

Studies on Development of ABA Receptor Antagonists

メタデータ	言語: en 出版者: Shizuoka University 公開日: 2015-04-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Takeuchi, Jun メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.14945/00008273

(課程博士・様式9)

審 査 要 旨

専攻 バイオサイエンス 学籍番号 55144030 学生氏名 竹内 純

論文題目 Studies on development of ABA receptor antagonists (ABA 受容体アンタゴニストの創出研究)

本論文において竹内氏は、アブシジン酸 (ABA) と受容体 PYL との共結晶構造に基づいて、合理的に ABA 受容体アンタゴニストを創出することに成功した。ABA は種子休眠や環境ストレス耐性誘導において重要な役割を担う植物ホルモンであることから、その農業利用が期待されている。ABA の作用機構に関する研究は主にモデル植物の様々な遺伝的変異株を用いて行われており、シロイヌナズナにおいてはその概要が明らかになっている。一方で、分子生物学的手法や遺伝学的手法の適用が困難な多くの植物種や農作物については、ABA 生理作用を分子レベルで理解するための研究が遅れている。本論文で創出した受容体アンタゴニストは、シロイヌナズナだけではなくレタスやダイコンに対しても ABA 生理作用を抑制したことから、非モデル植物の ABA シグナル伝達機構の解明においても有用な化学ツールとなることが期待される。竹内氏の具体的な業績を以下に記す。

ABA 受容体 PYL は ABA との結合によって立体配座が変化し、タンパク質脱リン酸化酵素 (PP2C) と結合してその酵素活性を阻害することで以降のシグナル伝達を活性化する。竹内氏は、ABA と同様に PYL に高い親和性を有しながら PYL-PP2C 間相互作用を阻害する分子、PYL アンタゴニストを PYL-ABA 複合体結晶構造と ABA 構造活性相関の知見に基づいて設計・合成した。PYL-ABA 複合体には ABA の 3'-CH 方向に小さなトンネルが存在し、PP2C との結合表面へと通じている。そこで、トンネルを通過して PYL の外側にアルキル鎖が突出する分子は PYL-PP2C 間相互作用を妨害して PYL アンタゴニストとして機能する可能性が高いと考え、ABA の 3'位に硫黄を介して直鎖アルキルを導入した AS_n (n はアルキル鎖の炭素数) を合成した。シロイヌナズナやレタスの種子発芽、ダイコンの乾燥耐性誘導、ABA 応答性遺伝子発現および PYL-ABA による PP2C 活性阻害に対する AS_n の効果を検証し、 $n < 4$ でアゴニスト、 $n > 4$ でアンタゴニストとして機能すること確認した。さらに PYL- AS_6 結合時の熱力学的解析と PYR1- AS_6 複合体の結晶構造解析から、 AS_6 は ABA と同じ強さおよび様式で PYL に結合するが、トンネルから突出したヘキシル鎖が PYL-PP2C 間相互作用を妨害することで PYL アンタゴニストとして機能することを明らかにした。

以上により、本論文は博士 (農学) の学位を授与するに十分な内容を有するものと認める。