

2021年 6月 10日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

繰り返す猛暑に植物が適応する仕組みを発見 細胞保護の遺伝子を働かせる機構を発動して維持し、次の高温に備える 高温耐性の予測と操作による気候変動下の食糧の安定供給に期待

【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（学長：塩崎一裕）先端科学技術研究科バイオサイエンス領域の山口暢俊助教・伊藤寿朗教授、東京大学の角谷徹仁教授、龍谷大学の永野惇准教授、九州大学の佐竹暁子教授らの共同研究グループは、植物が繰り返しやって来る高温の刺激に適応した上で、あらかじめ次の高温刺激に備えておくという巧妙な生体防御の仕組みを世界に先駆けて明らかにしました。さらに、その仕組みの起動を予測し、有効に操作することにも成功しました。この成果により、植物が高温の環境に耐える能力を人為的に調節できるようになれば、激しい気候変動の中でも育つ植物が作れ、食糧の安定な供給が期待できます。

植物は温度や光など気候や環境の変化にあわせて、自身の機能をうまく調節して適応できることは知られています。移動できない植物にとって、周囲の環境の変動に素早く対処できた方が生き残るための有利な戦略になるからです。ただ、植物細胞の核内にある DNA 分子の長い鎖状の塩基配列の順番により記された遺伝情報は、容易に書き換わらないため、環境対応に必要な遺伝情報の部分だけを選択的に優先して使う仕組みが、臨機応変な植物の環境応答に極めて重要であると考えられます。これまでに、高温にさらされると、細胞を保護する熱ショックタンパク質の生成量が上昇することはわかっていましたが、「気温が下がった後でも、しばらくの間は高温に適応した状態が維持されるのはどのような仕組みか？」という疑問が残されていました。

山口助教・伊藤教授らの共同研究グループは、モデル植物のシロイヌナズナを使って実験を重ねた結果、DNA を巻き取っているヒストンというタンパク質にメチル基が結合（メチル化）することで、熱ショックタンパク質の遺伝子の発現を抑制しており、高温になるとメチル化が除去されて、その遺伝子が活性化されるという生体防御の機構が働きはじめ、さらに気温が下がった後もその状態がしばらくの間、維持されることを突き止めました。熱ショックタンパク質の遺伝子の発現が抑制されないままなので、連日のように訪れる高温の刺激に速やかに応答できることも明らかにしました。

さらに日本各地の温度条件に応答した遺伝子の発現の状態を数理的なシミュレーション（模擬実験）で予測し、人工的に操作して高温耐性を付与することにも成功しました。植物の生き残り戦略を知るとともに、植物に対する気候変動の影響を軽減するための対策を講じていくうえでも非常に重要な成果で、2021年6月9日付け「*Nature Communications*（ネイチャーコミュニケーションズ）」（オンラインジャーナル）に掲載されました。

【ご連絡事項】

(1)本件につきましては、奈良先端科学技術大学院大学から奈良県文化教育記者クラブをメインとし、学研都市記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブへ同時にご連絡しております。

(2)取材希望がございましたら、恐れ入りますが下記までご連絡願います。

(3)プレスリリースに関する問い合わせ先

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイサイエンス領域
花発生分子遺伝学研究室

助教 山口 暢俊・教授 伊藤 寿朗

TEL : 0743-72-5501・5500 携帯番号 : 090-6559-0120 FAX : 0743-72-5502

E-mail : nobuy@bs.naist.jp itot@bs.naist.jp

【背景】

植物は繰り返しやってくる高温の刺激に適応しながら生存しています。特に高温にさらされた際に細胞を守る重要な役割を果たしているのが、熱ショックタンパク質です。この熱ショックタンパク質の遺伝情報をコードする遺伝子の発現は高温の刺激をうけた後に活性化し、上昇します。そして、立体的に複雑な高次構造が破壊されたタンパク質の修復やタンパク質の変性を抑制することによって、細胞を保護し、正常な機能に戻していきます。

ところが、高温の刺激がなくなった場合でも、しばらくの間は熱ショックタンパク質の発現が速やかに起こるように植物は適応した状態を維持しています。生命の営みの設計図である DNA の塩基配列は、高温にさらされても変わらないことから、植物の適応能力が保持されるためには、塩基配列の変化を伴わずに、特定の遺伝子の発現を制御して使い分けるメカニズムを指す「エピジェネティクス」という概念が重要であると考えられます。これまで、エピジェネティクスには、DNA そのもののメチル化や DNA を巻き取るタンパク質であるヒストンのメチル化など、様々な部位にメチル基などの分子が結合する化学修飾という反応が遺伝子の使い分けに関わることがわかっています。しかし、「どのような化学修飾が、高温刺激の備えとして重要なのか？」という詳しい仕組みについては未解明のままです。

【研究手法と成果】

まず私たちは、ヒストンのメチル化修飾に注目しました。DNA のメチル化よりも、ヒストンのメチル化修飾の方が、半減期（結合数が半分に減る時間）が短いので、高温に素早く対応して変化させやすいのではないかと考えたからです。

そこで、ヒストンを構成する主要なタンパク質の一つであるヒストン H3 のメチル化について調べました。このヒストン H3 タンパク質を構成する長い鎖のように連結したアミノ酸のうち、27 番目に位置するリジンが 3 つメチル基によってトリメチル化(H3K27me3)されると遺伝子の発現が強く抑制されることに着目し、実験を重ねました。

まず、H3K27me3 を取り除く役割の JUMONJI (JMJ) というタンパク質が作れない突然変異体を使って、高温の刺激に適応できるかどうかを調べました。その結果、野生型の植物に比べて、*jmj* 変異体は高温の刺激に対し非常に弱く、光合成に関わるクロロフィル（緑色素）の量と水分の含量が減少するために生存率が顕著に下がることがわかりました（図 1）。

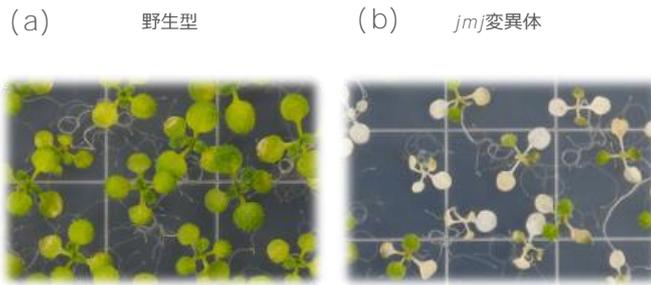


図1 繰り返される高温の刺激を与えた植物
 (a) 野生型は緑色のまま生存できる
 (b) H3K27me3 を除去できない *jmj* 変異体は白色になり死滅する

次いで、高温の刺激という条件の有無により、野生型と *jmj* 変異体それぞれで H3K27me3 がどのように変化するかをクロマチン免疫沈降法という免疫の反応を使う手法によって解析。東京大学の角谷教授らと連携し、この手法で得られた DNA の塩基配列を次世代シーケンサーという装置で大規模に並列解析することにより、H3K27me3 が含まれた遺伝子を網羅的に同定しました。その結果、高温の刺激を与えると、野生型では熱ショックタンパク質の設計図である *HEAT SHOCK PROTEIN 22* (*HSP22*) 遺伝子や *HSP17.6C* 遺伝子にある H3K27me3 の修飾は取り除かれ、抑制が解かれてこの2つの遺伝子が活性化する状態が、3日間は維持されていることがわかりました (図2)。

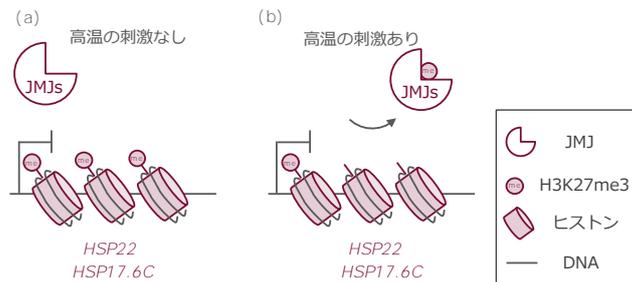


図2 繰り返される高温に応答したヒストン修飾の変化
 (a) 高温の刺激がない場合、H3K27me3 がついている
 (b) 高温の刺激がある場合、JMJ が H3K27me3 を除去した状態を維持する

一方で、*jmj* 変異体では、高温の刺激をあたえても、*HSP22* 遺伝子や *HSP17.6C* 遺伝子に含まれる H3K27me3 の修飾は全く取り除かれなかったことがわかりました。このことから、JMJ がこれら2つの遺伝子から H3K27me3 を除去した状態を維持することは、高温耐性に必要であることを裏付けました。また、九州大学の佐竹教授らと連携して、ヒストンの修飾状態を数理モデル化し、高温に応答した *HSP22* 遺伝子の発現の状態を予測したところ、野生型と比べて *jmj* 変異体ではその発現量が低くなることわかりました。

さらに、*jmj* 変異体では、高温の刺激に非常に弱くなっていたことから、JMJ の活性を高くすると高温に強い耐性できるかどうかを調べました。そこで、エストラジオールという植物には存在しないホルモンに反応して、JMJ の発現を誘導することができるように形質転換した植物を作出し、植物の高温の刺激に対する応答を観察しました。その結果、JMJ を誘導すると、誘導しない場合に比べて、高温の刺激に対し非常に強くなり、クロロフィルの量と水分の含量が減少を防ぐことができるために生存率が顕著に上がることがわかりました。さらにこの生存率の上昇は、H3K27me3 の減少が続くことによる *HSP22* や *HSP17.6C* 遺伝子の発現の増加が原因で

あることを突き止めました。

最後に、実際に自然界で起こっている高温条件でも、同様のメカニズムで高温に適応しているかどうかを調べるために、龍谷大学の永野准教授らが開発した小型培養器を用いて、日本各地の高温条件を実験室で再現することに成功しました。気温 30 度以上の日の 2 日後に再び 30 度以上の日が来るという高温条件でも野生型と比べて、*jmj* 変異体では、H3K27me3 を取り除いた状態を維持できず、*HSP22* 遺伝子などを活性化するのが遅れるために、生存率が下がることを明らかにしました。自然界で観察された高温の条件でも JMJ が生存に必要であることがわかり、*HSP22* などの遺伝子から H3K27me3 を除去した状態で維持することで適応をしている可能性が考えられます。

【波及効果】

本研究の成果により、高温の刺激がなくなった場合でも、しばらくの間は JMJ の働きにより H3K27me3 が除去されるために、細胞保護の役割をする熱ショックタンパク質の発現が速やかに起こるように適応していることがわかりました。JMJ の活性を人工的に薬剤（エストラジオール）で操作することにより高温に対する耐性を向上させるだけでなく、数理モデルによって高温耐性の状況も予測することを可能にしました。さらに、これらの知見は実験室という限られた条件で起こるものではなく、自然界でも実際に起こる現象である可能性が高いと考えられます。今回の研究は単に植物の生き残り戦略を知るだけでなく、植物に対する気候変動の影響を軽減するための対策を講じていくうえでも貢献すると期待されます。

【研究プロジェクトについて】

本成果は日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金 基盤研究 A、基盤研究 B、挑戦的研究(萌芽)、新学術領域研究「環境記憶統合」、JST さきがけ「フィールド植物制御」を受けて行いました。

【掲載論文】

タイトル：H3K27me3 demethylases alter *HSP22* and *HSP17.6C* expression in response to recurring heat in *Arabidopsis*

著者：Nobutoshi Yamaguchi^{1,2}, Satoshi Matsubara¹, Kaori Yoshimizu¹, Motohide Seki³, Kouta Hamada⁴, Mari Kamitani⁵, Yuko Kurita⁵, Yasuyuki Nomura⁵, Kota Nagashima¹, Soichi Inagaki^{2,6}, Takamasa Suzuki⁷, Eng-Seng Gan⁸, Taiko To⁶, Tetsuji Kakutani^{6,9,10}, Atsushi J. Nagano^{5,9}, Akiko Satake⁴, Toshiro Ito¹

所属： 1. 奈良先端科学技術大学院大学, 2. JST さきがけ 3. 九州大学 芸術工学研究院 4. 九州大学 理学研究院 5. 龍谷大学 農学部 6. 東京大学 理学系研究科 7. 中部大学 応用生物学部 8. シンガポール国立大学 9. CREST 10. 国立遺伝学研究所

掲載誌： *Nature Communications*

DOI： 10.1038/s41467-021-23766-w

【用語解説】

- シロイヌナズナ：遺伝子の解析を行うのに適したアブラナ科の 1 年草。
- DNA：細胞の核内で長い鎖状の 2 重らせん構造を形成し、生物の遺伝情報を保持している物質。

- DNA のメチル化：DNA 中の塩基の炭素原子にメチル基修飾が付加される化学反応。
- ヒストン：核内の DNA と結合して複合体を形成している塩基性タンパク質。
- ヒストンのメチル化修飾：ヒストンのコア領域に含まれない末端領域に付く化学的修飾。今回の研究ではメチル化のみに注目したが、アセチル化、リン酸化、モノユビキチン化など様々な翻訳後修飾を受ける。
- エピジェネティクス：DNA 塩基配列の変化を伴わない細胞分裂後も継承される遺伝子発現、あるいは細胞表現型の変化を研究する学問領域。おもに、ヒストンの修飾や DNA のメチル化に代表される。
- 熱ショックタンパク質：高温の刺激をうけた後に発現が上昇し、高次構造の破壊されたタンパク質の修復やタンパク質の変性を抑制することによって、細胞を保護するシャペロンといわれるタンパク質。
- H3K27me3：ヒストン H3 タンパク質の 27 番目のリジンがトリメチル化(H3K27me3)されること。遺伝子の発現が抑制されているところに多い。
- JMJ タンパク質：Jumonji-C ドメインを持つタンパク質。今回の実験では、H3K27me3 を除去する働きがある JMJ30、JMJ32、JMJ11、JMJ12 の機能について調べた。
- クロマチン免疫沈降法：抗体を用いて、ヒストンタンパク質にある修飾を検出する方法。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイサイエンス領域
 花発生分子遺伝学研究室
 助教 山口 暢俊・教授 伊藤 寿朗
 TEL：0743-72-5501・5500 携帯番号：090-6559-0120 FAX：0743-72-5502
 E-mail：nobuy@bs.naist.jp itot@bs.naist.jp
 研究室紹介ホームページ：<http://bsw3.naist.jp/courses/courses112.html>
 研究室ホームページ：<http://bsw3.naist.jp/ito/>

<本研究内容についてコメント出来る方>

東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻
 教授 角谷 徹仁
 TEL：03-5841-4454
 E-mail：tkak@bs.s.u-tokyo.ac.jp

<報道に関すること>

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 渉外企画係
 TEL：0743-72-5063 FAX：0743-72-5011 E-mail：s-kikaku@ad.naist.jp