

植物の幹細胞を負に制御するペプチド性シグナル分子の機能と分業

平野 博之 (生物科学専攻 教授)

植物の葉、茎、花や根などの器官や組織は、すべて、幹細胞といわれるあらゆる細胞に分化する能力をもつ1群の細胞に由来している。この幹細胞をいかに正常に維持するかは植物の形づくりにとってひじょうに重要である。われわれは、単子葉植物のモデル生物イネを研究材料として、この幹細胞を維持するために必要な、2つの負の制御因子の機能とその分業を明らかにした。

植物のシュート（茎葉部）の先端には、茎頂分裂組織や花分裂組織が存在し、この中に幹細胞が維持されている。幹細胞は自分自身を複製して増殖するとともに、その一部を葉や花などの器官に分化するための細胞として提供する。この自分自身の増殖と細胞分化とのバランスを保つことが、幹細胞の維持制御である。もっとも研究の進んでいる真正双子葉植物のシロイヌナズナでは、ブッシュェルと

いう正の制御因子とクラバータ伝達系（シロイヌナズナの幹細胞の増殖を抑制するシグナル伝達系）を構成する負の制御因子との細胞間コミュニケーションにより、このバランスが巧妙に保たれていることが知られている。しかし、そのほかの植物の幹細胞研究は大きく立ち後れている。

これまで、私たちは、単子葉植物のイネにおいても、クラバータ系と同じような仕組みが花分裂組織を維持するための負の制御系（フォン伝達系）として働いていることを示し、幹細胞維持のメカニズムが進化的に保存されていることを明らかにしてきた。フォン伝達系の遺伝子に変異がおこると、負の制御がなくなるため花分裂組織の幹細胞は異常に増殖し、おしべやめしべの数が増加する。逆に、フォン伝達系の FON2 というシグナル分子の量を人為的に過剰発現させると幹細胞が欠乏し、その結果、おしべやめしべの数が大きく減少する。しかしながら、フォン伝達系は、葉や茎をつくり出す茎頂分裂組織では働いていない。

今回、私たちは、FCP1 という因子を発見し、この因子が茎頂分裂組織の幹細胞を負に制御することを明らかにした。

FCP1 を人為的に過剰発現させると、小さな異常な葉を数枚分化した後に、枯死する（図1左）。この個体を詳細に観察すると、茎頂分裂組織が消失しており、幹細胞が使い尽くされていることが判明した（図2左）。また、FON2 の受容体である *fon1* 変異体でも、FCP1 の過剰発現の効果は同様に起こる。いっぽう、このような異常なことは、FCP1 と類似したタンパク質である FON2 の過剰発現では、まったく起こらない（図1右）。これらのことから、FCP1 と FON2 は、異なる伝達系のシグナル分子として機能していることが推測される。

FCP1 と FON2 は、最終的に、12個のアミノ酸からなる小さなペプチド性のシグナル分子として機能すると考えられている。2つのペプチドの間では4つのアミノ酸が異なっているが、このうち、10番目のアミノ酸が、FCP1 の機能にとって重要な働きをしていることを明らかにした。また、FON2 とは異なり、FCP1 は根の分裂組織も制御していることも判明した。

私たちの今回の研究の主要な点は、イネには、幹細胞の維持を制御する2つの制御系が存在し、その中で働くシグナル分子に機能分化がおきていることを明らかにしたことである。これは、シロイヌナズナでは、クラバータ伝達系のみが幹細胞の負の制御系として知られているのとは対照的で、幹細胞維持の制御系の進化として興味深い。今後は、FCP1 の受容体や正の制御因子を見いだすことが課題である。本研究は、植物研究でもっとも権威のある Plant Cell 誌 (Suzaki *et al.*, 20, 2049-2058, 2008) に掲載された。

(2008年8月6日プレスリリース)



図1：FCP1（左）とFON2（右）の過剰発現体。FCP1を過剰に発現すると、葉は異常に肥大し、数枚を生じた後に枯死する。FON2を過剰発現体は、正常な芽生えとまったくかわらない。

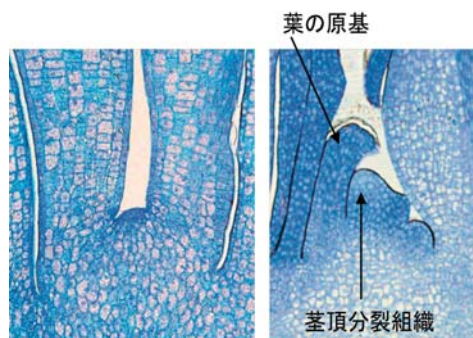


図2：FCP1を過剰発現体（左）と野生型（右）の茎頂部。野生型で見られるドーム状の茎頂分裂組織は、FCP1を過剰に発現させると消失し、葉の原基も形成されなくなる。

タンパク質のアルファベットを拡張する

大木 健二 (生物化学専攻修士*), 横山 茂之 (生物化学専攻 教授)

英語には 26 文字のアルファベットが存在するが、生命にもアルファベットとよべるシステムがある。DNA 分子は 4 種類の塩基 (AGCT) で遺伝情報をすべて記述しており、タンパク質は 20 種類のアミノ酸から構成されている。アミノ酸は A, C, D … などの 1 文字で表記されるので、タンパク質はまさに 20 文字のアルファベットをもっている。「翻訳」というしくみによって、DNA のアルファベットはタンパク質のアルファベットへと変換される。わたしたちの研究チームは、自然界にない人工のアミノ酸をタンパク質に組み込む研究を行ってきた。今回、翻訳過程で働く酵素の改変をおこなって、タンパク質のアルファベットを拡張することに成功した。アルファベットに新規に加わったアミノ酸は、DNA 上でも対応する位置を占めることになる。

今回の研究のポイントは、酵素の「間違い」をなくすことであった。アミノ酸は、細胞内の「工場」で遺伝情報にしたがって

タンパク質に組み立てられる。工場までアミノ酸を運ぶ分子 (tRNA) が存在し、酵素の働きでこの分子にアミノ酸が結合する。アミノ酸の種類にあわせて 20 個の「tRNA-酵素」のペアが存在している。酵素がアミノ酸を tRNA に結合する手際は、まさに「正確」のひとつことに尽きる。間違っただアミノ酸を結合することは、遺伝情報から外れたタンパク質をつくることになり、重篤な病気の一因となることがある。非天然型アミノ酸をタンパク質に組み込むことは、精密な「tRNA-酵素」のペアに、21 番目のペアを付け加えることである。

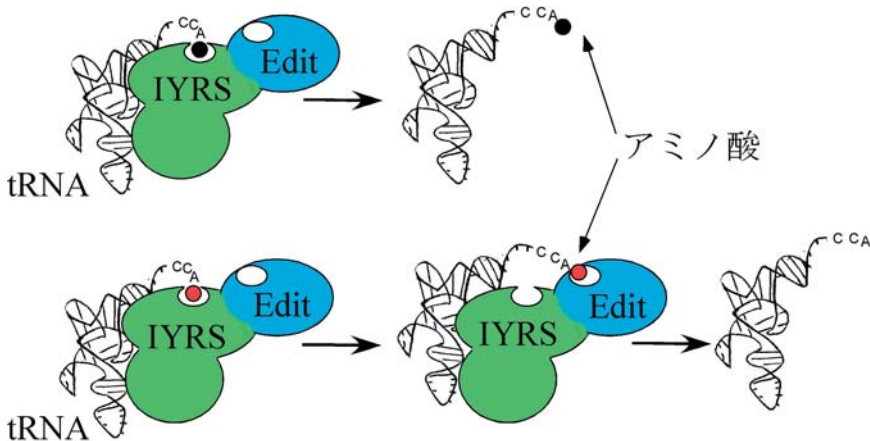
私たちの研究室でこれまでに創られた酵素のひとつ (IYRS) は「間違いを犯しやすい」酵素であり、非天然型アミノ酸であるヨードチロシンだけでなく、チロシンという天然のアミノ酸も tRNA に結合する性質をもっていた。ヨードチロシンは、チロシンにヨード原子が付加した化学構造をもっていて、チロシンによく似たアミノ酸である。なんとか

天然の酵素並みの精度を実現したいと考え、いったん間違えて tRNA に付けたチロシンをすぐに外すという機能を、酵素に与えることを思いついた。

このような「校正」機能をもつ酵素は天然に存在していて、天然の酵素がアミノ酸を正確に見分けられる理由のひとつである。そこで、このような酵素から校正に働く部分 (校正ドメイン) を取り出して IYRS に融合することを試みた。ひとつのまとまった構造をとっているタンパク質では、その一部を取り換えたり、ほかのタンパク質の一部を取り入れたりとすると、タンパク質の立体構造が壊れて働かなくなるおそれがある。さまざまな試行錯誤をくりかえして、ようやく酵素の融合に成功した。得られた酵素は、その 3 分の 2 が IYRS であり、残り 3 分の 1 がまったく生物種の異なる酵素から得られた校正ドメインである。IYRS 部分と校正ドメインは、互いに協調して働くことで、ヨードチロシンのみを間違いなく tRNA に付けることが示された。

今回の結果は、精密な働きをする酵素が大胆な改造を許すという好例である。DNA からタンパク質への翻訳に働く天然の酵素の中に、そもそも校正機能をもつものがあるという事実は、生命のシステムが大胆な実験をくりかえすことで成立・進化したのでは、と思わせる。本研究は、K. Oki *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **105**, 13298-13303, 2008 に掲載された。

(2008 年 8 月 18 日プレスリリース)



IYRS と校正ドメイン (Edit) の融合タンパク質は、正しいアミノ酸 (黒丸) を tRNA の末端 (CCA) に結合するが、間違っただアミノ酸 (赤丸) の場合には、校正ドメインの働きでいったん結合したアミノ酸をすぐに tRNA から外すことができる。

* 2008 年 3 月 24 日付で修士課程を修了。

ネアンデルタール人の脳サイズから探るヒト生活史の進化

近藤 修 (生物科学専攻 准教授)

われわれヒトはチンパンジーとくらべ特徴的な成長パターンをもつ。ヒトの新生児は例外的に大きな脳(約 400 cc, チンパンジーの成体に近い)で生まれ、母親の産道サイズとの兼ね合いによりヒトの出産を困難にしている。さらに出産後もヒトの脳は速い成長を続け小児段階(約 6 歳)で成人サイズ(平均 1350 cc)の 90%に到達する。

このヒトに特徴的な脳の成長パターンはいかに進化したのだろうか?今回われわれは、ヒトにもっとも近縁な化石種、ネアンデルタール人(ホモ・ネアンデルター

レンシス)の脳の出生と初期成長を調べ、この問題に取り組んだ。コンピュータによる仮想復元技術を用い、3 個体の若年ネアンデルタールの骨格を復元した。1 個体はロシア、クリミア半島のメツマイスカヤ (Mezmaiskaya) 洞窟出土の新生児, 他の 2 個体はシリアのデデリエ (Dederiyeh) 洞窟出土の生後 19 ヶ月と 24 ヶ月の個体である。さらに、われわれはイスラエル、タブン (Tabun) 洞窟出土の成人女性ネアンデルタールの骨盤を復元した。これらの個体をもとに、ネアンデルタール人の出産における産道と新生児頭蓋サイズの関係、さらにネアンデルタール人の脳の成長パターンを推定し、これらを現代人、チンパンジーと比較することによりヒト特有のライフヒストリーの進化を考えた。

新生児ネアンデルタールの頭蓋復元より推定した脳サイズは、すでに現代人とほぼ同じであった。このことから、「大きな新生児の脳」はホモ・サピエンスとホモ・ネアンデルタレンシスの共通祖先段階ですでに獲得された特長であったと考えられる。このヒト的な特徴は進化的に古くから獲得されていたようだ。

復元された成人女性ネアンデルタールの骨盤は現代人女性骨盤よりも幅広であったが、ネアンデルタール新生児の頭蓋はさらに大きな顔面をもち、ネアンデルタール人、ホモ・サピエンス両種ともに新生児の頭は母親の産道にちょうど

フィットするサイズといえる。すなわち、ネアンデルタール人はホモ・サピエンスと同様の困難な出産を経験していたと予想される。おそらく母親の骨盤構造には二足歩行のための制約が課せられており、400 cc の脳サイズは進化上の上限であったのではないだろうか。

ネアンデルタール人の脳の成長パターンについては、絶対的な大きさ比較からネアンデルタール人は現代人よりも速く成長したといえる。一方、成人段階の大きさを基準とした相対比較においては、ネアンデルタール人と現代人の成長曲線はほぼ一致した。このことは生後、ネアンデルタール人の脳は現代人よりもより速く成長する一方で、その成長期間は現代人と違わなかったことを示す。すなわち「脳の成長期間」という生活史パラメータにおいてネアンデルタール人と現代人に差はなく、ネアンデルタール人の脳の速い成長は成長の早期停止を意味するものではない。今回明らかになったネアンデルタール人の脳の成長パターン「大きな脳を速く成長させる」には生後の成長期におけるエネルギーの集中投与が必要であり、母親による子供への大きな投資というコストとのバランスにより成り立っていると考えられる。現代人(ヒト)ではこの時期に子供の学習が行われることを考えると、ネアンデルタール人にも同様の学習行動がすでにあったのかもしれない。本研究はスイス、日本、ロシアの共同チームにより行われたもので、Marcia Ponce de León *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, **105**, 13764-68, 2008 に掲載された。

(2008 年 9 月 8 日プレスリリース)



ネアンデルタール幼児骨格の仮想復元。左：メツマイスカヤ新生児(生後1週目)；右：デデリエ1号幼児(19ヶ月)(提供 クリストフ・ツォリコファー、チューリッヒ大教授)。