

# ステロールの過剰集積を防ぐ植物の技を解明

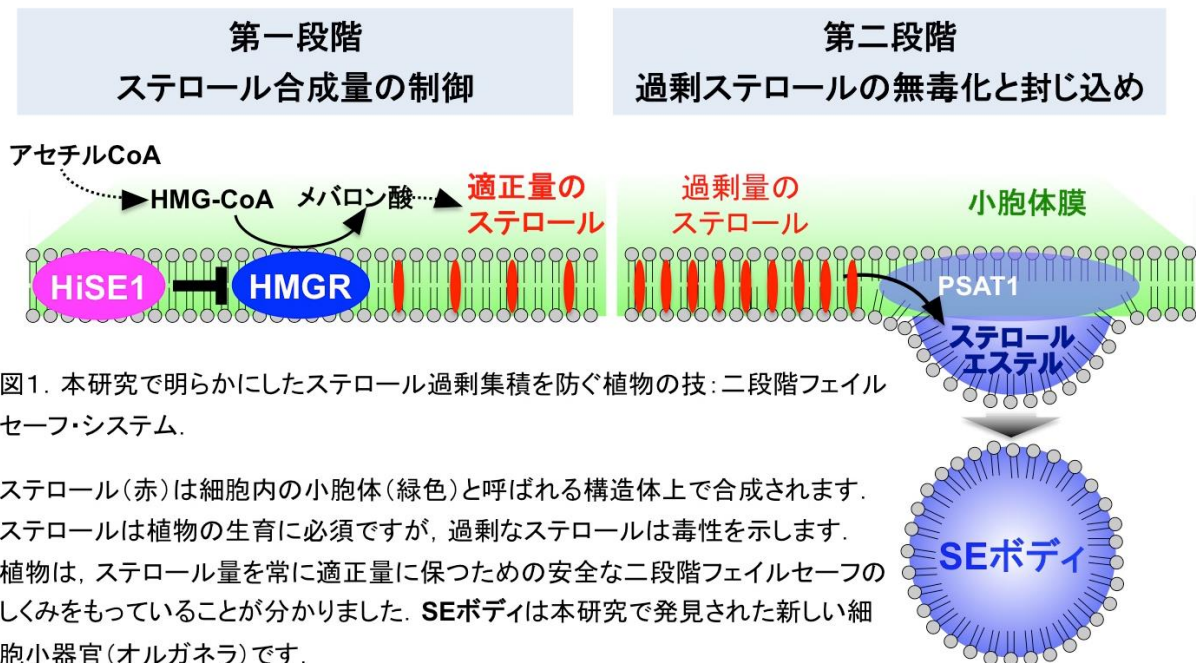
## —二段階フェイルセーフ・システム—

### 概要

京都大学大学院理学研究科 西村いくこ 教授（研究当時、現：京都大学名誉教授、甲南大学特別客員教授）と千葉大学 島田貴士 助教らの研究グループは、シロイヌナズナの葉にステロールエステル（Sterol Ester）を集積する細胞小器官（オルガネラ）を発見し、「SE ボディ」と命名しました。また、大量の SE ボディを発達させる変異体（*hise1* と命名）と変異の原因となる因子 HiSE1 の解析から、生育不全を招く「ステロール過剰集積」を防ぐ植物の精緻な技を明らかにしました。HiSE1 は、ステロール合成経路の鍵となる HMG-CoA 還元酵素の量を適正に調節することで、ステロールの生成量を抑制します。しかし、ステロール量が過剰になった場合は、ステロールを無毒なステロールエステルに変換して、SE ボディに集積・隔離します。植物は、この二段階のフェイルセーフ・システムにより、ステロール量の恒常性を安全に維持していることがわかりました。

本研究で明らかになった植物のステロール恒常性制御の技は、動物のステロール量の制御系分野の研究にも新たなブレークスルーをもたらす可能性があります。また、作物へ HiSE1 変異を導入することにより、ステロールエステルのみならず、同様の経路で合成される天然ゴムやグリチルリチンなどの様々な有用二次代謝産物の増産へも期待が広がります。

本成果は、2019年11月12日に国際学術誌「Nature Plants」にオンライン掲載されました。また、同時に本誌の News & Views としても紹介されました。



## 1. 背景

コレステロールの過剰摂取は、私たちの健康に害をもたらしますが、植物の場合も、ステロールの過剰な集積は生育異常を招きます。その一方で、植物にとってステロールは生育に必要なステロイドホルモンの生成に必須な物質でもあります。従って、植物はステロール量を常に適正なレベルに保っていると考えられます。しかし、そのしくみは長く謎のままでした。

## 2. 研究手法・成果

種子の貯蔵脂質（ダイズ油、なたね油、ゴマ油など）は私たちの栄養源の一つで、細胞内では、オイルボディと呼ばれる細胞小器官に集積しています。オイルボディは、通常、種子に多数存在しますが、葉にはほとんど存在しません。

私たちは、モデル植物・シロイヌナズナの葉の細胞内に多数のオイルボディを形成する変異体を単離しました。このオイルボディは、ステロールエステル (Sterol Ester) を集積していたことから、このオイルボディを SE ボディと命名し、この変異体を *high sterol ester 1 (hise1)* と命名しました。既知のオイルボディと構成成分が異なることから、SE ボディは新規の細胞小器官と位置付けられます (図2)。

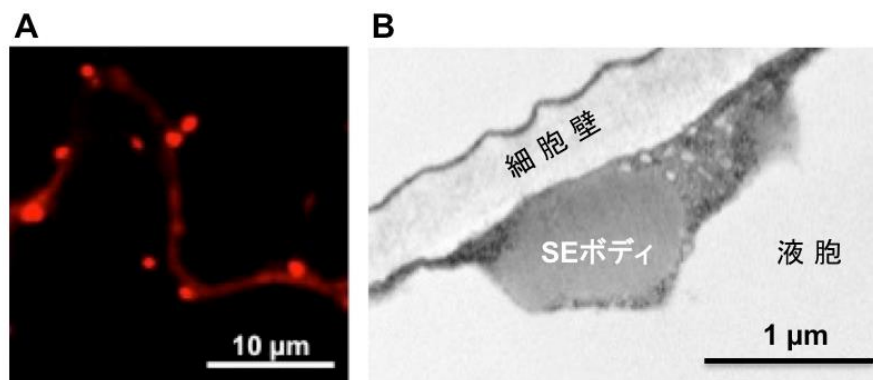


図2. シロイヌナズナ変異体*hise1*の葉の細胞内に新たなオルガネラ(細胞小器官)を発見し、ステロールエステル(Sterol Ester)を蓄積していることから、SEボディと命名した。  
A. 脂質染色試薬ニールレッドで染めたSEボディ. B. SEボディの電子顕微鏡像

*hise1* 変異体と野生型の葉を用いた比較定量プロテオミクス解析の結果、*hise1* 変異体の葉には、ステロール合成の上流経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素 (HMGR) が、野生型の 100 倍以上蓄積していました。また、*hise1* 変異体は野生型より遥かに高い HMGR 酵素活性をもっていました。これらの結果は、HiSE1 が、HMGR 量を負に制御することで、ステロールの過剰合成を抑制していることを示しています (図3)。

*hise1* 変異体は、高レベルの HMGR を有するにも関わらず、ステロール量は野生型と同程度で、植物の生育も正常でした。一方で、*hise1* 変異体は、野生型の 5 倍以上のステロールエステルを蓄積していました。*hise1* 変異体で、ステロールアシル転移酵素 (PSAT1) を欠損させると、ステロールエステルが合成できなくなり、ステロール量が増加しました。その結果、顕著な生育阻害が認められました。これらの結果は、*hise1* 変異体では、過剰合成されるステロールが無毒なステロールエステルに変換されて、SE ボディに集積することを示しています (図3)。

植物のステロール合成経路

ステロール過剰集積を防ぐ2つの機構

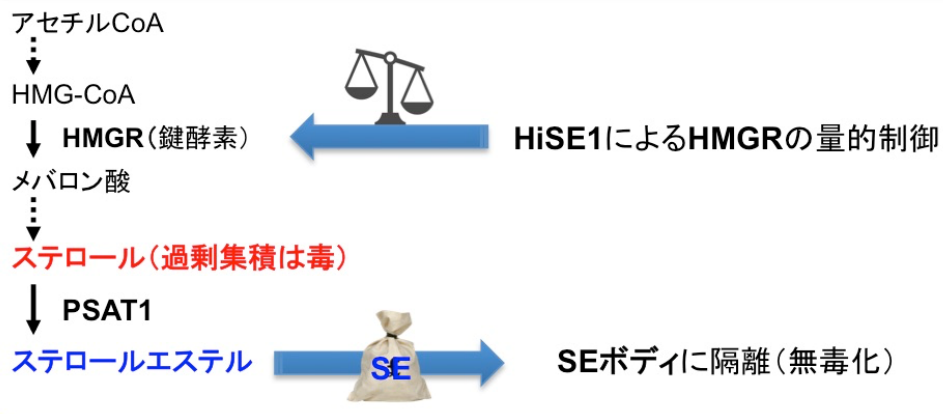


図3. 植物のステロール合成経路とステロール過剰集積を防ぐ2つの機構。

HiSE1はステロール合成経路の鍵酵素**HMGR**(HMG-CoA還元酵素)の量を制御する。過剰なステロールは**PSAT1**(ステロールアシル転移酵素)によりステロールエステルに変換されて、**SEボディ**に隔離される。

今回の研究成果から、ステロールの過剰集積を防ぐ二段階のフェイルセーフ・システムが明らかになりました。ステロールは細胞内に張り巡らされた小胞体ネットワークの膜で合成されます。同様に HiSE1 は小胞体に分布していました。一方、PSAT1 は小胞体の特定の部位に局在し、そこから SE ボディが形成されます。従って、このステロールの恒常性の維持機構は小胞体膜上で起こるイベントです。

第一段階では、HiSE1 がステロール合成の鍵酵素 HMGR レベルを負に調節します。ステロール量が過剰になった場合、第二段階が発動し、ステロールを無毒型（ステロールエステル）に変換して、SE ボディに隔離します。SE ボディは、過剰ステロール条件下で、小胞体膜から派生する新規のオルガネラといえます（図4）。

**第一段階:**

ステロールの合成は、**HMGR**が鍵を握っている。**HiSE1**は、この**HMGR**のレベルを調節することで、ステロールの合成量を制御している。

**第二段階:**

過剰なステロールは無毒型ステロールエステルに変換して、**SEボディ**に隔離する。

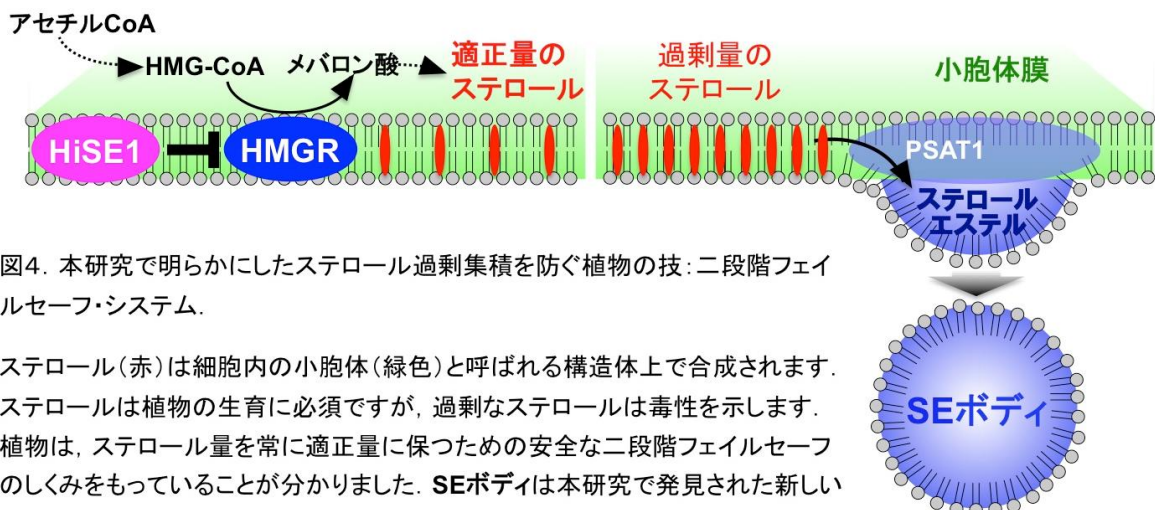


図4. 本研究で明らかにしたステロール過剰集積を防ぐ植物の技:二段階フェイルセーフ・システム。

ステロール(赤)は細胞内の小胞体(緑色)と呼ばれる構造体上で合成されます。ステロールは植物の生育に必須ですが、過剰なステロールは毒性を示します。植物は、ステロール量を常に適正量に保つための安全な二段階フェイルセーフのしくみをもっていることが分かりました。**SEボディ**は本研究で発見された新しい細胞小器官(オルガネラ)です。

### 3. 波及効果、今後の予定

今回明らかになった植物のステロール恒常性制御の技は、動物のステロール量の制御系分野の研究にも新たなブレークスルーをもたらす可能性があります。植物ステロールエステルは、腸内でのコレステロールの吸収を妨げる効果があるとされ特定保健用食品にも利用されています。*HiSE1* 遺伝子の欠損は、HMGR 合成経路を活性化する一方で、植物体そのものの生育には悪影響はでないという特徴があります。従って、作物への *HiSE1* 変異の導入により、ステロールエステルのみならず、同様の経路で合成される天然ゴムやグリチルリチンなどの様々な有用二次代謝産物の増産へも期待が広がります。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金（研究課題番号：15H05776）などの支援を受けて行われました。

#### <用語解説>

**シロイヌナズナ**（学名：*Arabidopsis thaliana*）：アブラナ科の一年生草本。栽植物科学分野のモデル生物として汎用されている。

**変異体（突然変異体）**：遺伝情報の変化により、異なる形質（性質や特徴）を示す生物。

**ステロールエステル**：ステロールと脂肪酸がエステル結合した物質。

**プロテオミクス解析**：試料（個体、細胞、細胞小器官）に含まれるタンパク質を網羅的に分析する手法。

**律速酵素**：一連の化学反応経路に関わる酵素群の中で、その経路の反応速度を決定する要因となる酵素。

**HMG-CoA 還元酵素（HMGR、3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase）**：ステロール合成の律速酵素で、HMG-CoA を還元しメバロン酸を生成する。メバロン酸経路は、イソプレネン（天然ゴムの成分）、テルペン類、カロテノイド、ステロールなど、様々な代謝産物合成に関わる。

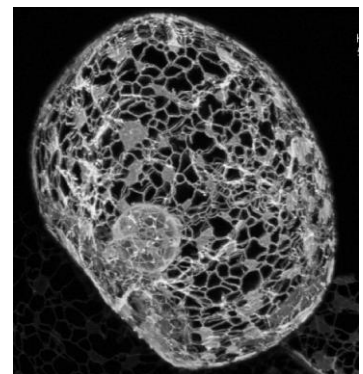
**ステロールアシル転移酵素（PSAT1、phospholipid sterol acyl transferase 1）**：リン脂質アシル基をステロールに転移し、ステロールエステルを生成する酵素。

**小胞体**：真核生物の細胞小器官（オルガネラ）のひとつで、ネットワーク様の構造体をもつ。タンパク質や脂質の合成など多様な働きを担う。

#### <研究者のコメント>

本研究に登場する小胞体は、美しいネットワークを細胞中に張り巡らしつつ（右図）、忙しく運動する構造体です。私たちは、これまでに PAC 小胞や ER ボディなどの小胞体由来の細胞小器官を発見し、植物の小胞体が、ドラえもののポケットのように、多様な細胞小器官を生み出すことを示してきました。SE ボディもその一つで、この役割を 10 年間追究した成果がこの論文となりました。

今回見出した『植物の技』は、動物のステロール研究にもインパクトを与えるとともに、植物の有用な二次代謝産物の増産にもつながるものと期待しています。



**<論文タイトルと著者>**

タイトル：HIGH STEROL ESTER 1 is a key factor in plant sterol homeostasis. (HiSE1 は植物のステロールの恒常性維持の鍵となる)

著者：島田貴士（千葉大学）、嶋田知生（京都大学）、岡咲洋三（三重大学）、東泰弘（理化学研究所）、斉藤和季（千葉大学、理化学研究所）、桑田啓子（名古屋大学）、小山香梨（お茶の水女子大学）、加藤美砂子（お茶の水女子大学）、上田晴子（甲南大学）、中野明彦（理化学研究所）、上田貴志（基礎生物学研究所）、高野義孝（京都大学）、西村いくこ（甲南大学）

\* 中心的役割を果たした研究者

筆頭著者 島田 貴士（千葉大学大学院 園芸学研究科）

責任著者 西村 いくこ（甲南大学 理工学部）

掲載誌：Nature Plants (Impact factor：植物科学分野最高13.3)

DOI：未定