

植物が活性酸素を制御する仕組みを解明。抗マラリア薬創製のきっかけにも。

自ら移動することのできない植物は、活性酸素の量を厳密に調節して病害虫や病原菌による傷害を防いでいます。しかしながら活性酸素の量をどのような機構により厳密に調節しているのかはよくわかっていませんでした。今回、理研植物科学研究センターの高橋史憲研究員、筑波大学大学院生命環境科学研究科の溝口剛准教授らはリン酸化酵素 MPK8 がカルモジュリンと協調して活性酸素の量を調節していることを明らかにしました。MPK8 に類似した酵素はマラリア原虫には存在し、ヒトには存在しないことから、有効な抗マラリア薬の創製にも期待が持てます。



■リン酸化のセントラルドグマが覆された

植物でも動物でも外部からの様々なストレスを受けると活性酸素が増加します。活性酸素は非常に強い酸化力を持ち、生命を維持するのに必要不可欠な物質です。しかし、過剰な活性酸素は健康な細胞をガン化したり、死滅させたりする原因となります。

植物においてこの活性酸素の量を調節しているのが MAPK (mitogen-activated protein kinase) というタンパク質リン酸化酵素です。

MAPK は真核生物において、ストレス応答ばかりでなく、細胞の増殖や分化など、さまざまな生命現象の制御において中心的な役割を果たしています。MAPK 自体も MAPKK によってリン酸化され、MAPKK は MAPKKK によってリン酸化されます。スイッチが入ると次々にリン酸化が起こるこの反応はリン酸化カスケードと呼ばれます (cascade: 小さな滝、段々滝)。このようなリン酸化カスケードによる MAPK の活性化は、動物や酵母、そして植物で高度に保存された仕組みで、それ以外の仕組みはこれまでには知られていませんでした。そのため、リン酸化カスケードというのが、MAPK 活性化の「セントラルドグマ」のように考えられてきました。



「MAPK の活性化には別の機構もあるのではないだろうか？」ということで、長年にわたって研究を行い、植物において「リン酸化カスケード以外の活性化機構」を証明したのが今回の溝口先生たちの研究成果です。

■カルモジュリンによっても活性化が起こる

植物は動物や酵母などよりも多くの MAPK 遺伝子をもつことが知られています。モデル植物シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) には 20 個の MAPK 遺伝子があり、MPK8 遺伝子はその中の 1 つです。この MPK8 遺伝子は 1993 年、溝口先生が本学博士課程に在籍時 (所属: 理化学研究所・篠崎一雄研究室) にクローニングに成功し、研究発表した遺伝子です。

溝口先生はその後、博士研究員 (理化学研究所・基礎科学特別研究員) として研究を続け、①カルシウム結合タンパク質であ



モデル植物のシロイヌナズナ。全ゲノム解読が終了しており、小さいため、植物の遺伝子を研究するのに最適。

るカルモジュリンが、酵母細胞の中で MPK8 と結合すること、②試験管内でカルモジュリンが MPK8 の酵素活性を上昇させることを 1996 年に発見しました。

野生型シロイヌナズナでは、葉を切ると切り口周辺に活性酸素がたまって行きます。理化学研究所の高橋博士らは、MPK8 を過剰に発現させたシロイヌナズナでは活性酸素がほとんどたまらないことを見つけました。逆に、MPK8 遺伝子破壊株では、MPK8 タンパク質ができなくなり、葉全体に活性酸素がたまりました。

シロイヌナズナには 10 個の MAPKK 遺伝子 (MKK1、MKK2…、MKK10)があります。これらの中で、MKK3 が MPK8 をリン酸化により活性化します。高橋博士らは、試験管内での MPK8 の活性化が、カルモジュリンとの結合だけでなく、MKK3 によるリン酸化によってもおこることもを見つけました。また、MPK のリン酸化修飾を受けるアミノ酸残基を変換させても、刺激を受けると植物体内で MPK8 は部分的に活性化すること、この活性化がカルモジュリン阻害剤により弱められることを明らかにしました。

このような長期間の研究の中で、「MPK8 は MAPKK によるリン酸化以外の機構によっても活性化される」ことが分かりました。リン酸化カスケード以外の機構での MAPK 活性化をきれいに証明したため、「セントラルドグマ」が崩れたこととなります。

リン酸化による保存性の高い活性化機構としての「セントラルドグマ」の重要性は、これまでと変わりません。しかし、今回初めて例外が見つかったことで、植物以外の生物でも例外的な活性化の発見に向けた研究が活発になると期待されます。

■抗マラリア剤としての可能性

MPK8 類似遺伝子は高等植物には存在しますが、ほとんどの動物には存在しません。しかしマラリア原虫など、進化の過程で葉緑体をもつ生物との共生を経験したと考えられる一部の動物には存在します。「マラリア原虫には存在し、ヒトには存在しない」ということで、MPK8 に特異的に作用する薬剤ができれば、副作用が少なく有効な抗マラリア剤となる可能性が高いのです。

“Calmodulin-Dependent Activation of MAP Kinase for ROS Homeostasis in Arabidopsis”
Takahashi F, Mizoguchi T, Yoshida R, Ichimura K, Shinozaki K.
Molecular Cell 2011 Mar 18;41(6):649-60.

ライフサイエンス新着論文レビュー

<http://first.lifesciencedb.jp/archives/2593>

pubmed

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419340>

理研プレスリリース

<http://www.tsukuba.ac.jp/public/press/110318.pdf>