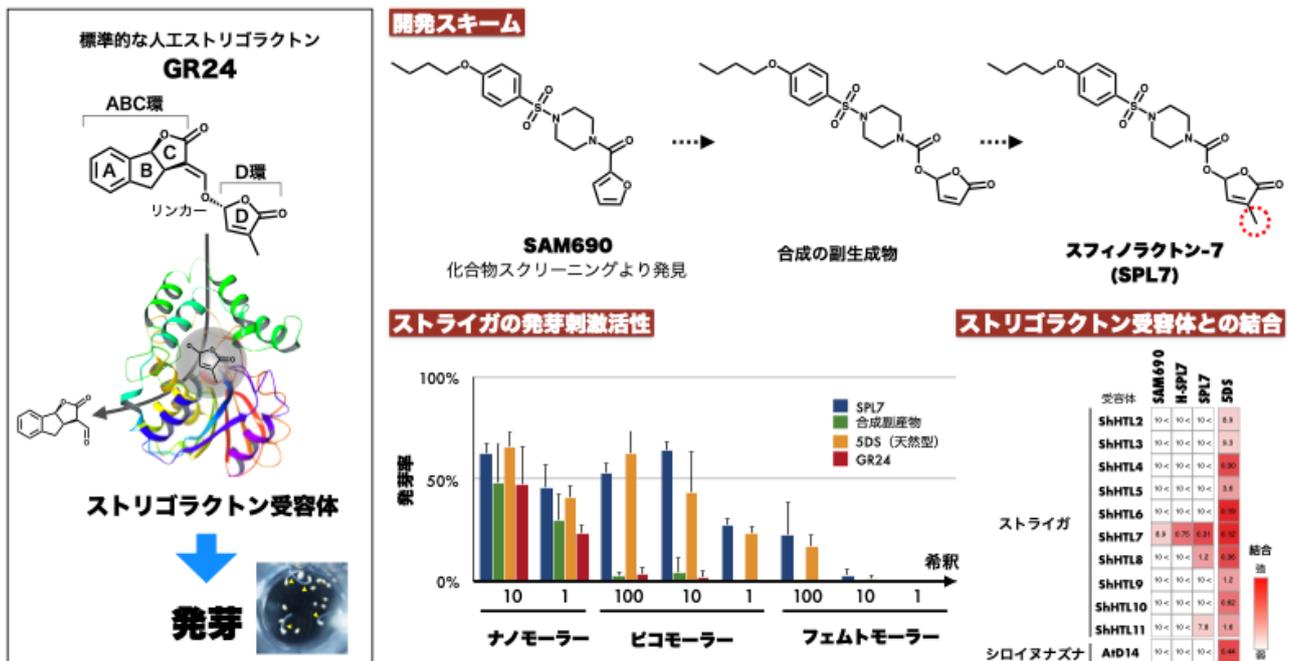


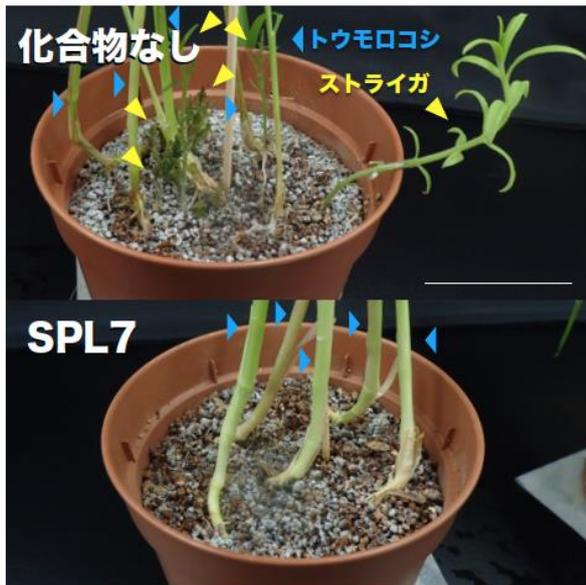
図3: ストライガに選択的に作用する人工ストリゴラクトンの開発。(左)ストリゴラクトンのD環部位は、受容体と直接つながる特に重要な部位であるが、ABC環の構造はフレキシブルに改変できる。(右)そこで、12,000化合物ライブラリーより、ストライガの受容体だけに作用する化合物の選抜を行なったが、その過程で見つかった化合物合成の副生成物は、D環とよく似た構造をもつ非常に活性の高いハイブリット分子であることが明らかとなった。最適化した分子「スフィノラクトン7 (SPL7)」は、非常に低濃度であるフェムトモラー(1/10<sup>13-15</sup> mol/L)の範囲でもストライガの発芽を誘導する非常に高い活性をもっているにも関わらず、ストライガのストリゴラクトン受容体 ShHTL7 に対する選択性が高く、モデル植物であるシロイヌナズナ の受容体 AtD14 には結合しない分子であることが判明した。

### 【SPL7の自殺発芽剤としての有効性】

ストリゴラクトン受容体を使った実験の結果から、ハイブリット分子 SPL7 は、ストライガだけに作用する人工ストリゴラクトンであると予想されました。これを検証するために、シロイヌナズナに対して植物ホルモンとして作用するかを調べました。SPL7 は、枝分かれの抑制や根毛の伸長といった典型的なホルモン作用を示さず、ストリゴラクトンによって誘導される遺伝子の発現も起こさなかったことから、シロイヌナズナに対しては、ストリゴラクトン活性をもたないことがわかりました。また、菌根菌を誘引する作用におよぼす影響を確認するために、作物から分泌されるストリゴラクトンを認識する菌根菌の応答をみたところ、SPL7 は人工ストリゴラクトン分子 GR24 の1/800程度の非常に低い活性しかもちませんでした。

最後に、SPL7 がストライガの自殺発芽に有効に働くかについて、実際に植木鉢を使って作物を栽培して試験しました。モデル作物として、トウモロコシをストライガの種子を混ぜた土で2~3ヶ月程度生育させると、多くのストライガに寄生されて枯れてしまいました。一方で、同じ土をSPL7で処理してからトウモロコシを栽培したところ、ストライガに寄生されることなく健全に生育しました。この結果は、少なくとも研究室レベルでの実験では、SPL7はストライガのみに作用する自殺発芽剤として有効であることを示しています。

2ヶ月生育



3ヶ月生育

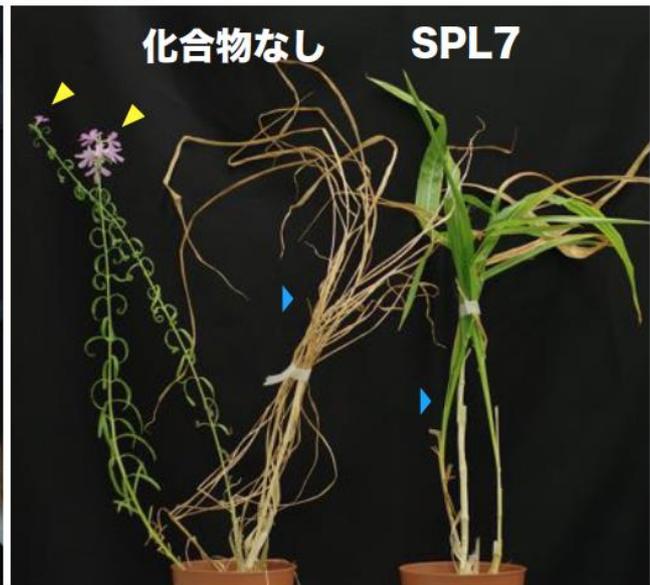


図 4: SPL7を用いた自殺発芽試験。SPL7で土を前処理し、自殺発芽を誘導することで、ストライガのトウモロコシへの寄生を抑えることができた。

### 【まとめと今後の展望】

本研究では、アフリカの農業生産に年間1兆円ともいわれる損失を与え、食糧問題の原因のひとつとなっている寄生植物「ストライガ」を撲滅する薬剤として有望な分子「SPL7」を開発しました。SPL7は、高い活性と生物種選択的な作用を兼ね備えた初めての人工ストリゴラクトンですが、今回提示した新しい分子設計の戦略を応用すれば、同様に農業被害を起こすオロバンキやペリバンキ<sup>2)</sup>といった他の寄生雑草の自殺発芽剤の開発につながることを期待されます。

これまでのところ、遺伝情報への影響を確認する AMES 試験<sup>3)</sup>や動物への毒性を確認する急性毒性試験で、SPL7は目立った環境影響を示していません。そこで現在、ストライガが猛威を振るっているケニアにある本学が提携している実験農場にて、SPL7の自殺発芽剤としての有効性を実証実験する計画を進めています。これらの取り組みによって、ストライガをはじめとした農作物に多大な被害を与える寄生植物の撲滅、ひいては、食糧問題解決への寄与を目指します。

### 【用語解説】

#### 1) ストリゴラクトンと菌根菌

植物の枝分かれの抑制などを担う植物ホルモン。また、菌根菌（植物の根に存在するある種の菌類）を根に呼び寄せるシグナルとしても働く。植物は、土中のリン酸が欠乏するとストリゴラクトンを根で合成する。その一部は、地上部に運ばれて枝分かれを抑制することで地上部の植物の形を「省エネモード」へと切り替える。それと同時に、ストリゴラクトンは土中にも放出され、植物のリン酸吸収を助ける菌根菌を根に呼び寄せることでリン酸欠乏に対処する。

#### 2) オロバンキ、ペリバンキ

共に、ストライガと同様、ハマウツボ科の寄生植物。ヒマワリ、トマト、タバコなどの作物に寄生し、ヨーロッパ、中東、インドなどで深刻な農業被害をおよぼしている。

### 3) AMES 試験

化合物の変異異性を評価するためのバイオアッセイ試験法。一例として、サルモネラ菌のヒスチジン要求性突然変異株に化合物を与え、復帰突然変異の起こる頻度を調べることで、変異原性の有無を判定する。変異原性とは、生物の遺伝情報に不可逆的な変化を引き起こす性質のこと。

#### 【論文情報】

掲載雑誌: Science

論文名: A femto-molar range suicide germination stimulant for the parasitic plant *Striga hermonthica*  
(寄生植物ストライガの自殺発芽をフェムトモラーの範囲で促す刺激剤)

著者: Daisuke Uraguchi, Keiko Kuwata, Yuh Hijikata, Rie Yamaguchi, Hanae Imaizumi Sathiyarayanan AM, Christin Rakers, Narumi Mori, Kohki Akiyama, Stephan Irle, Peter McCourt, Toshinori Kinoshita, Takashi Ooi, Yuichiro Tsuchiya

DOI: [10.1126/science.aau5445](https://doi.org/10.1126/science.aau5445)

論文公開日時: 2018年12月14日(金) 午前3時 JST (2018年12月13日(木)午後2時 EST)

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

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、2012年に文部科学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ました。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、新たな学問領域である植物ケミカルバイオロジー研究、化学時間生物学 (ケミカルクロノバイオロジー) 研究、化学駆動型ライブイメージング研究の3つのフラッグシップ研究を進めています。ITbMでは、精緻にデザインされた機能をもつ分子 (化合物) を用いて、これまで明らかにされていなかった生命機能の解明を目指すと共に、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います。「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の発見と開発を通じて、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課題に取り組んでいます。