

新規アグロケミカルシーズの創生 ～ミトコンドリア膜輸送体を標的とする新規化合物の探索～

京都大学農学研究科 応用生命科学専攻

三芳 秀人 (みよし ひでと)

はじめに

安全性に優れた合成農薬は、現代農業に欠くことのできない重要な農業資材の一つであり、総合的病害虫管理 (IPM) の中に適切に位置づけられなくてはならない。農業科学の周辺領域に長くかかわっている筆者は、常々思うことがある。それは、海外の巨大化学メーカーとの厳しい開発競争の中、日本の農薬メーカーはその規模が格段に小さいにもかかわらず、新薬開発においては大健闘していると言えるのではないかと、ということである。ただし、将来的にも新薬開発をリードできる保証はない。日本の農薬産業界が世界でその開発技術力の優位性を確保しようとするとき、大きな弱点とでも言えることは、新しい標的分子 (作用部位) の探索を独自に継続して行う体力がないことだと筆者は考えている。薬剤耐性という問題に柔軟に対応するというもう一つの大事な課題を考慮しても、多様な標的分子を開拓しておくことは極めて重要であろう。しかし実際には、このことが容易にできるものではないことは周知の事実である。

このような背景を踏まえると、新しい標的分子の探索研究という“労多くして功少ない”作業を、大学や公的研究機関の研究者が公的研究資金を得て代替することがあってもいいのではないかと。このような問題意識から、筆者を代表とする共同研究グループは、24年度生物系特定産業技術研究支援センターのイノベーション創出基礎的研究推進事業に応募し、幸いにも採択された (研究期間5年間)。このプロジェクト研究の課題名は「ミトコンドリア蛋白の構造種差に基づくアグロケミカルシーズ創生」であるが、少々長いため本稿では「ミトコンド

リア膜輸送体」プロジェクトと呼ぶことにする。

このプロジェクトでは、標的分子の探索範囲を、ミトコンドリア内膜を介して種々の物質輸送を担っている膜輸送体に特化した。そのうえで、膜輸送体に作用し、新規農薬開発のシーズとなり得る化合物を併せて発掘することを目的としている。ミトコンドリア膜輸送体を標的とする農薬は、これまでに知られていない。

(なお、生研センターイノベーション創出基礎的研究推進事業は、平成26年度から農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業に移管された。)

I ミトコンドリア内膜の基質輸送タンパク質

ミトコンドリア内膜を介してイオンや物質を輸送する輸送体タンパク質は、ミトコンドリアのエネルギー代謝に必須の膜タンパク質であり、mitochondrial family of solute carrier proteins に属する。“生物界共通のエネルギー通貨”とも呼ばれる ATP の生合成に関与する ADP/ATP 輸送体やリン酸輸送体等がよく知られている。研究が比較的進んでいる出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の場合、ゲノム情報に基づけば約30種類が存在すると予想されるが、実験的に輸送体活性が確認されているのは約20種類である (KUNJI and ROBINSON, 2006)。ミトコンドリア膜輸送体の研究は意外に進んでおらず、カルシウム輸送体の同定は2011年 (De STEFANI et al., 2011; BAUGHMAN et al., 2011)、生化学の教科書によく出てくるピルビン酸輸送体の同定は2012年のことである (HERZIG et al., 2012; BRICKER et al., 2012)。

ミトコンドリア膜輸送体は1個のペプチド鎖からなり、タンパク質のサイズから言えば、呼吸鎖電子伝達酵素のように大きな膜タンパク質複合体ではないが、構造生物学的な情報は非常に限られているのが現状である。これまでのところ、X線結晶構造が解かれているミトコンドリア膜輸送体は、ADP/ATP 輸送体 (PEBAY-PEYROULA et al., 2003) とカルシウム輸送体 (OXENOID et al., 2016)

Creation of New Agrochemical Seeds: Search for New Compounds Targeting Mitochondrial Solute Carrier Proteins. By Hideto MIYOSHI

(キーワード: ミトコンドリア膜輸送体, 農薬, 選択毒性, 呼吸鎖阻害剤)