

1 Copyright © 2019 公益社団法人 日本農芸化学会 <https://katosei.jsbba.or.jp/>

2 DOI number

3 <http://doi.org/10.1271/kagakutoseibutsu.57.728>

4

5 論文タイトル

6 (和) 植物における鉄の認識と鉄関連遺伝子の発現制御～鉄欠乏耐性・高ミネラル栄養イネの作出へ向けて～

7 (副) 植物は鉄不足をどう感じ取って応答するか

8 (英) Iron recognition and expressional regulation of iron-related genes in plants ~

9 toward production of iron deficiency-tolerant and high mineral nutrition rice ~

10 (副) How plants sense and respond to iron deficiency

11

12

13 著者名

14 (和) 小林高範

15 (英) Takanori Kobayashi

16

17 著者所属

18 石川県立大学 生物資源工学研究所

19

20 要旨

21 (和：100 字程度)

22 鉄の吸収・輸送に関わる遺伝子の発現は鉄欠乏条件で誘導される. 本稿では,
23 生物による鉄の吸収と認識, 植物の鉄センサー分子の候補, イネの鉄欠乏応答
24 制御, 鉄欠乏耐性・高ミネラル栄養イネの作出に関する知見を整理して紹介す
25 る.

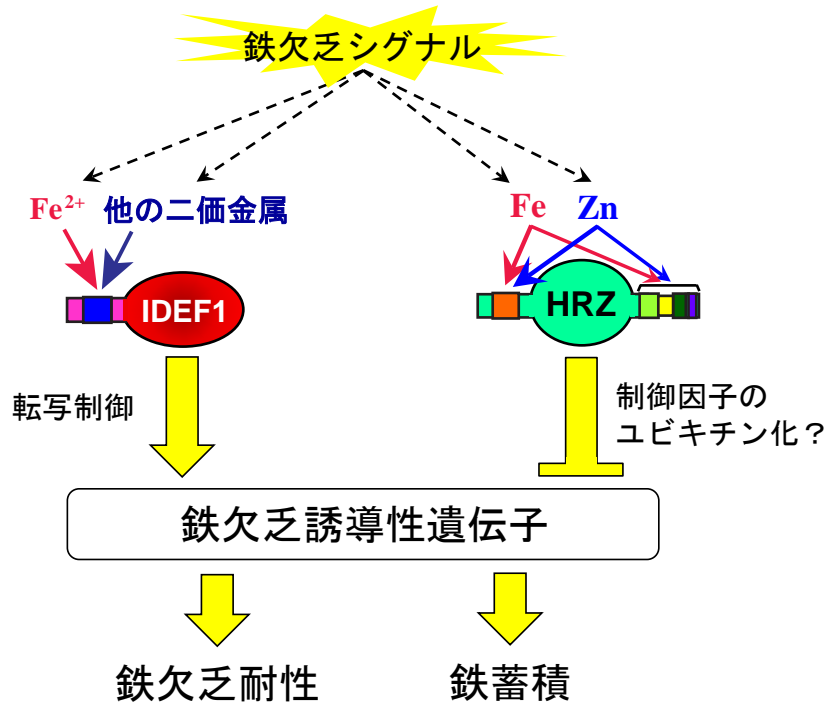
26

27 (英：30 語程度)

28 I introduce current knowledge on iron uptake and recognition by organisms, putative
29 iron sensors in plants, regulation of iron deficiency responses in rice, and production of
30 iron deficiency-tolerant and high mineral-containing rice.

31

32



図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」「」をご使用ください。

36 【本文】

37 序文 (300 字以内)

38 鉄は必須元素の一つであるが、過剰の鉄は毒性を示すため、鉄の吸収・輸送
39 に関わる遺伝子の発現は細胞内の鉄濃度に応じて厳密に制御されている。本稿
40 では、まずバクテリア、動物、真菌における鉄の吸収と認識について概説した
41 のち、これらの生物とは異なり正体が明らかにされていない植物の鉄センサー
42 分子の候補に関する知見を紹介する。次に、イネにおける鉄欠乏応答の遺伝子
43 発現制御ネットワークについて概説する。これらの知見を応用することにより、
44 鉄を吸収しにくい石灰質土壌においても良好に生育するイネ、種子に鉄や亜鉛
45 を多く含むイネが多数開発されているので、本稿の締めくくりとしてこれらの
46 応用例を整理して概説する。

47

48 生物による鉄の吸収と認識

49 鉄はほとんどの生物にとって必須の元素であり、ヘムや鉄硫黄クラスターを
50 形成して補欠分子族として、あるいは二価鉄イオン (Fe^{2+}) の形態で補因子と
51 してタンパク質と結合して機能している。鉄の必須な機能としては呼吸や光合
52 成における電子伝達系、酸化還元や DNA 合成など種々の酵素反応、動物にお
53 ける酸素運搬などが挙げられる^(1~3)。鉄不足は動物においては貧血に加えて認
54 知機能や免疫力の低下などの深刻な影響を及ぼし、植物ではクロロフィルの合
55 成不全による生育不良の原因となる^(1~4)。鉄は地球上に普遍的に存在する元素

図表の挿入位置を本文中に示してください。

文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。

句読点は「.」「,」「」をご使用ください。

56 であるが、ほとんどが酸化されて難溶態の三価鉄となっており、容易には吸収
57 できない。そこで生物は、大別して2種類の方法で鉄を積極的に吸収する^{(1~3,5,}
58 ⁶⁾。第1の方法は、還元酵素の発現または還元物質の分泌により三価鉄をより
59 溶けやすい二価鉄に還元し、 Fe^{2+} の形態で吸収する方法であり、酵母、動物の
60 腸管、イネ科以外の高等植物などで広く用いられている。第2の方法は、キレ
61 ート物質の合成と分泌により三価鉄を還元せずにキレート化、溶解して複合体
62 の状態で吸収するものであり、代表的なキレート物質としてバクテリアが合成
63 するシデロフォア類と、イネ科植物が合成するムギネ酸類（ファイトシデロフ
64 オア）が挙げられる。この他に、鉄を含むヘムなどの有機化合物を吸収する現
65 象の存在が知られている。動物の体内においてはトランスフェリンと呼ばれる
66 三価鉄結合タンパク質を介した鉄の輸送と細胞内吸収が行われている^(2,6)。

67 鉄は過剰に存在するとフリーラジカルを生成し、細胞毒性を示すため、細胞
68 内の鉄濃度は厳密に制御されている^(2,5)。すなわち、細胞内の鉄濃度が減少し
69 た時にのみ、上述したような鉄の取り込みに関わる遺伝子の発現が誘導される。
70 このような鉄欠乏応答の最上位には、細胞内の鉄濃度を感知する鉄センサーが
71 存在している（表1）⁽⁷⁾。

72 生物界の鉄センサー分子のうち、特に古くから知られているものが、バクテ
73 リアのFerric Uptake Regulation (Fur)^(8,9)と哺乳動物のIron Regulatory Protein
74 (IRP)^(10,11)である。Furは大腸菌(*Escherichia coli*)や枯草菌(*Bacillus subtilis*)
75 などのバクテリアで詳細に解析されている転写抑制因子であり、鉄十分条件で

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」「」をご使用ください。

76 は Fe^{2+} およびプロモーター上のシス配列 (Fur box) に結合し、鉄の吸収に関
77 与する遺伝子群の発現を抑制する。 Fe^{2+} と結合していない Fur はシス配列との
78 結合能が低下するため、鉄欠乏条件では Fur による抑制が解除されて鉄の取り
79 込みが促進される。 Fur には種々のホモログが存在し、ヘムと結合する亜種の
80 鉄センサーである Irr のほか、亜鉛やマンガンなど他の金属と結合して各金属に
81 特異的な欠乏応答を制御する Zur, Mur などが知られている⁽⁹⁾。

82 (このあたりに表 1 を挿入してください。)

83 哺乳動物の IRP1 は鉄欠乏条件で、mRNA 上のシス配列である Iron
84 Responsive Element (IRE) と呼ばれるステム-ループ構造に結合する。この結合
85 により、5'-UTR に IRE を持つ mRNA は翻訳が阻害される一方、3'-UTR に IRE
86 を持つ mRNA は分解から保護されて発現が促進される。鉄十分条件では IRP1
87 は鉄硫黄クラスターと結合することにより立体構造が変化し、クエン酸回路の
88 酵素の一つであるアユニターゼの活性を持つ代わりに IRE との結合能を失う。
89 これらの転写後制御 (IRP-IRE 系) は、哺乳類の鉄欠乏応答の根幹を成すシス
90 テムである^(10,11)。

91 IRP1 のホモログである IRP2 も鉄欠乏条件では IRP1 と同様の機能を持つが、
92 鉄十分条件では速やかに分解されることにより機能を失う。この鉄依存的な
93 IRP2 の分解に関わるユビキチンリガーゼ FBXL5 が 2009 年に報告された^(12,13)。
94 FBXL5 は、無脊椎動物の酸素運搬タンパク質ヘムエリスリン (Hemerythrin) と
95 相同性を持つヘムエリスリンドメインを介して鉄十分条件で鉄と結合すること

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」「」をご使用ください。

96 により安定化し、IRP2 をユビキチン化してプロテアソーム系による分解へと導
97 く。鉄欠乏条件では鉄と結合していない FBXL5 は速やかに分解される。すな
98 わち、FBXL5 は IRP-IRE 系の上流で働く鉄認識システムと考えられる。また、
99 これ以外にも動物の鉄欠乏応答は複雑な転写制御に依存しており、これに関与
100 する Bach1/2 転写抑制因子はヘムとの結合により抑制が解除され、ヘムセンサ
101 ーと考えられる⁽¹⁴⁾。また、低酸素応答と鉄応答に関与する Hypoxia-Inducible
102 Factor (HIF) 転写因子を修飾して分解に導く水酸化酵素 HIF-prolyl hydroxylase
103 (HIF-PHD) は活性に Fe²⁺ を必須としており、鉄センサーの一種と提唱されてい
104 る⁽¹⁵⁾。以上のように、哺乳動物の鉄センシングには鉄硫黄クラスター、ヘム、
105 Fe²⁺ の全てがリガンドとして関わっている。

106 酵母においては、いくつかの転写因子が鉄センシングに関与している^(16,17)。
107 出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) の Aft1/2 は、鉄吸収に関与する遺伝子群
108 の発現を鉄欠乏条件で促進する主要な転写因子である。鉄十分条件では、鉄硫
109 黄クラスターに結合したグルタレドキシシン Grx3/4 と BOLA (Bol1/2) タンパク
110 質との複合体が Aft1/2 を標的シス配列から解離させ、核外への排出を促す^{(16~}
111 ¹⁹⁾。Aft1/2 は多くの真菌類では保存されていないが、分裂酵母
112 (*Schizosaccharomyces pombe*) や子囊菌など多くの菌類では別種の転写抑制因
113 子 Fep1/SreA および Php4/HapX が鉄関連遺伝子の発現を制御する⁽¹⁶⁾。Fep1/SreA
114 は鉄十分条件で、Php4/HapX は鉄欠乏条件で優先的にシス配列に結合して転写
115 を抑制するが、興味深いことにいずれの転写因子もグルタレドキシシン Grx4 を

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」をご使用ください。

116 介してこの制御が調節されており，Aft1/2 の場合と同様に鉄硫黄クラスターの
117 関与が示唆されている^(16,20)。

118

119 植物の鉄センサー分子候補

120 以上のように，バクテリア，哺乳動物，真菌では鉄欠乏応答を制御する因子
121 が鉄関連のリガンドと結合することにより，細胞内鉄センサーとして機能して
122 いる。植物ではこのような鉄センサー分子と鉄シグナルの正体は未だに明らか
123 になっていないが，筆者らと他のグループは，植物の鉄欠乏応答を制御する因
124 子のいくつかは，鉄および他の金属と直接結合することを近年明らかにした。
125 これらは植物の鉄センサー分子候補と考えられる（表 1）。

126 筆者らがイネから同定したユビキチンリガーゼ Hemerythrin motif-containing
127 RING- and Zinc-finger protein (HRZ) は鉄および亜鉛と結合し，多くの鉄欠乏応
128 答性遺伝子の発現を転写レベルで抑制する⁽²¹⁾。HRZ は図 1 に示すように 5 種
129 類のドメインから成る特徴的なタンパク質である。このドメイン構造を持つタ
130 ンパク質は藻類から高等植物までに保存されており^(21, 22)，モデル植物のシロ
131 イヌナズナでは BRUTUS (BTS) と呼ばれている⁽²³⁾。本稿では植物の HRZ ホ
132 モログ全般を HRZ/BTS と記す。

133 （このあたりに図 1 を挿入してください。）

134 HRZ/BTS の N 末端側に存在するヘムエリスリンドメインは，前述したように
135 哺乳類の鉄センサー分子 FBXL5 の鉄結合ドメインである^(12, 13)。無脊椎動物の

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」をご使用ください。

136 ヘムエリスリンは古くから生化学的解析がなされており、2原子の Fe^{2+} と結合
137 して酸素との結合部位を提供する⁽²⁴⁾。FBXL5 はユビキチンリガーゼの構成要
138 素である F-box ドメインを持つことで IRP2 をユビキチン化するが、興味深い
139 ことに、HRZ/BTS は F-box ドメインを持たない代わりに、ユビキチンリガー
140 ゼの別種の構成要素である RING Zn-finger ドメインを持つ (図1)。また、多
141 くの植物ホルモンの受容体もユビキチンリガーゼの構成要素とリガンド結合部
142 位を組み合わせたドメイン構造をしていることから⁽²⁵⁾、ユビキチンリガーゼは
143 植物でセンサー分子として普遍的に用いられている可能性が考えられる。

144 また、HRZ/BTS はC末端側に RING Zn-finger ドメインの他に CHY Zn-finger
145 ドメイン、CTCHY Zn-finger ドメイン、Rubredoxin ドメインを持つ (図1)。こ
146 れらの機能は不明だが、転写制御、転写後制御、タンパク質の機能制御、酸化
147 還元反応に関わる可能性がある^(26, 27)。これらの3種類のドメインと RING
148 Zn-finger ドメインはいずれも Zn^{2+} または Fe^{2+} と結合することが知られてお
149 り、哺乳類の Pirh2/Rchy1 と呼ばれるユビキチンリガーゼにも保存されている
150 ⁽²⁸⁾。Pirh2/Rchy1 は *in vitro* の亜鉛存在下で1分子当たり9原子の亜鉛と配位
151 結合する⁽²⁸⁾。

152 筆者らは、イネの HRZ タンパク質 (OsHRZ1, OsHRZ2) およびシロイヌナ
153 ズナの BTS タンパク質を大腸菌で発現させて精製し、結合している金属を定
154 量した⁽²¹⁾。結果の概略を図1の「結合実測値」に記す。HRZ/BTS は全長タン
155 パク質1分子当たり2原子程度の鉄と亜鉛と結合していた。この結合は主にへ

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」「」をご使用ください。

156 ムエリスリンドメインを含む N 末端側によるものであったが、C 末端側にも少
157 ないながらも明確な鉄と亜鉛の結合が認められた。これらの金属結合量は、へ
158 ムエリスリンおよび Pirh2/Rchy1 の生化学的解析から求められた理論値より大
159 幅に少なかった。また、大腸菌に HRZ を発現させる際に培地に過剰量の鉄また
160 は亜鉛を加えると、HRZ に結合する鉄／亜鉛の比率が大きく変化した⁽²¹⁾。以
161 上のことから、HRZ/BTS の各金属結合ドメインは、細胞内の鉄および亜鉛濃
162 度に応じて、鉄と結合した状態、亜鉛と結合した状態、どちらとも結合してい
163 ない状態の比率を変えることにより細胞内の鉄栄養状態を感知している可能性
164 が考えられる^(7,21)。

165 HRZ/BTS が金属との結合状態によってどのように機能を変えるのかはまだ
166 明らかになっていないが、イネおよびシロイヌナズナの HRZ/BTS のノックダ
167 ウン、または機能欠損変異体の解析により、HRZ/BTS は鉄豊富条件でより強
168 く機能することが示唆された^(21,29,30)。一方で、BTS をコムギ胚芽の無細胞タ
169 ンパク質翻訳系により発現させる際に、反応液中に鉄を加えると合成量が減少
170 することが報告されている⁽³¹⁾。

171 HRZ/BTS 以外の植物の鉄センサー分子候補として、筆者らが同定したイネ
172 科植物の鉄欠乏応答を正に制御する転写因子 IDEF1 が挙げられる^(7,32)。IDEF1
173 は Fe²⁺、Zn²⁺ 等の二価金属イオンと可逆的に結合し、鉄欠乏初期に最も強く働
174 く^(32,33)。金属結合ドメインを削除した IDEF1 はイネの鉄欠乏初期応答を制
175 御できないことから、IDEF1 は可逆的な金属結合により鉄と他の金属との濃度

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」をご使用ください。

176 比を感知する鉄センサー分子である可能性が考えられる⁽³²⁾。

177 最近同定された鉄欠乏誘導性ペプチド IMA/FEP も Fe^{2+} , Mn^{2+} 等の金属と
178 結合することから、鉄センサー分子候補と考えられる⁽³⁴⁾。IMA/FEP は植物に
179 広く保存されており、シロイヌナズナでは鉄欠乏応答性遺伝子発現を転写レベ
180 ルで強力に誘導する^(34,35)。IMA/FEP は篩管内を移動するシグナル分子と推定
181 されているが⁽³⁴⁾、作用機序を含めた分子メカニズムは全く不明である。

182 これらの植物の鉄センサー候補分子はいずれも、リガンドとの結合と機能と
183 の対応関係が明確になっておらず、これを明らかにすることがセンサー分子で
184 あることの証明につながると期待される⁽⁷⁾。

185

186 イネの鉄欠乏応答制御

187 前述したように、生物は鉄の取り込みや輸送に関与する遺伝子群の発現を鉄
188 欠乏条件で誘導する。植物では、この制御は主に転写レベルで制御されており、
189 イネとシロイヌナズナで詳細に解析されている⁽³⁶⁾。イネはイネ科植物に属し、
190 ムギネ酸類の一種であるデオキシムギネ酸 (DMA) の合成、分泌により根圏の
191 難溶性三価鉄を溶出し、 Fe(III)-DMA の形態で吸収するほか、 Fe^{2+} を直接吸収
192 することもできる^(37, 38)。一方、シロイヌナズナは専ら根圏での三価鉄の還元
193 と Fe^{2+} の吸収により鉄を獲得する⁽³⁷⁾。このような鉄獲得機構の違いにも関
194 わらず、イネとシロイヌナズナの鉄欠乏応答における遺伝子発現制御には多く
195 の共通の因子が関わるということが近年明らかになってきた⁽³⁶⁾。本稿ではイネの鉄

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」をご使用ください。

196 欠乏応答を中心に概説する。図 2 に示した制御因子のうち、色付きのものはイ
197 ネとシロイヌナズナで共通の因子であり、高等植物全体で保存されていると考
198 えられる。

199 (このあたりに図 2 を挿入してください。)

200 イネの鉄欠乏誘導性遺伝子は、発現制御のパターンから以下の 4 つに大別で
201 きる⁽³⁸⁾。すなわち、(1) DMA による鉄吸収・体内輸送に関わる遺伝子 (DMA
202 生合成酵素遺伝子群, DMA 分泌トランスポーター遺伝子, Fe(III)-DMA 吸収ト
203 ランスポーター遺伝子), (2) Fe²⁺ 吸収トランスポーター遺伝子, (3) DMA の
204 前駆体であり鉄の体内輸送を促すキレーターであるニコチアナミン (NA) と
205 二価鉄の複合体トランスポーター遺伝子, (4) これら (1)~(3) の発現を制御す
206 る鉄欠乏誘導性転写因子遺伝子 *IRO2*, *IRO3* 等である。前述の鉄結合性転写因
207 子 *IDEF1* は、これら (1)~(4) の発現を誘導する。*IRO2* は *IDEF1* の下流で
208 (1) の発現を誘導する。一方、*IRO3* は (1), (2) の発現を抑制することが示唆
209 されている。*IDEF2* は (3) の発現を誘導する⁽³⁶⁻³⁸⁾。

210 前述のイネの鉄結合性ユビキチンリガーゼ *HRZ* は、(1)~(4) の発現を一斉
211 に転写レベルで抑制することから、これらの発現を制御する主要な転写因子を
212 ユビキチン化により分解または不活性化すると推察される^(21,36)。*HRZ* のユビ
213 キチン化基質候補として、サブグループ IVc bHLH 転写因子に属する
214 *OsbHLH060/OsPRI1* が報告されている⁽³⁹⁾。*OsbHLH060* は (1)~(4) に属する
215 多くの遺伝子の発現を直接または間接的に誘導する⁽³⁹⁾。筆者らは、これ以外

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」をご使用ください。

216 の HRZ の基質候補としてグルタレドキシシン等を同定し、解析を進めている。
217 また、HRZ 自身の発現は IDEF1 の制御により鉄欠乏条件で転写レベルで誘導
218 されることから、鉄欠乏応答の負のフィードバック経路を形成していると考え
219 られる^(21,36)。

220 鉄欠乏誘導性・金属結合性ペプチド IMA/FEP の関与については、シロイヌ
221 ナズナで主に解析されており、イネでは未解明の部分が多いが、イネにも鉄欠
222 乏誘導性で活性のある IMA が複数存在することが示唆されている⁽³⁴⁾。筆者
223 らのマイクロアレイ解析では、イネの IMA が IDEF1 により正に、HRZ により
224 負に制御されることが示唆された⁽³⁶⁾。イネの IMA がどの鉄欠乏誘導性遺伝子
225 を制御するか、そしてその分子メカニズムを明らかにすることが今後の課題で
226 ある。

227

228 鉄欠乏耐性・高ミネラル栄養イネの作出

229 鉄は好気的な環境ではきわめて溶解度が低いため、植物は土壌から鉄を吸収
230 することがしばしば困難になる。特に、世界の耕地土壌の3割を占める石灰質
231 土壌では、pHの高さにより鉄の溶解度がますます低下し、植物は鉄欠乏による
232 生育不良を起こす。これは作物の生産性と品質を低下させる深刻な問題である
233 ^(1,3)。

234 イネはイネ科植物の中ではムギネ酸類の合成能が低いため、鉄欠乏に弱い作
235 物である。筆者らの研究室では、これまでに種々の遺伝子導入により、イネに

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」「」をご使用ください。

236 鉄欠乏耐性を付与することに成功してきた (図 3)^(21, 37, 40~42)。その方法は大
237 別すると、(a) DMA, ムギネ酸 (MA), NA の生合成酵素遺伝子の導入による
238 キレート能力の強化, (b) 酵母の三価鉄還元酵素遺伝子 *FRE1* を改良した遺伝
239 子 *Refre1/372* の導入による Fe^{2+} 吸収能力の強化, (c) 正の制御因子遺伝子
240 *IDEF1*, *IRO2* の発現強化または負の制御因子遺伝子 *HRZ* の発現抑制による鉄
241 欠乏応答の強化, に区分される。これらのうちでも特に効果が高かったのが
242 Fe^{2+} トランスポーター遺伝子 *IRT1* のプロモーターに連結した *Refre1/372* の
243 導入, および *OsIRO2* の高発現であり^(40, 41), 両者を同時に導入すると, さらに
244 なる鉄欠乏耐性を付与できた⁽⁴²⁾。これにオオムギの MA 合成酵素遺伝子 *IDS3*
245 の導入をさらに組み合わせることにより, 様々な環境で安定的に鉄欠乏耐性を
246 示すイネの作出にも成功している⁽⁴³⁾。

247 鉄はヒトの必須元素でもあり, 植物の鉄吸収・輸送機構を改良することは,
248 食物における鉄栄養価の改善にもつながる。特に米はアジアの多くの国におけ
249 る主要穀物であるが, 白米中の鉄濃度はきわめて低いため, アジアの多くの国
250 では鉄欠乏性貧血の人々の割合がとりわけ高い。この問題に対処するため, 筆
251 者らの研究室を含む世界中の多くの研究者が, 種子中の鉄含量を高めたイネの
252 創製に携わってきた^(4, 37, 44)。この方法のいくつかは前述した鉄欠乏耐性イネの
253 作製法と共通しているが, 鉄蓄積または鉄欠乏耐性のどちらかにしか寄与しな
254 い場合も多く, 改変する遺伝子によって鉄蓄積と鉄欠乏耐性への効果の大き
255 が異なることが明らかになってきた (図 3)^(4, 21, 37, 40, 41, 44~49)。興味深いこと

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」をご使用ください。

256 に、種子中に鉄を蓄積するイネの多くは亜鉛も蓄積する^(21, 41, 44, 47~49)。これは
257 植物体内で鉄を輸送するトランスポーターやキレーター、とりわけ NA が亜鉛
258 の輸送にも貢献するためと考えられる。

259 (このあたりに**図 3**を挿入してください。)

260 これまでにイネ種子への鉄・亜鉛蓄積が報告されている主な方法を大別する
261 と、(a) 鉄貯蔵タンパク質フェリチン遺伝子 *Fer* の種子での発現、(b) MA 合
262 成能の付与、(c) NA 合成能の強化および Fe(II)-NA トランスポーター遺伝子
263 *OsYSL2* の種子での発現強化、(d) 液胞への鉄輸送トランスポーター遺伝子 *VIT*
264 の発現抑制、(e) 正の制御因子遺伝子 *IRO2* の強発現または負の制御因子遺伝
265 子 *HRZ* の発現抑制による鉄吸収・輸送能の強化、が挙げられる^(4, 21, 37, 41, 44~49)。

266 とりわけ効果が高かったのが (c) および (e) のうち *HRZ* の発現抑制による
267 ものであり^(21, 44, 46)、(a)、(c) については種子特異的プロモーターの利用が効
268 果的であった^(45, 46)。(a)、(b)、(c) の組み合わせによりさらなる鉄の蓄積が

269 可能であることも明らかになった^(48, 49)。複数の遺伝子を組み合わせ、ある
270 いは別々に導入する方法は労力と時間がかかることや、安定した系統の選抜と
271 維持が難しいなどの問題点がある。それに対して、*HRZ* の発現抑制は 1 種の遺

272 伝子改変だけで種子中に 2~4 倍もの鉄の蓄積が可能であるばかりか、鉄欠乏耐
273 性も同時に付与できるため、たいへん有力な方法と考えられる⁽²¹⁾。しかし、

274 *HRZ* 発現抑制イネは極度の鉄過剰条件では生育不良となること⁽³⁰⁾、*OsHRZ1* 遺
275 伝子の発現を完全に無くしたイネでは種子が実る割合が大幅に低下することか

図表の挿入位置を本文中に示してください。
文献は、出現順に上付きで両括弧囲みの番号⁽¹⁾で引用して下さい。
句読点は「.」「,」をご使用ください。

276 ら^(21, 39)、生育や生殖に悪影響を及ぼさないように適度な *HRZ* の発現抑制の
277 度合い、または方法を選択することが重要である。

278 これら以外の方法として、鉄欠乏誘導性・金属結合性ペプチド *IMA/FEP* の
279 高発現もシロイヌナズナの種子やトマトの果実で鉄・亜鉛・マンガンの蓄積に
280 つながることから⁽³⁴⁾、イネでも同様の効果が期待される。

281

282 **おわりに**

283 鉄は太古の昔から地球に多量に存在し、生物に普遍的に使われてきたにも関
284 わらず、欠乏と過剰の両面が問題となる特徴的な元素である。植物の鉄センシ
285 ング、鉄欠乏応答の分子メカニズムを解明することで、生物と鉄に関する残さ
286 れた謎が解き明かされるだけでなく、作物生産、環境保全、ヒトの栄養など多
287 方面への貢献につながると期待される。

文献欄は番号順に並べて下さい。

著者名が 10 名を超える文献は、10 名を記載し、以降を “*et al.*” および「ほか」と記載してください。

1 【文献】

- 2 1) 中西啓仁：植物栄養学 第2版，文永堂出版，2010, p. 133-143.
- 3 2) 日本鉄バイオサイエンス学会治療指針作成委員会 編：鉄剤の適正使用によ
4 る貧血治療指針 改訂第3版，響文社，2015.
- 5 3) J. F. Briat, C. Dubos & F. Gaymard: *Trends Plant Sci.*, **20**, 33-40 (2015).
- 6 4) J. M. Connorton & J. Balk: *Plant Cell Physiol.* **60**, 1447-1456 (2019).
- 7 5) T. Kobayashi, T. Nozoye & N.K. Nishizawa: *Free Radic. Biol. Med.* **133**, 11-20
8 (2019).
- 9 6) 増田太郎，川端浩：化学と生物，**55**, 514-517 (2017).
- 10 7) T. Kobayashi & N.K. Nishizawa: *Plant Sci.* **224**, 36-43 (2014).
- 11 8) A. Bagg & J. B. Neilands: *Biochemistry*, **26**, 5471-5477 (1987).
- 12 9) J.W. Lee & J.D. Helmann: *Biometals* **20**, 485-499 (2007).
- 13 10) M. W. Hentze, S. W. Caughman, T. A. Rouault, J. G. Barriocanal, A. Dancis, J. B.
14 Harford & R. D. Klausner: *Science*, **238**, 1570-1573 (1987).
- 15 11) C.P. Anderson, M. Shen, R.S. Eisenstein & E.A. Leibold: *Biochim. Biophys. Acta*
16 **1823**, 1468-1483 (2012).
- 17 12) A.A. Vashisht, K.B. Zumbrennen, X. Huang, D.N. Powers, A. Durazo, D. Sun, N.
18 Bhaskaran, A. Persson, M. Uhlen, O. Sangfelt *et al.*: *Science* **326**, 718-721 (2009).
- 19 13) A.A. Salahudeen, J.W. Thompson, J.C. Ruiz, H.W. Ma, L.N. Kinch, Q. Li, N.V.
20 Grishin & R.K. Bruick: *Science* **326**, 722-726 (2009).

文献欄は番号順に並べて下さい。

著者名が 10 名を超える文献は, 10 名を記載し, 以降を “*et al.*” および「ほか」と記載してください。

- 1 14) K. Igarashi & M. Watanabe-Matsui: *Tohoku J. Exp. Med.* **232**, 229-253 (2014).
- 2 15) J. W. Thompson & R. K. Bruick: *Biochim. Biophys. Acta* **1823**, 1484-1490. (2012).
- 3 16) R. Lill, B. Hoffmann, S. Molik, A. J. Pierik, N. Rietzschel, O. Stehling, M. A.
4 Uzarska, H. Webert, C. Wilbrecht, U. Mühlenhoff: *Biochim. Biophys. Acta* **1823**,
5 1491-1508 (2012).
- 6 17) P. Rey, M. Taupin-Broggini, J. Couturier, F. Vignols & N. Rouhier: *Front. Plant*
7 *Sci.* **10**, 712 (2019).
- 8 18) R. Ueta, N. Fujiwara, K. Iwai, Y. Yamaguchi-Iwai: *Mol. Cell. Biol.* **32**, 4998-5008
9 (2012).
- 10 19) C. B. Poor, S. V. Wegner, H. Li, , A. C. Dlouhy, J. P. Schuermann, R. Sanishvili, J.
11 R. Hinshaw, P. J. Riggs-Gelasco, C. E. Outten & C. He: *Proc. Natl. Acad. Sci.* **111**,
12 4043-4048 (2014).
- 13 20) P. Vachon, A. Mercier, M. Jbel & S. Labbé: *Eukaryot. Cell.* **11**, 806-819 (2012).
- 14 21) T. Kobayashi, S. Nagasaka, T. Senoura, R. N. Itai, H. Nakanishi & N. K.
15 Nishizawa: *Nat. Commun.* **4**, 2792 (2013).
- 16 22) E. I. Urzica, D. Casero, H. Yamasaki, S. I. Hsieh, L. N. Adler, S. J. Karpowicz, C.
17 E. Blaby-Haas, S. G. Clarke, J. A. Loo, M. Pellegrini *et al.*: *Plant Cell* **24**,
18 3921-3948 (2012).
- 19 23) T. A. Long, H. Tsukagoshi, W. Busch, B. Lahner, D. Salt & P. N. Benfey: *Plant*
20 *Cell* **22**, 2219-2236 (2010).

文献欄は番号順に並べて下さい。

著者名が 10 名を超える文献は、10 名を記載し、以降を “*et al.*” および「ほか」と記載してください。

- 1 24) R.E. Stenkamp: *Chem. Rev.* **94**, 715-726 (1994).
- 2 25) R. D. Viestra: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10**, 385-397 (2009).
- 3 26) R. Gamsjaeger, C. K. Liew, F. E. Loughlin, M. Crossley & J. P. Mackay: *Trends*
4 *Biochem. Sci.* **32**, 63-70 (2007).
- 5 27) L.C. Sieker, R.E. Stenkamp, L.H. Jensen, B. Prickril & J. LeGall: *FEBS Lett.* **208**,
6 73-76 (1986).
- 7 28) Y. Sheng, R. C. Laister, A. Lemak, B. Wu, E. Tai, S. Duan, J. Lukin, M.
8 Sunnerhagen, S. Srisailam, M. Karra, S. Benchimol & C. H. Arrowsmith: *Nat.*
9 *Struc. Mol. Biol.* **15**, 1334-1342 (2008).
- 10 29) M. N. Hindt, G. Z. Akmakjian, K. L. Pivarski, T. Punshon, I. Baxter, D. E. Salt &
11 M. L. Guerinot: *Metallomics* **9**, 876-890 (2017).
- 12 30) M. S. Aung, T. Kobayashi, H. Masuda & N. K. Nishizawa: *Physiol. Plant.* **163**,
13 282-296 (2018).
- 14 31) D. Selote, R. Samira, A. Matthiadis, J. W. Gillikin & T. A. Long: *Plant Physiol.*
15 **167**, 273-286 (2015).
- 16 32) T. Kobayashi, R. N. Itai, M. S. Aung, T. Senoura, H. Nakanishi & N. K. Nishizawa:
17 *Plant J.* **69**, 81-91 (2012).
- 18 33) T. Kobayashi, R. N. Itai, Y. Ogo, Y. Kakei, H. Nakanishi, M. Takahashi & N. K.
19 Nishizawa: *Plant J.* **60**, 948-961 (2009).
- 20 34) L. Grillet, P. Lan, W. Li, G. Mokkapati & W. Schmidt: *Nat. Plants* **4**, 953-963

文献欄は番号順に並べて下さい。

著者名が 10 名を超える文献は、10 名を記載し、以降を “*et al.*” および「ほか」と記載してください。

- 1 (2018).
- 2 35) T. Hirayama, G. J. Lei, N. Yamaji, N. Nakagawa & J. F. Ma: *Plant Cell Physiol.* **59**,
- 3 1739-1752 (2018).
- 4 36) T. Kobayashi: *Plant Cell Physiol.* **60**, 1440-1446 (2019).
- 5 37) T. Kobayashi & N. K. Nishizawa: *Annu Rev. Plant Biol.* **63**, 131-152 (2012).
- 6 38) T. Kobayashi, R. N. Itai & N. K. Nishizawa: *Rice* **7**, 27 (2014).
- 7 39) H. Zhang, Y. Li, X. Yao, G. Liang & D. Yu: *Plant Physiol.* **175**, 543-554 (2017).
- 8 40) Y. Ishimaru, S. Kim, T. Tsukamoto, H. Oki, T. Kobayashi, S. Watanabe, S.
- 9 Matsuhashi, M. Takahashi, H. Nakanishi, S. Mori *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104**,
- 10 7373-7378 (2007).
- 11 41) Y. Ogo, R. N. Itai, T. Kobayashi, M. S. Aung, H. Nakanishi & N. K. Nishizawa:
- 12 *Plant Mol. Biol.* **75**, 593-605 (2011).
- 13 42) H. Masuda, E. Shimochi, T. Hamada, T. Senoura, T. Kobayashi, M. S. Aung, Y.
- 14 Ishimaru, Y. Ogo, H. Nakanishi, & N. K. Nishizawa: *PLoS ONE* **12**, e0173441
- 15 (2017).
- 16 43) H. Masuda, M. S. Aung, T. Kobayashi, T. Hamada & N. K. Nishizawa: *Front.*
- 17 *Plant Sci.* in press. DOI: 10.3389/fpls.2019.01179
- 18 44) K. Bashir, R. Takahashi, H. Nakanishi & N. K. Nishizawa: *Front. Plant Sci.* **4**, 15
- 19 (2013).
- 20 45) L. Q. Qu, T. Yoshihara, A. Ooyama, F. Goto & F. Takaiwa: *Planta* **222**, 225-233

文献欄は番号順に並べて下さい。

著者名が 10 名を超える文献は、10 名を記載し、以降を “*et al.*” および「ほか」と記載してください。

- 1 (2005).
- 2 46) Y. Ishimaru, H. Masuda, K. Bashir, H. Inoue, T. Tsukamoto, M. Takahashi, H.
- 3 Nakanishi, N. Aoki, T. Hirose, R. Ohsugi *et al.* *Plant J.*, **62**, 379-390 (2010).
- 4 47) Y. Zhang, Y. H. Xu, H. Y. Yi & J. M. Gong: *Plant J.*, **72**, 400-410 (2012).
- 5 48) H. Masuda, Y. Ishimaru, M. S. Aung, T. Kobayashi, Y. Kakei, M. Takahashi, K.
- 6 Higuchi, H. Nakanishi & N. K. Nishizawa: *Sci. Rep.* **2**, 543 (2012).
- 7 49) H. Masuda, T. Kobayashi, Y. Ishimaru, M. Takahashi, M. S. Aung, H. Nakanishi, S.
- 8 Mori & N. K. Nishizawa: *Front. Plant Sci.* **4**, 132 (2013).
- 9 50) J. W. Thompson, A. A. Salahudeen, S. Chollangi, J. C. Ruiz, C. A. Brautigam, T. M.
- 10 Makris, J. D. Lipscomb, D. R. Tomchick & R. K. Bruick: *J. Biol. Chem.* **287**,
- 11 7357-7365 (2012).
- 12

文献欄は番号順に並べて下さい。

著者名が 10 名を超える文献は、10 名を記載し、以降を “*et al.*” および「ほか」と記載してください。

1 【コラム】

2 生物が生きていくために欠くことができない元素のことを必須元素と言いま
3 す。鉄は全ての動物、植物とほぼ全ての微生物にとって必須元素の一つです。
4 私たち人間は、鉄分が不足すると貧血になることはよく知られています。これ
5 は血液中で酸素運搬を担う赤血球の主要タンパク質であるヘモグロビンが、鉄
6 と結合した形態のヘムを持つことによって初めて酸素運搬の機能を持つからで
7 す。しかしながら、鉄の重要な機能はこれに留まらないことはあまり知られて
8 いません。生体内でエネルギーを生み出す電子伝達系や、種々の酵素反応を担
9 う多くのタンパク質は、鉄と結合しないと働くことができません。鉄を必要と
10 する酵素反応は呼吸、DNA 合成、活性酸素の除去、異物代謝（解毒）、ホルモ
11 ン合成など多岐にわたっています。そのため、私たち人間は鉄が足りないと貧
12 血だけではなく、認知機能や免疫力の低下、下肢の不快感など様々な症状を引
13 き起こします。また、植物では光合成やクロロフィルの合成、窒素同化、植物
14 ホルモンの合成などにも鉄が必要です。植物は鉄が足りないと葉が黄色くなっ
15 て生育が止まり、ひどい場合は枯死してしまいます。

16 このように鉄は生命活動の根幹を担う元素ですが、過剰の鉄は細胞にとって
17 有害な活性酸素を生み出してしまいます。そのため、生物は鉄を必要な分だけ
18 過不足なく吸収して、鉄が多く必要な部位へと輸送しなければなりません。そ
19 の調節は鉄センサーと鉄欠乏応答性の遺伝子発現によって成り立っています。
20 鉄センサーは細胞内に鉄が足りているか否かを感知する分子で、バクテリア、

文献欄は番号順に並べて下さい。

著者名が 10 名を超える文献は、10 名を記載し、以降を “*et al.*” および「ほか」と記載してください。

1 哺乳動物，真菌で異なるタンパク質が鉄センサーとして働くことが明らかにな
2 っています。植物でも鉄センサーの候補分子が見つっていますが，それらが
3 真のセンサーかどうかはまだ証明されていません。このような鉄センサーが鉄
4 不足を感じ取った時に，鉄の吸収や輸送を担う様々な遺伝子の発現が一斉に誘
5 導されます。植物ではこの応答は主に転写レベルで制御されています。

6 筆者らはこれまでに，イネの鉄センサー候補分子を明らかにし，それらの機
7 能や鉄欠乏応答の分子メカニズムを解明してきました。さらに，これらの知見
8 を利用することによって，鉄を吸収しにくい土壌環境でもよく育つイネや，食
9 用となる米の部分に鉄を多く含むイネを様々な方法で作ることに成功してきま
10 した。本稿では，これらの概要を紹介していきます。

11

表 1. 生物界における代表的な細胞内鉄センサー分子と植物の鉄センサー候補分子

生物種	名称	種別	リガンド
バクテリア	Fur	転写抑制因子	Fe ²⁺
	Irr	転写因子	ヘム
哺乳動物	IRP1	転写後制御因子/酵素	Fe-Sクラスター
	FBXL5	ユビキチンリガーゼ	Fe ²⁺ *1
	Bach1/2	転写抑制因子	ヘム
	HIF-PHD	酵素	Fe ²⁺
真菌	Aft1/2	転写促進因子	Fe-Sクラスター+Grx3/4+Bol1/2
	Fep1/SreA	転写抑制因子	Fe-Sクラスター+Grx4?
	Php4/HapX	転写抑制因子	Fe-Sクラスター+Grx4?
植物(候補分子)	HRZ/BTS	ユビキチンリガーゼ	Fe ²⁺ , Zn ²⁺ *1
	IDEF1	転写促進因子	Fe ²⁺ , M ²⁺ *2
	IMA/FEP	ペプチド	Fe ²⁺ , M ²⁺ *2

*1 結合する金属の形態，価数は解明されていないが，同種のドメインの生化学解析から二価金属イオンと推定される。

*2 M は鉄以外の金属（Zn, Cu 等）を示す。

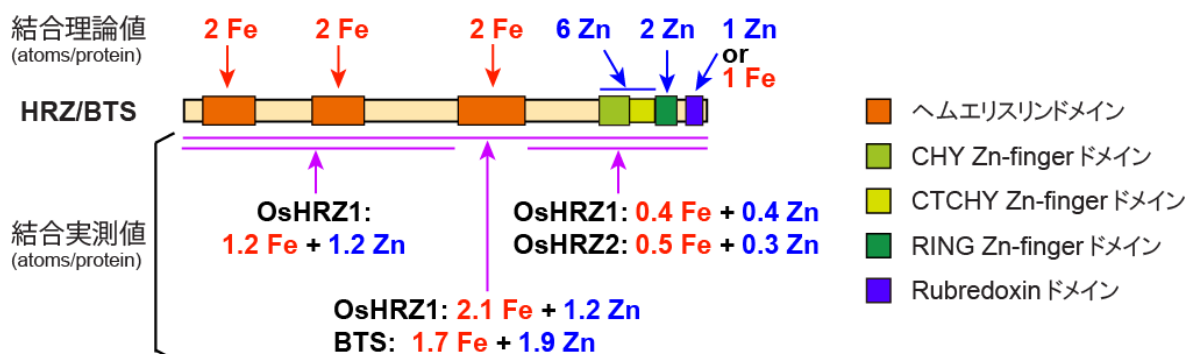


図 1. HRZ/BTS のドメイン構造と結合する金属の量

結合理論値は、ヘムエリスリンドメインについては無脊椎動物のヘムエリスリンとヒトの FBXL5 の生化学解析^(24, 50)、他のドメインに関してはヒトの Pirh2/Rchyl の生化学解析⁽²⁸⁾ を基にした HRZ/BTS 1 分子当たりの推定結合金属数を示す。結合実測値は、筆者らが通常の金属栄養条件で培養した大腸菌で発現させて精製した HRZ/BTS 1 分子当たりの平均結合金属数を示す⁽²¹⁾。別グループの報告では、BTS 全長タンパク質は 1 分子当たり 2 原子程度の鉄と 5 原子程度の亜鉛と結合し、3 つのヘムエリスリンドメインに変異を導入した BTS は若干の鉄とタンパク質 1 分子当たり 1 原子程度の亜鉛を結合していた⁽³¹⁾。

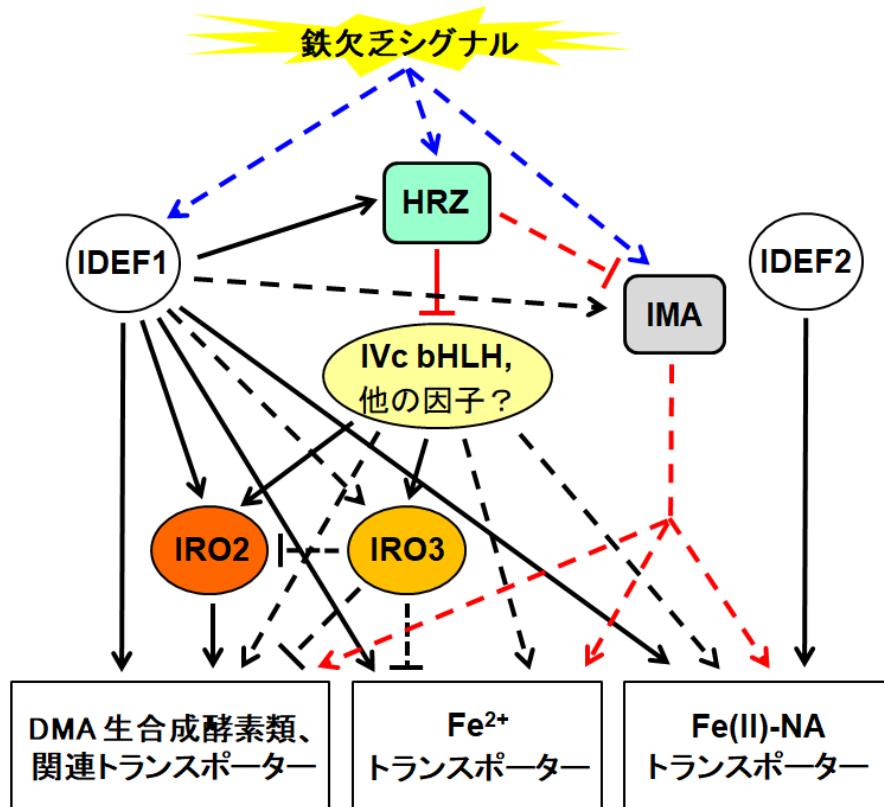


図 2. イネの鉄欠乏誘導性遺伝子の制御ネットワークの概略図

転写因子を楕円形で、それ以外の因子を角丸四角形で示す。イネとシロイヌナズナで共通の因子を色付きで示す。未確定の経路を点線で示す。黒線で転写制御、青線で鉄センシング、赤線で他の制御を示す。

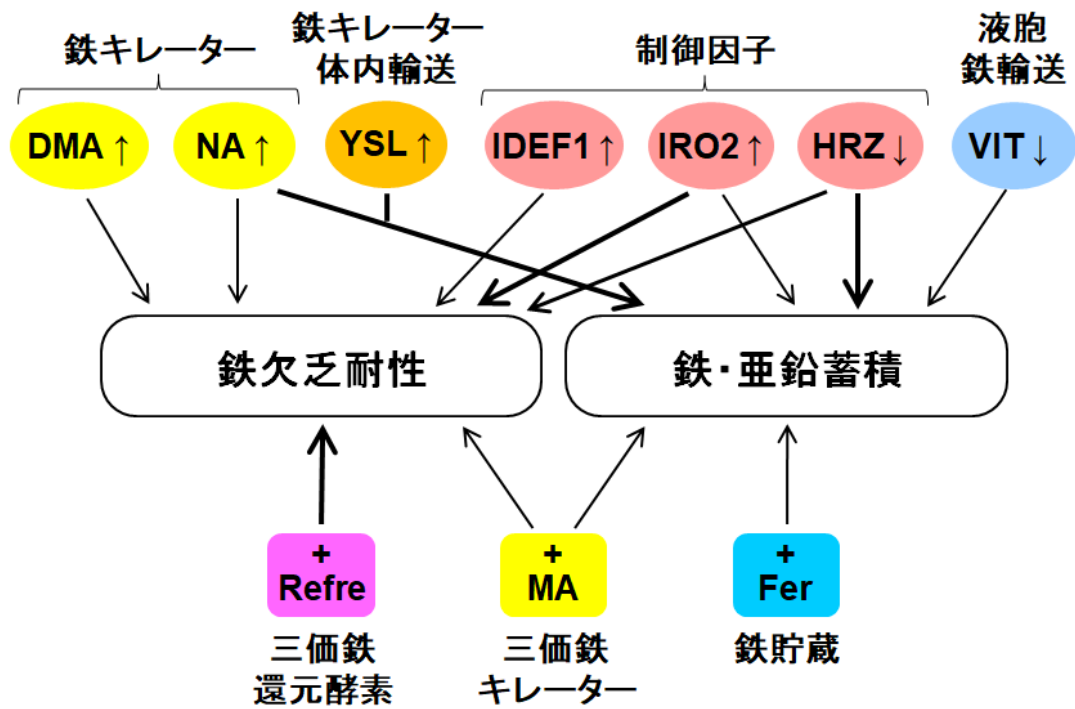


図 3. イネに鉄欠乏耐性，鉄・亜鉛蓄積能を付与する方法

↑：該当物質の増強，↓：該当物質の抑制，+：該当物質の導入．矢印の太さはそれぞれの方法が鉄欠乏耐性または鉄・亜鉛蓄積能に寄与する効果の大きさの目安を記す．

プロフィール

小林 高範，石川県立大学（Takanori KOBAYASHI, Ishikawa Prefectural University）

<略歴>1998年 東京大学農学部応用生物化学専修卒業／2003年 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士（農学）／2002年～2011年 東京大学大学院研究員，特任助教／2011年～2016年 石川県立大学研究員，特任准教授，独立行政法人科学技術振興機構さきがけ研究者／2016年 石川県立大学生物資源工学研究所准教授／2019年 同教授，現在に至る。

<研究テーマと抱負>植物の鉄欠乏応答・鉄感知メカニズムの解明，不良土壌耐性作物の創出，ミネラル栄養価の高い作物の創出

<趣味>ゴルフ観戦，囲碁，ドライブ

<所属研究室ホームページ><http://ribb.ishikawa-pu.ac.jp/pct/index.html>

顔写真



キーワード

- 1 . Iron sensing
- 2 . Iron deficiency responses
- 3 . Ubiquitin ligases
- 4 . Transcription factors
- 5 . Mineral biofortification