

# 植物の『運動』と『記憶』を制御する生理活性天然物のケミカルバイオロジー

東北大学大学院理学研究科 上田 実

## 1. はじめに

生物現象の有機化学的解明は有機化学者の究極の夢である。我々は、ナノメートル以下のマイクロな有機分子がマクロな生物現象を制御する仕組みの解明を目指し、「生物個体のケミカルバイオロジー」とも言うべき研究領域にチャレンジしている。今回の講演では、ダーウィン以来の歴史的謎である植物の2つの運動に関する研究を紹介したい。

## 2. マメ科植物のリズム運動

「動くもの」と書いて動物とするように、一般に植物は動かないものと考えられている。しかし、実際には、植物も周囲の環境の変化に反応して多彩な運動を行っている。マメ科植物は、昼間は葉を開き、夜になると葉をたたんで「眠る」特異な生物現象を行う(図1)。就眠運動と呼ばれるこの現象は、紀元前、アレキサンダー大王の時代から知られている。18世紀には、フランスの科学者が、光の当たらない洞窟内に植物を持ち込んでも運動のリズムが数日間残ることを発見し、この運動が生物固有の体内リズムでコントロールされていることが示された。これは、生物時計発見の端緒となった歴史的実験として知られる。その後、19世紀末には、進化論で有名なチャールズ・ダーウィンが、植物の運動についての詳細な観察記録を「植物の運動力」<sup>1)</sup>として出版し、この分野を体系化した。

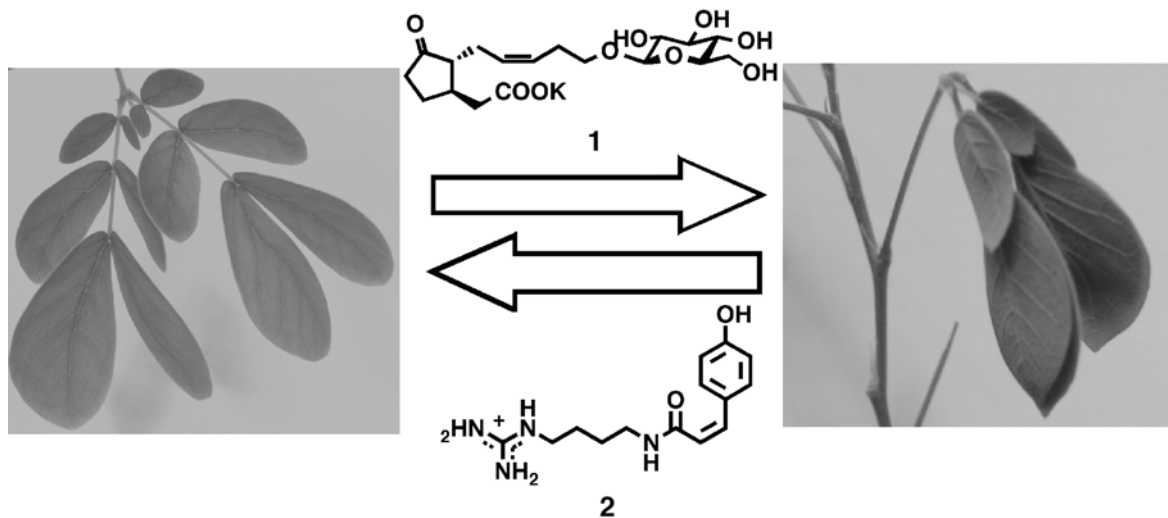


図1 アメリカネムノキ (*Albizia saman*) の就眠運動(左:昼間、右:夜間)と就眠・覚醒物質(1, 2)

### 2. - 1. 就眠運動と運動細胞<sup>2)</sup>

就眠運動は、葉の付け根の葉枕部に含まれる運動細胞が膨張・収縮することで起こる。葉の上・下部分の葉枕に含まれる運動細胞が各々膨張・収縮することにより、葉の上側・下側の細胞間に体積差が生じることで、図1のように葉が内側にたたまれる運動が起こる。この細胞の膨張・収縮の原因は、運動細胞へのカリウムイオンと水分子の流入出であるとされる。即ち、昼間には細

胞にカリウムイオンと共に水が入ることで細胞が膨張し、夜間にはカリウムイオンと水が細胞外に出ることで縮む。

## 2. -2. 就眠運動をコントロールする就眠・覚醒物質<sup>3,4)</sup>

我々は、マメ科植物から、植物の葉を開かせる覚醒物質と葉を眠らせる就眠物質という逆の活性を示す2種の生理活性物質を発見した。これまでに5種の植物から、それぞれ異なる就眠・覚醒両物質が単離された。これらの活性物質は、いずれも約  $1 \mu\text{mol/L}$  程度の濃度で活性を示した。また、就眠・覚醒両物質の示す生物活性は何れも分類学上の属に特異的で、何れの活性物質も他属植物に対しては全く活性を示さなかった。

## 2. -3. 分子プローブ法による就眠・覚醒物質の生体内動態<sup>5-7)</sup>

我々は、ネムノキの仲間 *Albizia* 属植物の就眠物質 **1**、覚醒物質 **2** に蛍光色素を結合させた蛍光プローブを合成し、2つの活性物質の作用部位を調べた。就眠・覚醒両物質を異なる蛍光色素でラベル化した **3**、**4** を用いた二重蛍光染色より、就眠・覚醒両物質ともに、葉枕部分の内側の運動細胞のみに結合することがわかった (図 2a)。この結果は、両活性物質の受容体が植物体内で偏在していることを示す。つまり、就眠・覚醒両物質は、葉枕部内側の運動細胞に偏在する受容体に結合することで、葉枕の片側の運動細胞のみに体積変化を引き起こし、これを膨潤・収縮させる。これが、マクロスコピックな葉の運動の分子機構である (図 2b)<sup>6)</sup>。

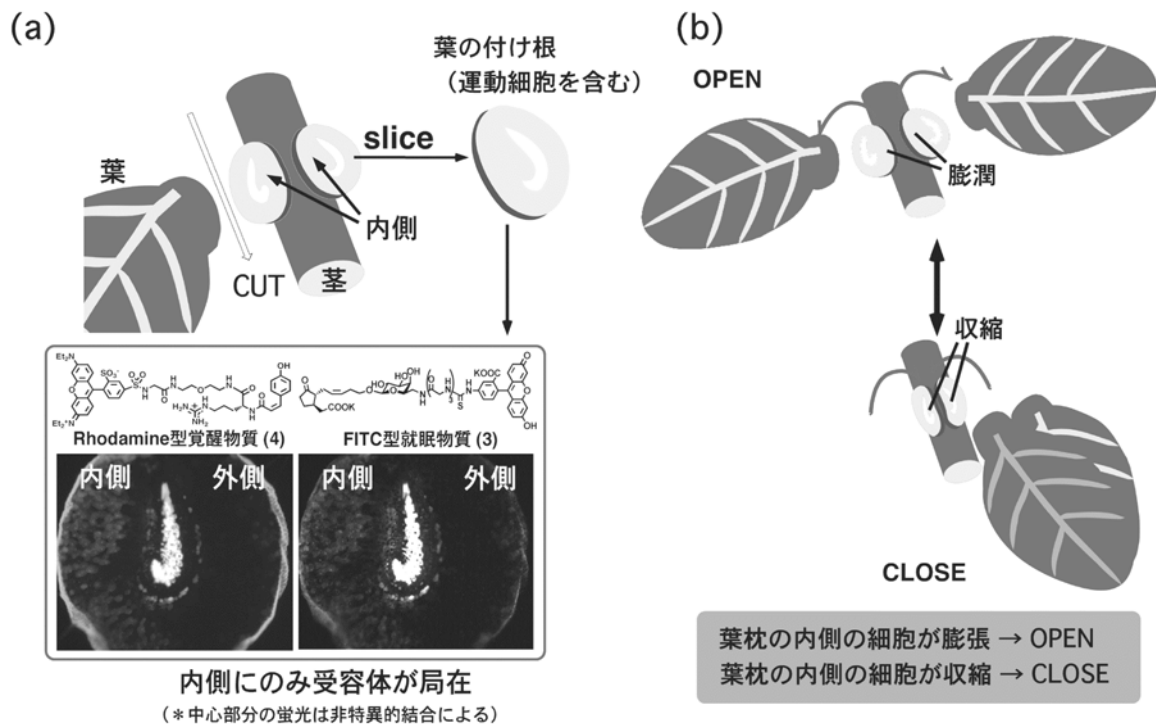


図 2 (a) 就眠・覚醒物質 (**1, 2**) を異なる蛍光色素で標識化した **3, 4** を用いた二重蛍光染色実験、(b) 葉枕内側の細胞の体積変化が葉の開閉を引き起こす。

また我々は、「天然型立体配置をもつ生理活性物質のみが、生体内で結合タンパク質と生物学的に意味のある相互作用をする」という有機化学の基本原則に着目した「エナンチオ・ディファ

レンシヤル分子プローブ法」により、運動細胞に、活性物質を認識する受容体が存在することを示した。就眠物質 **1** をもとに、その両エナンチオマーの蛍光プローブ (**3**, **5**) を 99% 以上の高い光学純度で合成した<sup>7)</sup>。これらを用いた蛍光標識実験では、天然型立体配置をもつ **1** のみが葉枕内側の運動細胞に結合した。この結果は、葉枕内側の運動細胞に、**1** の立体化学を認識する受容体が含まれることを強く示唆している (図 3)<sup>8)</sup>。

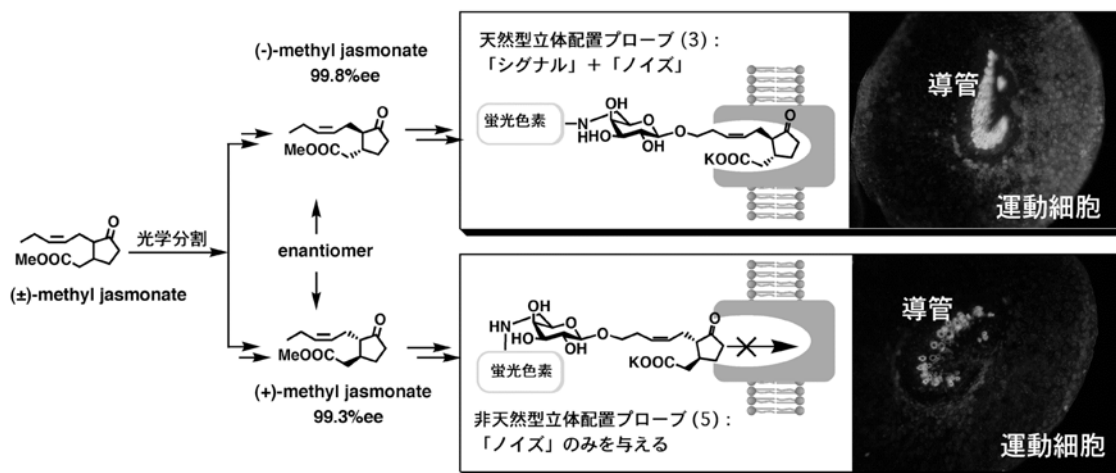


図 3 ジャスモン酸配糖体型就眠物質 **1** の両エナンチオマーを基に合成した蛍光プローブ (**3**, **5**) を用いたエナンチオ・ディファレンシヤル分子プローブ法: 運動細胞の蛍光は天然型プローブ **3** のみに見られる。両プローブ (**3**, **5**) に共通して見られる写真中央の道管の蛍光は、非特異的結合に基づく「ノイズ」である。

就眠運動の制御に関与する活性物質受容体については、カワラケツメイ (*Cassia mimosoides*) を実験材料とした系での研究が進んでいる (図 4)。覚醒物質イソレスペデジン酸カリウムを母核として、光親和性基ベンゾフェノン、抗原として FITC を導入した TEM プローブを合成し、免疫電顕法による受容体の直接観察を行ったところ、受容体分子が運動細胞表面の原形質膜に存在することを示す結果が得られた<sup>9)</sup>。また、同様に、ベンゾフェノン及びビオチンを導入した光親和性プローブを用いて、運動細胞膜面分から、受容体候補として非常に有力な分子量約 210 kDa、180 kDa の 2 種の巨大な膜タンパク質が発見された<sup>10)</sup>。

以上の結果から、活性物質は葉枕部分内側の運動細胞の原形質膜に存在する巨大な膜タンパク質と結合して、細胞体積の変化を引き起こすことで、葉の上下の細胞間に体積差が生じ、その結果葉の運動が起こるといふ就眠運動の仕組みが明らかになった。

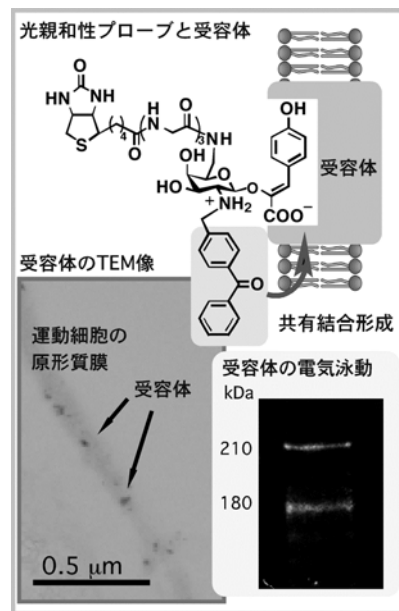


図 4 覚醒物質イソレスペデジン酸カリウム受容体の局在性と分子量

## 2. -4. 就眠運動のリズムと $\beta$ -グルコシダーゼ<sup>3,4)</sup>

植物体内で、就眠・覚醒両物質の濃度バランスは一日を通じて変化する。これまで活性物質が同定されたいずれの植物についても<sup>3,4)</sup>、就眠・覚醒両物質のうち、いずれか片方はグルコース配糖体型であった。生物時計はある特定の時間になるとβ-グルコシダーゼを活性化して、植物体内でこの配糖体型活性物質を分解する(図5)。その結果、植物体内における両活性物質間の濃度バランスが、昼夜で逆転する。就眠運動のリズムは、生体内での配糖体型活性物質の代謝が一定のリズムに従って行われることで作られていると考えられる。また、就眠運動の生物時計によるコントロールはグリコシド結合の開裂・形成という一連の化学反応によってコントロールされていると言い換えることもできよう。

また、最近、運動のリズムをつくりだす鍵酵素β-グルコシダーゼの精製に成功し、これが分子量150 kDaの巨大な糖タンパク質であることを明らかにした<sup>11)</sup>。

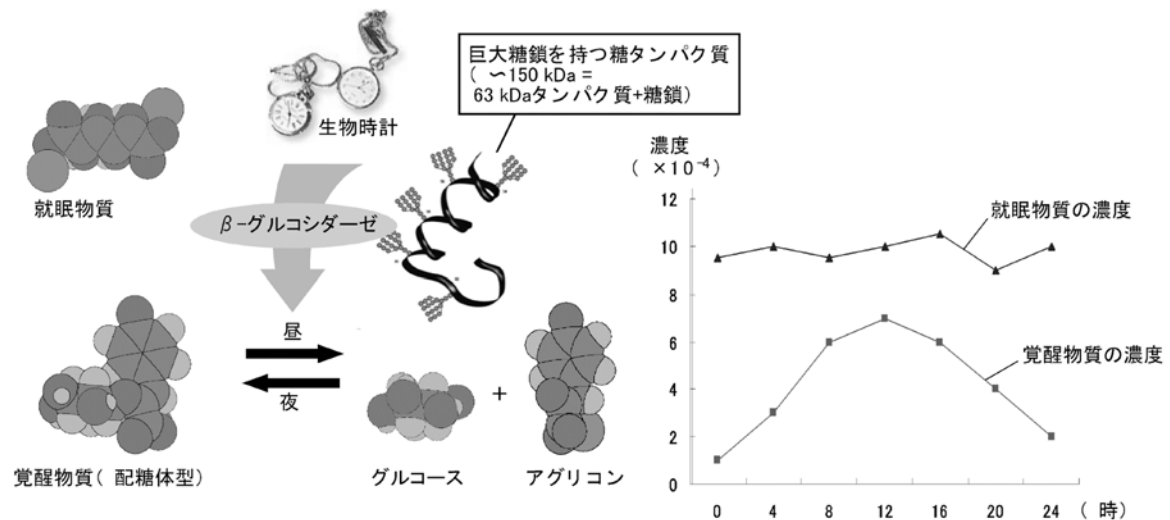


図5 就眠・覚醒両物質の濃度バランスは昼夜で大きく変化する

### 3. 食虫植物ハエトリソウの「記憶」現象

ダーウィンが「世界で最も不思議な生物」と呼んだハエトリソウは、有名な食虫植物である。ハエトリソウは、捕虫葉の中の「感覚毛」に30秒以内に二回の接触刺激を受けると葉を閉じる(図6)。ハエトリソウは1回目の接触を「憶えて」おり、虫などが動いて二回目に触れたところを捕食する。これは、もっとも原始的な「記憶」現象と言える。1873年には、ハエトリソ

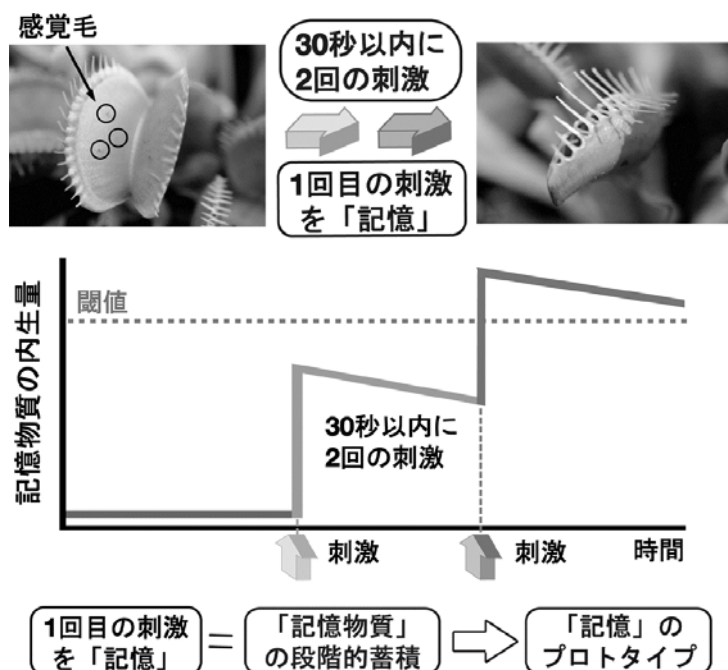


図6 ハエトリソウの“記憶”現象

ウの運動には、動物と同様の活動電位の発生が関与することが報告されたが、その後、活動電位と記憶現象に関する検討は行われなかった<sup>1, 12)</sup>。

我々は、感覚毛への複数回の刺激により、段階的に分泌された“記憶”物質の量が一定の閾値を越えると、活動電位が発生して運動が起こると

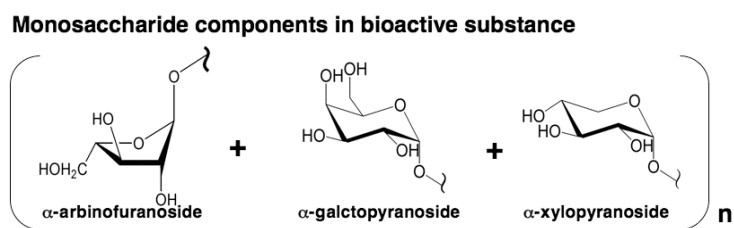


図7 ハエトリソウの「記憶」物質

考え、ハエトリソウ抽出物より、接触刺激を与えなくても葉一枚に対して2 ngで運動を誘導する“記憶”物質を単離した(図7)<sup>13)</sup>。“記憶”物質は図6に示した3種の構成糖から成る多糖であった。また、運動の誘導に必要な“記憶”物質の量には予想通り閾値が存在し、段階的分泌による化学物質の蓄積が“記憶”の正体であることを証明した。このメカニズムは、高等動物の神経伝達機構に酷似しており、また高濃度の高等動物神経伝達物質もハエトリソウの運動を誘導した。遺伝的に離れた高等動物と食虫植物で「記憶」現象に関与する活動電位発生に共通のタンパク質が関与する機構が見つかれば、ハエトリソウの原始的な「記憶」は生物の「記憶」現象のルーツである可能性もある。

#### 4. 最後に

以上のように、ダーウィン以来の謎「植物の運動」も、就眠・覚醒物質の発見を手がかりに、ようやく分子レベルでの理解が可能となってきた。就眠運動は、就眠・覚醒両物質によってコントロールされており、1) 細胞の膨圧制御に関与する鍵受容体タンパク質、2) 就眠運動のリズムを作り出す鍵酵素β-グルコシダーゼ、の2種の鍵タンパク質が運動の制御に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

また、長年の謎であったハエトリソウの「記憶」現象に関しても、生理活性天然物が関与していることが明らかになり、「記憶」のプロトタイプとも言うべき生物現象を物質レベルで説明する手がかりをつかむことができた。

ポストゲノム時代においては、有機化学者が自らの手で生理活性天然物とその受容体をセットで「単離・構造決定」し、生物学者に提示することが強く求められている。新たな生理活性天然物の発見が、その関連タンパク質(受容体、代謝酵素など)の発見につながり、生物の巧みな仕組みが「芋づる式」に解明されていくことが理想であろう。このような研究スタイルは、「生物個体」そのものを対象とするケミカルバイオロジーと言い換えても良いかもしれない。極めて膨大な分子の集合体からなる生物では、その構成分子すら、経時的・外部環境依存的に変化しており、このような複雑系を対象とする研究はチャレンジングである。それには、切れ味の良い生理活性天然物の発見と利用とともに、生物学的に有意なりセプターリガンド間の分子間相互作用と、無意味な吸着などの相互作用を見分ける為の優れたコントロール実験系の併用が必要と考えられる。いずれにせよ、これらは今後の生物現象解明を指向する天然物化学が目指す方向性の一つとして、極めて重要なものであろう。有機化学とゲノム生物学による成果を一本のストーリーにつなげることで、生物現象の全貌を解明することもはや夢ではない。

#### 参考文献

- 1) C. ダーウィン著、渡辺 仁訳、「植物の運動力」、森北出版（1987）.
- 2) P.サイモンズ著、柴岡孝雄・西崎友一郎訳、「動く植物-植物生理学入門」、八坂書房(1996)。
- 3) M.Ueda, S.Yamamura,: *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 1400-1414 (2000).
- 4) M. Ueda, Y. Nakamura, *Natural Product Reports*, **23**, 548-557 (2006).
- 5) E. Kato, T. Sasaki, T. Kumagai and M. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, in press (2007).
- 6) M. Ueda and Y. Nakamura, *Plant Cell Physiology*, accepted (2007) .
- 7) Y. Nakamura, A. Matsubara, M. Okada, T. Kumagai, M. Ueda, *Chemistry Letters*, 35, 744-745 (2006).
- 8) Y. Asamitsu, Y. Nakamura, M. Ueda, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Chemistry and Biodiversity (Chem. Biodivers.)*, **3**, 654-659(2006).
- 9) Y. Nakamura, R. Miyatake, A. Matsubara, H. Kiyota, M. Ueda, *Tetrahedron*, 62, 8805-8813 (2006).
- 10) Y. Manabe, T. Sugimoto, T. Kawasaki, and M. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, in press (2007).
- 11) T. Fujii, Y. Manabe, T. Sugimoto, M. Ueda, *Tetrahedron*, **61**, 7874-7893 (2005).
- 12) 柴岡孝雄著、「動く植物」、東京大学出版会 (1981).
- 13) 上田 実、徳永隆司、小関不比等、ハエトリソウの「記憶」物質を追って、現代化学（5月号）、52-57 (2005).

