

植物ケミカルバイオロジーと植物防疫の将来

東京大学大学院農学生命科学研究科

浅見 忠男 (あさみ ただお)

はじめに

まず最初にケミカルバイオロジー (Chemical Biology) について説明したい。日本語にすると化学生物学となり、高校でも学習する化学と生物学をくっつけたような学問なのだろうと想像できるが、おおまかにいえばその通りである。ケミカルバイオロジーの誕生は、生物学分野における分子生物学の発展に従って研究者が自由自在に遺伝子やタンパク質を扱うことができるようになったこと、そして化学分野における自在な化学合成法や精密分析法が発展したことにより可能となった。一般には○と△△二つの言葉を合わせて○○△△という造語をした場合、△△のほうに重点が置かれていることが多いように思う。科学分野においては一般にこの意味で使われる。例えば物理化学といえば物理的手法を用いて化学物質を研究する学問分野であり、化学に属する。余談になるが、例えばカレーライスとライスカレーの違いについてはこの例に当てはまらないようである。日本を代表する食品メーカーのエスビーによると、カレーライスは「御飯とは別の容器にカレーが入って出てくるややハイカラなイメージのするもの」、ライスカレーは「御飯の上にカレーがかけてあり、それこそソースやしょう油をふって食べる大衆的な雰囲気のもの」だという。

さて話が脱線したが、ケミカルバイオロジー (化学生物学) も同様で、「化学的観点から生命現象を解明する学問分野」であり、生命現象の解明を目的としていることから生物学の範疇と考えられている。しかしながら、化学生物学で得られた知見や化学物質を利用することで人間生活を豊かにすることもできるため、最近では例えば医薬や農薬の開発までをケミカルバイオロジー (化学生物学) に含めて使われるようになってきている。

I 日本におけるケミカルバイオロジーの系譜

日本では昔から生物現象が現れてくる理由を化学物質

に求める学問分野が盛んであり、例えばダシ昆布中のうま味成分であるグルタミン酸の発見やイネ馬鹿鹿苗病の原因物質であるジベレリンを成果例として挙げることができる。このような生物現象を説明するためだけでなく、生物現象を制御するために化合物を利用する方法は日本のお家芸であった。しかしながらこのケミカルバイオロジーという言葉を作り概念を広めたのは日本人ではなく、ハーバード大学のスチュアート・シュライバー博士らである。彼のグループでは生体高分子と特異的に相互作用する低分子化合物を発見もしくは創製し、続いてそれら化合物を用いて生体高分子の機能を解明することが可能であることを提示した。彼らはまた、ある表現型を示す変異と同じ表現型を誘起する化学物質は、その機能制御の対象については遺伝子とタンパク質の違いはあるものの、表現型という観点からは同質の働きを担っているということも提唱している。この場合、簡単にいえば化合物の標的タンパク質をコードしている遺伝子に変異が存在することにより同じ形態が誘起されると考えてい

いだらう。

ケミカルバイオロジーの基盤となっている活性化化合物とタンパク質の特異的相互作用という概念は、世界で初めて合成医薬 (梅毒治療薬サルバルサン) を実用化したドイツ人のパウル・エールリッヒ博士により「魔法の弾丸」という言葉で提唱された。射手の思い通りに、意図した標的に当たる弾丸という意味から、副作用なしに病原体のみに薬効が及ぶ特効薬をこのように呼称し、その後は化学療法概念として医学、薬学等の分野でこの意味が広く定着していった。作物や人間には薬害を示さずに、害虫、病原菌、雑草を退治する農薬も魔法の弾丸である。

このように活性化化合物には多くの場合その標的となる生体高分子が存在し、活性化化合物を処理した生物体は変異体と同様に考えることが可能である。変異体は生物研究に取って非常に重要な存在であるが、活性化化合物も同

様に研究にとって重要であることが認知され広く探索・利用されるようになってきており、ますますケミカルバイオロジーの裾野は広がり、頂点も高くなってきている。変異体との比較で活性化合物が有する一般的な利点としては、

- ①化合物を処理するだけで簡単に使える。
- ②多くの場合、遺伝子の重複性を克服できるが、特異的な化合物も創製可能である。
- ③多種類の生物体の任意の時期に標的タンパク質の機能を制御できる。
- ④化合物濃度を変化させることで任意の強度で標的タンパク質の機能を制御できる。
- ⑤変異体と同等の形質を誘導することが可能であり、その形態を抑圧するような多重変異体のスクリーニングも容易である。
- ⑥医農薬になる可能性がある。

という点を挙げることができる。また上記の点以外にも、活性化合物を蛍光標識することで標的の挙動を知り得ることも付け加えておく。そのため、化合物の探索と発見に続いて多くの学問的基礎的成果が期待できることから、ケミカルバイオロジー分野が広まってきているのである。これは植物研究においても同様である。

II 活性化合物としての農薬、化合物ライブラリーの活用へ

以上、最近学問領域としてよく目にするようになったケミカルバイオロジーという言葉の説明とともにそこで使われる活性化合物の特徴について述べたが、農薬も活性化合物であり、生物学研究者達も、ケミカルバイオロジー研究の一環で得られる活性化合物を医農薬のリード化合物として利用し、あわよくば実用化を目指すことの重要性に気がつくようになった。そのためケミカルバイオロジー的手法を取り入れる研究者も増えてきた。この理由として、上記ケミカルバイオロジーの有用性が喧伝されるようになってきたことと併せて、活性化合物の探索・応用が化学物質を扱いは慣れていない研究者にとっても化合物ライブラリーを利用することで容易になってきたことも大きな理由の一つである。化合物ライブラリーは、登録されかつ利用可能な多数の化合物の集合体であり、例えば医農薬会社が製品開発のために合成し蓄積してきた多数の化合物が該当する。現在は化合物ライブラリーを一気に容易に調整する合成法も開発され、試薬会社からもライブラリーとして購入可能である。また大学や公的研究機関でも特徴ある化合物ライブラリーを供給する体制が整い、興味ある研究者が使えるようになって

いる。このような化合物ライブラリーが利用できる前は、生物学者が自ら化学合成を行って多数の化合物中に目的とする活性化合物を見つけることには大きな困難が存在したが、現在では20年前と比較すると、数多くの論文で活性化合物が報告されるようになってきている。

化合物ライブラリーからの具体的な活性化合物の探索過程を図-1に示す。基本的には農薬のスクリーニングと大きな違いはない。ただ農薬の場合は、まずポット試験でのスクリーニングとなるが、研究者レベルでの活性化合物のスクリーニングは多数の穴が空いたプレートに添加した化合物を対象にするために、スペースと時間が大きく節約できる点が異なる。図-1に示した例では、モデル植物であるシロイヌナズナ個体を用いたスクリーニングの例を示しているが、実際には工夫して蛍光の消長を追跡できるように作成したインビトロの試験系や単細胞系を用いることが多い。ただしインビトロ系で活性があっても個体レベルになると浸透性や安定性等の問題で活性が観察されない化合物が多数あるので、個体への変化を指標にした試験ではそれらの問題をいきなり排除できる点が利点である。図-1の場合、各区分の穴には構造の異なる化合物が所定の濃度で添加されている。そこにシロイヌナズナの種子を播種し適温に置く。発芽した後、各区分で生育するシロイヌナズナの形態を観察し、無処理の形態から目的の形態を示すように変化した区分を探す。除草剤の場合であったら枯死しているか著しく生育が阻害されている個体を見いだすことで、その区分に添加されている化合物がその形態変化の原因となっていることをその後の実験で確認できる。確認後は合成展開後にポット試験を行うことで、試験化合物の除草剤としての可能性を追跡することができる。

また図-2には、化合物を用いた新しい変異体の探索を図に示した。図-1で見いだした化合物を含む培地で生育させた植物は異常な形態を示す。しかしながら何らかの変異によりこの化合物に抵抗性を示し、野生型に近い形態を示す植物体を見つけることができるはずである。続いてこの変異体の原因遺伝子を明らかにすることで新しい遺伝子機能を明らかにできるであろう。例えばこの化合物の標的部位が内在性活性化合物Aの生合成酵素であったなら、その酵素の変異により化合物のみが結合できずに基質は結合できるような変異が起きているかもしれない。または活性化合物Aの情報伝達系遺伝子の変異により、情報伝達が昂進した状態になっていることで抵抗性を示している可能性もある。このような遺伝子を利用することで、食糧生産性を高めた作物の作出も可能であろう。

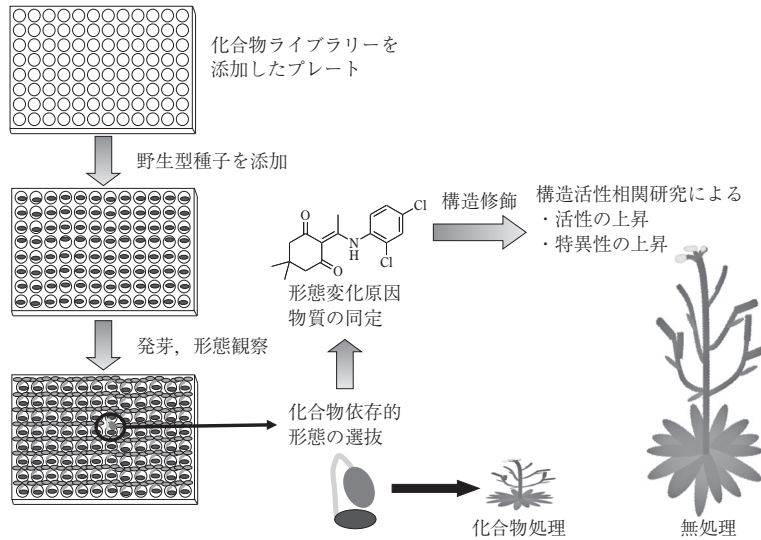


図-1 化合物ライブラリーを用いた植物生理活性物質のスクリーニングとその後の展開

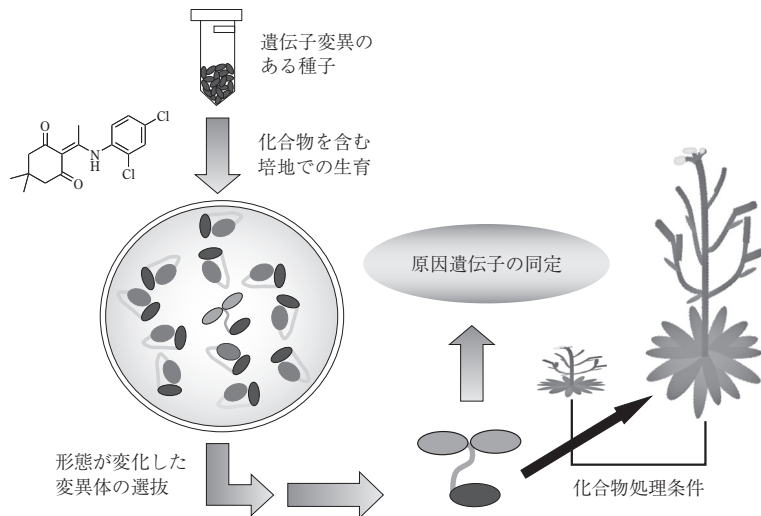


図-2 化合物ライブラリーから見いだした活性化合物を利用した変異体の探索

このように化合物ライブラリーを用いたスクリーニングは、研究室レベルでも実行可能な点が利点であるが、実際には大学や公的研究機関では既存農薬の標的部位に効果を示す化合物のスクリーニングの例は少ない。多くの場合は、各研究者が研究対象として扱ってきた興味ある生物系を試験系に応用し、その系で活性を示す化合物を探索し報告する例が多い。活発に行われている例としては、植物の病害抵抗性を高める化合物、いわゆるプラントアクティベーターの探索であろう。論文でも学会でも各研究者が工夫を凝らした試験系を持ったスクリーニングの結果としていくつかの化合物を報告しており、企

業の方々の興味も高いようである。このような研究例を見て、化合物ライブラリーを用いた植物ケミカルバイオロジーを組織的に推進することで、新しい活性化合物の発見とその後の農薬への開発が活性化するのではと考えている。そのためには多くの研究者の情報提供と農薬開発への理解が必要である。しかしそのための理解は遅れている状況である。

III 農薬開発を取り巻く状況

科学的な研究成果がたびたび新聞紙上にわかりやすく解説されて掲載されるが、多くの場合記事の最後に研究

成果の社会への還元の可能性についての説明がある。生物分野の記事の場合、その研究対象が医療に関連する新しい技術開発の場合や遺伝子やタンパク質の機能を解明したような成果の場合、「病気の治療法の開発やその因子を標的とする医薬の開発につながるであろう」という形で終わるのがよく見受けられるパターンである。ところが研究対象が農業となると、医学分野と同様に新しい遺伝子やタンパク質の機能を解明したような成果の場合でも、発表研究機関のプレスリリースでは「この遺伝子を育種に利用することで収量性や品質の安定性が向上した品種の開発が期待されます。」との言い方が主流になり、農業開発まで言及している発表はまれである。もちろん対象とする遺伝子が、重要な病気の原因であるか否か、そしてそのような原因遺伝子を取り除くことが可能かどうか、という違いも大きい。作物の場合はそのような欠点のある遺伝子を有する品種を排除すればよいが、人間の場合にはそうはいかないので医薬に頼る部分が大きくなるのであろう。また病気となると他人事ではなく自分自身にも大きくかかわってくるので自然と人々の関心も大きくなるが故に、このような発表記事になると容易に想像できる。

昨今、内閣府、農水省、文科省、経産省所属の植物研究の企画に携わっている方々から、今後の植物科学に期待すること、そして各省庁が進める今後の植物研究についての説明について伺う機会があったが、農業技術としての組換え体や育種に期待するとの内容が中心となっており、農業には言及されていない。農業は組換え体の場合とは異なり日本国内における使用についてもコンセンサスと法律がともに定まっているだけでなく、世界の市場規模が7兆円といわれ今後も市場の拡大が見込まれている。さらに、国内市場が約3,000億円前後で停滞している中で、各企業の努力により農業の輸出は年々実績を伸ばしている。医学薬学研究はそもそも実学研究であるが、研究の出口としての創薬が常に意識されている。一方同じ実学である農学の場合には創薬はおきざりにされたままである。そこで農学を研究されている研究者にも植物ケミカルバイオロジーを意識した活性化合物の探索を目指していただきたいと考えている。最近では化合物ライブラリーの充実により合成化学的な設備がなくても人工的な活性化合物を見いだすことは可能になっているので、物質研究への敷居は大いに低くなっている。実際に変異体探索を行っている研究者は除草剤の標的となる致死にいたる変異体を数多く見いだしているのではないだろうか。このような成果を科学論文として世に出すのは難しくても、その研究で得られた遺伝子情報はあ

らずである。化合物ライブラリーを利用することでこのような機能変化により致死状態となる遺伝子産物を標的とする活性化合物の探索が可能になり、農業のリード化合物としても役立つはずである。しかしこれだけでは不十分である。

おわりに～新たな研究コンセプト “次世代型農業テクノロジー”に向けて

現在、地球規模での問題解決のために分野を超えた新しいテクノロジーの開発が求められている。植物の能力を高めるバイオテクノロジーと化学物質の組合せは有力な選択肢の一つである。例えば非選択性除草剤と除草剤に抵抗性を示す遺伝子組み換え作物作出技術の組合せは20世紀の革新技術として食糧安定供給に貢献し、その後の植物基礎研究水準の向上・強化にも大きく寄与した。特に日本における遺伝子機能の解析と利用に関する基礎研究は世界的研究成果が相次ぎ今後の発展が期待できる分野である。しかし、除草剤耐性作物の成功は除草剤の効果の拡大に過ぎない側面もあるうえに、遺伝子機能の基礎研究成果を実用化する際の問題点(死の谷)の存在も顕在化したため、応用を目指した植物研究には閉塞感が漂っている。このような経緯を見てきたことで、今後は植物応用研究の閉塞感を打破できる植物研究の成果を積極的に活用できる活性化合物の創製とそれらの新しい実践的活用法を提示する化学を用いた次世代型植物バイオテクノロジー研究への飛躍が必要であると考えている。日本における農業を中心とする植物保護を目的とした活性化合物の創製や天然物化学分野の研究は非常にレベルが高い。しかし、世界の大企業群や国家レベルで植物保護研究に力を注ぐ中国と比較すると、絶対的な規模・体力・総合力(生物学的知見・化学的知見の統合)で劣っている状況であり、長期的展望が描きにくい。このような状況から、汎用的既存コンセプトである活性化合物の①生物学への応用(ケミカルバイオロジー)、②農業や植物生長調節剤への応用(既存の農業研究)を堅持し続けるだけでは、今後の世界的規模での大学などによる基礎研究や企業との連携による実用化研究における激しい競争に打ち勝ち、食料・エネルギー・環境問題の克服に有用な研究成果を出し続けることは難しいと考えている。

そこで植物成長の促進的制御や、非生物的ストレス(乾燥、塩、高温、低温)や生物的ストレス(雑草、害虫、病害)からの植物保護のために、基礎的研究の充実とその成果を積極的に活用する「バイオテクノロジーと活性化合物化学の発展、そしてそれらを組合せた新しい実践

的活用法を提示する次世代型農業テクノロジー」を新コンセプト農業技術として確立することを提唱したい。この目的達成のためには、生物学的ストレス要因となる生物や植物のゲノム科学の推進、遺伝子資源（ノックアウト体や過剰発現体のライン）整備の推進と化合物創製基盤の推進を複合的に行う必要があるであろう。これら基盤整備を背景として、各研究者が整備・報告してきた作物

生産に有望な変異体や組換え体の情報や個体を広く公開できる体制と同時に、活性化化合物についても広く公開・供給できる体制を構築し、新しい生体内イベントを標的とする農薬の創製と合わせ、互いに相補的な「変異体と活性化化合物」の有望な組合せについて検討できるのではないだろうか。

ひと目でわかる 果樹の病害虫 —第三巻(改訂第二版)—



B5判 277頁, 本体 7,800円+税, 送料実費

本書では、リンゴ、マルメロ、カリン、モモ、スモモ、アンズ、プルーン、ウメ、オウトウ、ブルベリー、ラズベリー、ハスカップを対象樹種とし、これらに発生する多くの病害虫を紹介しています。病害では発病部位や様相、病原菌やその顕微鏡写真を、害虫では卵から成虫までの各発育ステージと被害写真を掲載しました。発生生態や防除法について全国の研究者が簡潔に解説し、写真と解説により病害虫の防除と診断を容易にした図鑑です。今回の改訂では新たにラズベリーの病害虫を加えるとともに、既掲載樹種に11種類の病害解説を追加し、掲載樹種のほぼ全ての病害虫を網羅する内容となっています。

一般社団法人 日本植物防疫協会 支援事業部
TEL 03-5980-2183 FAX 03-5980-6753
<http://www.jppe.or.jp/> e-mail: order@jppe.or.jp