

アレロケミカルの研究から植物根の重力屈性特異的 阻害剤(BMA)の開発へ

新藤, 充
九州大学先導物質化学研究所

岩田, 隆幸
九州大学先導物質化学研究所

西村, 岳志
Division of Plant Environmental Responses, National Institute for Basic Biology

森田(寺尾), 美代
九州大学先導物質化学研究所

<https://hdl.handle.net/2324/7385207>

出版情報 : Regulation of Plant Growth & Development. 59 (1), pp.30-37, 2024. The Japanese Society for Chemical Regulation of Plants

バージョン :

権利関係 :



アレロケミカルの研究から植物根の重力屈性特異的阻害剤（BMA）の開発

新藤充、岩田隆幸、西村岳志、森田（寺尾）美代

九州大学・先導物質化学研究所

自然科学研究機構・基礎生物学研究所・植物環境応答研究部門

Development of root gravitropism inhibitors from allelochemical research

Mitsuru Shindo,¹ Takayuki Iwata,¹ Takeshi Nishimura,² and Miyo Terao-Morita²

¹Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

²Division of Plant Environmental Responses, National Institute for Basic Biology

英文要旨： Allelopathy is one of the survival strategies employed by plants, and allelochemicals, which play a critical role, are expected to be useful compounds in plant physiology research tools, as well as lead compounds for pesticides and growth regulators. *Cis*-cinnamic acid, the active compound of *cis*-cinnamic acid glycosides isolated from *Spiraea thunbergii*, exhibits strong inhibitory effects on the elongation of plant roots. Our research group, consisting of plant physiologists and organic chemists, synthesized *cis*-cinnamic acid and developed a fluorescent probe through structure-activity relationship studies, revealing the root cap with high affinity for *cis*-cinnamic acid through molecular imaging experiments. Drawing inspiration from the inhibitory effect on gravitropism, we screened *cis*-cinnamic acid analogues and discovered **ku-76**, which specifically inhibits gravitropism. Using this as a lead compound, we further modified its structure and successfully developed BMA, a potent inhibitor. Additionally, plant physiology experiments on auxin distribution suggest its involvement in the control of polar auxin transport.

はじめに

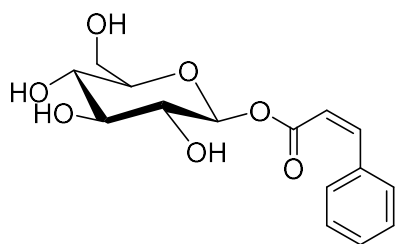
植物はある種の生物活性化合物を生合成し、周辺環境に放出することで周囲の植物もしくは（広義には）生物に影響を与え、化学的手段として種の保存と繁栄を図っている。この現象をアレロパシー（植物他感作用）と定義づけたのはハンス モーリッシュであり、それは 100 年前のことである。この生物活性化合物の多くは低分子有機化合物であり、近年の研究からこれまで役割が判然としなかった多種多様な植物二次代謝産物の多くはこの類と考えられている。アレロパシーの研究は、天然物化学、植物生理学、生態学などの分野で活発にな

されているが、分子レベルでの研究に関してはこれからの部分も多い。阻害機構の解明や未知の生理活性の探索、構造活性相関研究、さらにはより効果的な活性化合物の開発は今後の課題であろう。しかしながら、ものによっては天然からは微量しか得られず、多くの混合物から分離精製するのは大変煩雑で困難を伴う。したがって、これらを十分量、純粋に人工合成し上記研究を含めた植物生理機能解明のツール、あるいは植物生長調整物質や農薬のリード化合物として役立てようとするのは有機合成化学者としては必然的な研究の流れである。

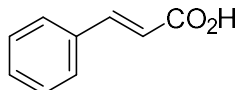
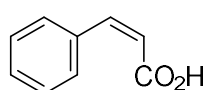
我々（九大 G）は東京農工大（藤井 G）と共同でアレロケミカルの合成と構造活性相関、作用機序の解析などの基礎研究を長年続けてきた。その過程で、意外にも重力屈性阻害化合物に出会い、そこから強力な活性化合物へと研究が進展してきた。本稿ではシス桂皮酸から BMA 開発の展開について紹介する。

シス桂皮酸

農業環境技術研究所（現 農研機構）の平館（現 九大院農教授）、藤井（現 東京農工大名誉教授）らはバラ科の落葉低木であるユキヤナギ（*Spiraea thunbergii*）の周囲に雑草があまり生長しない点に着目し、そのアレロケミカルの探索を行ったところ、活性成分として **1-*O*-cis-cinnamoyl- β -D-glucopyranose** (1) を単離・構造決定した(Hiradate et al. 2004)(図 1)。化学物質に対して感受性の高いレタス(*Lactuca sativa* L.)を試験植物として、その幼根の伸長抑制活性を指標とすると EC₅₀ は 2 μ M と天然物としてはかなり強い活性を示した(Hiradate et al. 2005)。このアグリコンであるシス桂皮酸 (2) 自身も同様の活性を示したことから、活性本体はシス桂皮酸であると考えられた。一方、立体異性体のトランス桂皮酸 (3, いわゆる天然の桂皮酸) は一般的な植物代謝産物であり成長阻害活性を示さないことから、その立体化学の重要性が理解できよう。シス桂皮酸はオーキシンの弱いアゴニスト活性を示していることが古くから知られており(Ferro et al. 2010)、確かにインドール酢酸と構造類似性がある。しかし植物ホルモン活性を示す化合物は数多く知られていることもあり、これまでシス桂皮酸は注目されてこなかった。一方、シス桂皮酸をアレロケミカルもしくは生理活性物質という分子化学的観点から考えると、その詳細な情報はほとんど報告されておらず、有機合成化学分野の観点から注目に値する化合物であり、我々は藤井 G の協力の元、類縁体合成に基づく構造活性相関研究を手始めにその構造展開にとりかかることにした。



1-O-*cis*-cinnamoyl- β -D-gulcopyranose (**1**)



cis-cinnamic acid (**2**) *trans*-cinnamic acid (**3**)

図1 シス桂皮酸配糖体とシス桂皮酸

シス桂皮酸類縁体合成と構造活性相関研究

シス桂皮酸はベンズアルデヒドのシス選択的 Horner-Emmons 反応の変法（いわゆる安藤法）に引き続く加水分解によって高収率で合成した（図2）。この方法を基盤として 300 種類以上の類縁体を有機合成した。一方、シス桂皮酸のグルコースエステル（配糖体）である天然物の合成も行った(Matsuo et al 2011)。これら類縁体の生物活性はレタス幼根伸長阻害試験により次のように検定した。催芽させたレタス種子を既定の濃度の試験化合物を含む寒天培地上で培養し、24 時間後に幼根の長さを測定し、EC₅₀ 値で阻害効果を検証した。この方法は、無菌操作が必要なく幼根も比較的大きく扱いやすいので、植物生理学の毒素人の有機合成化学者でも簡単に実験できる点で便利である。

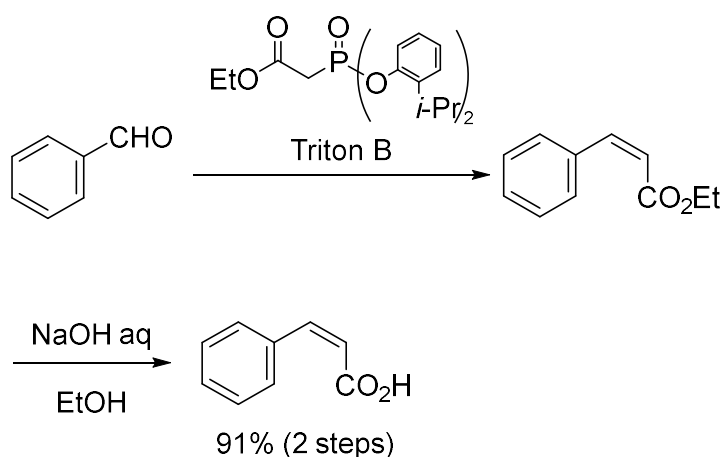


図2 シス桂皮酸の合成

シス桂皮酸および天然物（配糖体）の伸長阻害活性は我々の実験でも既報の通り EC₅₀ 数μM であり、平館、藤井らの実験を再現することができた。次に各種類縁体に関する構造活性相関研究を行い、その結果をまとめると、カルボン酸は必須だが一部のエステルも有効である；シスの立体化学は必須であるが、アルケンでもシクロプロパンでもよい；アルカンやアルキンでは活性が著しく減弱する；シスアルケンから炭素鎖を伸ばした 1, 3-ブタジエン骨格は伸長抑制活性が無い；ベンゼン環は必須だが一部還元しても（シクロヘキセンなど）でも可、ということが判明した(Abe et al. 2012) (図 3)。

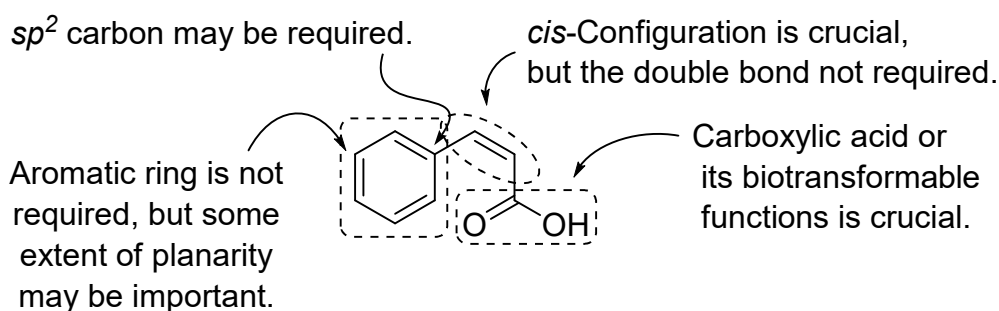


図 3 シス桂皮酸の構造活性相関（レタス幼根伸長抑制活性）

芳香環上の置換基効果

シス桂皮酸に、より強力な活性やケミカルバイオロジーのツールとして用いられるような追加機能を付与するには、活性を維持、増強できる結合サイトを調べなければならない。そこで芳香環上の置換基効果について系統的に調べた(Nishikawa et al. 2013a)。その結果、オルト位やパラ位に比べてメタ位では総じて活性を維持もしくは強化される傾向にあることが判明した（表 1, 図 4）。

表 1. シス桂皮酸のベンゼン環上の置換基が EC₅₀ (μM)に与える影響（一置換）

R	<i>ortho</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
H	2.2	2.2	2.2
Me	1.4	4.1	23
Et	30	10	82
Ph	>500	164	245
MeO	64	1.1	2.9
EtO	-	9.3	-
PrO	-	>500	-

BuO	-	270	-
F	29	3.2	6.2
Cl	6.9	3.0	2.2
Br	4.7	2.0	4.1
I	2.9	1.8	17
NO ₂	>500	27	>500
CF ₃	241	0.6	77

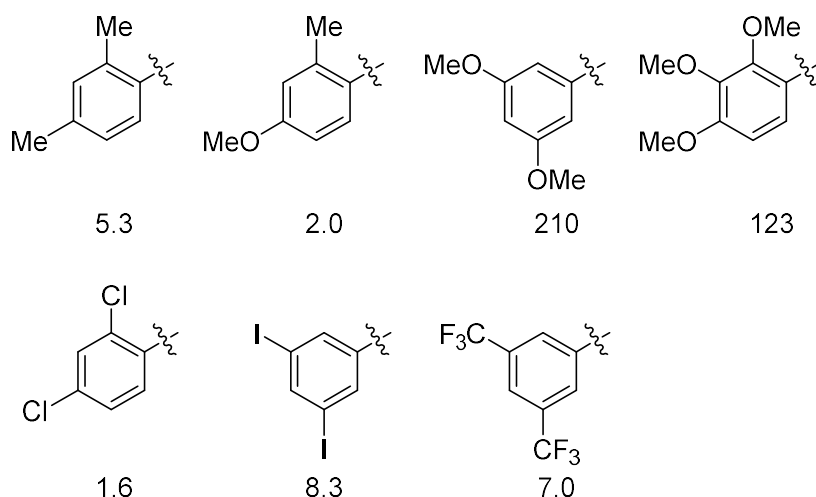
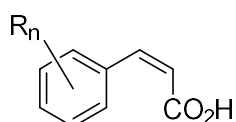


図 4 シス桂皮酸のベンゼン環上の置換基が EC₅₀ (μM) に与える影響 (多置換)

架橋型シス桂皮酸類縁体

構造活性相関で判明した重要な構造的要因一つにアルケンのシス配置がある。しかしファーマコフォアであるベンゼン環とカルボン酸は立体化学的に同一平面に位置することは困難であり、それはある一定の二面角を持つことを意味する。シス桂皮酸の C_{Ar}-C_{alkene} 結合は自由回転するが、分子力場計算ではおおよそ 120 度の二面角が安定という結果になった。しかし標的生体分子と相互作用するときこの角度は変化するであろう。そこでベンゼン環とアルケン 3 位とを炭素鎖で架橋し二面角を固定化して活性の強弱を検討することで最適二面角を調べた(Nishikawa et al. 2013b) (図 5)。その結果、5 員環で架橋した場合、EC₅₀ が一桁向上した。このときの二面角は約 18 度であった。またこの炭素骨格は植物ホルモンである天然オーキシンの一つであるインドール酢酸と類似しており、オーキシン作用と何らかの関係があるものと推測された。事実、和佐野 (藤井 G) らによるシス桂皮酸を作用させたシロイヌナズナの根の遺伝子発現に関す

るマイクロアレイ解析から、いくつかの早期オーキシシン応答性遺伝子の発現が上昇した(Wasano et al. 2013)。従ってシス桂皮酸による伸長抑制活性はオーキシシンとの関係が強く示唆された。しかし、シス桂皮酸と架橋型類縁体との DNA マイクロアレイ実験の比較から発現遺伝子が異なることも示唆され(Wasano et al. 2014)、少しの構造変化で作用機序が異なってくる可能性も否定できない。

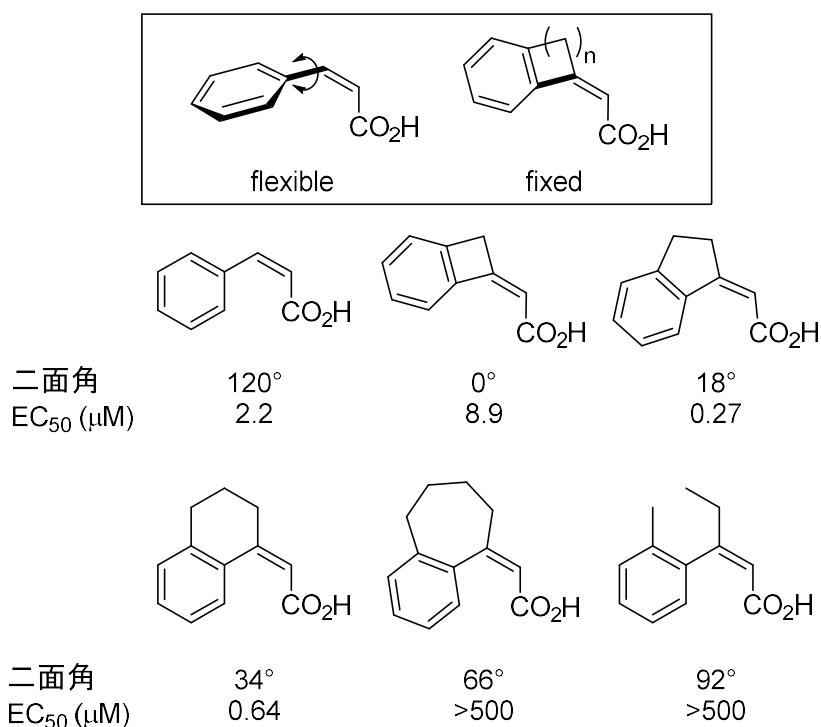


図 5 架橋型シス桂皮酸類縁体の二面角(ベンゼン-オレフィン)と EC₅₀

シス桂皮酸アンタゴニストの探索

シス桂皮酸の作用機序の解明に少しでも寄与すべく、シス桂皮酸特異的アンタゴニストの探索を行った。我々が合成したシス桂皮酸類縁体ライブラリーから幼根伸長抑制作用を示さなかった、もしくは弱かった化合物をピックアップし、シス桂皮酸と同時にレタス幼根に作用させるという手法で行ったところ、いくつかのアンタゴニストが見つかった(図 6)。その中で、若干の伸長促進作用を示すが、オーキシシン(インドール酢酸など)の作用を抑制しない化合物が 2 種見出された(Okuda et al. 2014)。ちなみに、オーキシシンアンタゴニスト様作用を示す既知化合物の PCIB (*(p*-chlorophenoxy)isobutyric acid) や AOPP (amino oxyphenylpropionic acid) もシス桂皮酸の作用抑制作用を示したが、上記我々の化合物はオーキシシンの作用を抑制しないことから、別種の作用機序を持つものと考えられる。この結果は、後で述べる項目で有用な情報をもたらした。

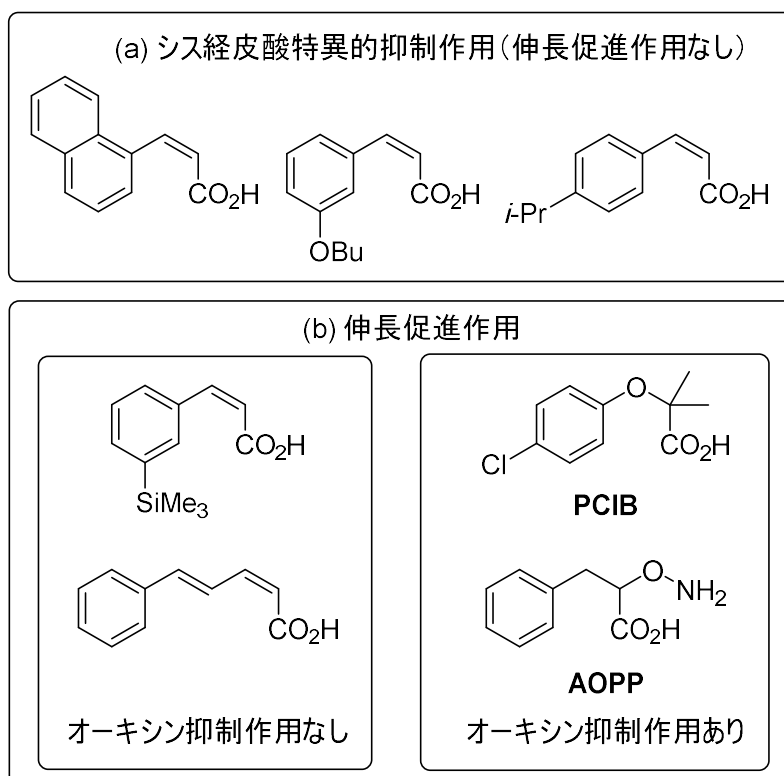


図 6 シス桂皮酸特異的アンタゴニスト

シス桂皮酸蛍光プローブ

シス桂皮酸の植物内での集積もしくは作用部位を実験化学的に検証するには、分子タグを結合させる、いわゆる分子プローブが有効である。ただし、タグによって分子そのものが別分子になってしまうので、分子プローブが元分子と同種の活性を示すことを慎重に見極めないといけない。そのためには不活性な類似構造の化合物を対照体として比較検討する必要がある。シス桂皮酸には植物に不活性なトランス桂皮酸という立体異性体があるのでこれを対照体として分子プローブの開発を進めた。タグとしては感度が高く観察が容易な蛍光基を用いることにした。先の構造活性相関研究から、蛍光基を結合させる部位は活性を低減させないフェニル基上のメタ位が適切であると考え、そこに何らかのリンカーを介して蛍光基を結合させることとした。しかしフェニル基のメタ位との接続部位にアルコキシ基（エーテル結合）を用いると活性が激減したので、他の官能基を試したところ sp^2 混成軌道の原子からなる置換基（官能基）が望ましいことが分かった。立体的な要因があるのであろう。そこで合成の容易さや安定性などを加味して最終的にはオキシムエーテルを使用し、リンカーにはアルキル鎖を用いた。分子プローブで汎用される PEG（ポリエチレングリコール）

リンカーでは活性が消失した。PEG は極性が高いため、植物に吸収されるのに必要な脂溶性が十分でないであろう。最後に炭素鎖長についても検討したところ C8 が最も活性に影響が少ない長さであった (図 7)。同様にトランス桂皮酸でも蛍光プローブを合成した。

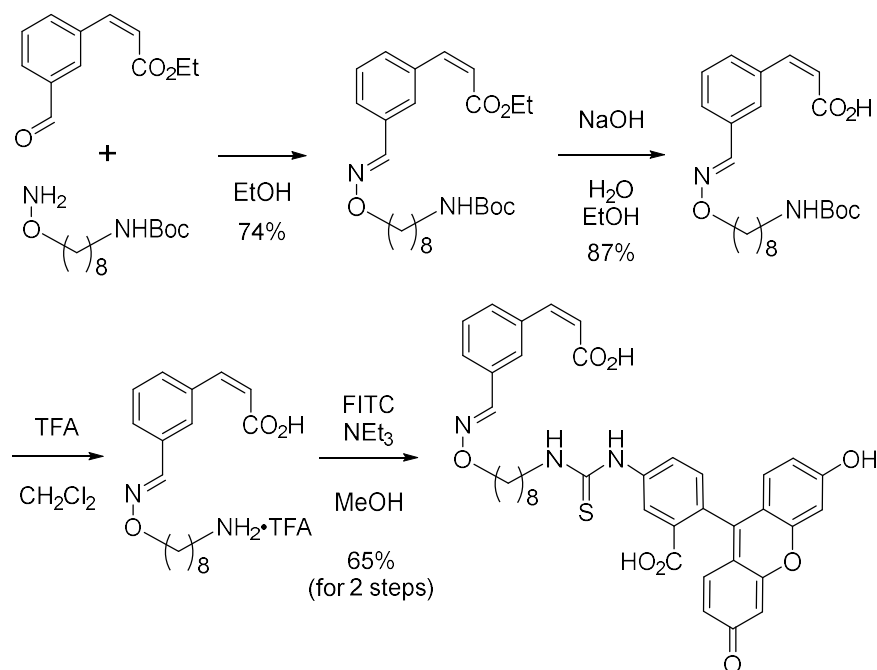


図 7 蛍光プローブの合成

上記の蛍光プローブを用いて分子イメージング実験を行った。合成したシス体およびトランス体の蛍光プローブをレタス幼根に作用させたところ、シス体プローブでは幼根の先端に蛍光が観察された (図 8a)。さらに共焦点顕微鏡で観察したところ、幼根の先端の根冠部分と思われる部位に蛍光が観察された (図 8b)。細胞内には粒状の構造体が見られ、その構造体に強い蛍光シグナルが蓄積している。さらに、その状態のままシス桂皮酸を作用させると根冠付近の蛍光は消失した。一方でトランス桂皮酸を作用させても蛍光は維持されたままであった。一方でトランス桂皮酸プローブを幼根に作用させても、根冠付近の蛍光は観察されなかった。以上の実験結果から、根冠付近にシス桂皮酸プローブが特異的に留まるが、シス桂皮酸を加えると蛍光が消失したことから、そのプローブは根冠から追い出された、すなわちシス桂皮酸プローブとシス桂皮酸は根冠付近に何らかの親和性の高い部位 (受容体?) があり、互いに競合することが分かった (Fukuda et al. 2016)。シス桂皮酸の蛍光プローブが蓄積する粒状の構造体は、アミロプラスト様の細胞小器官に見えるが、実体はわかってい

ない。

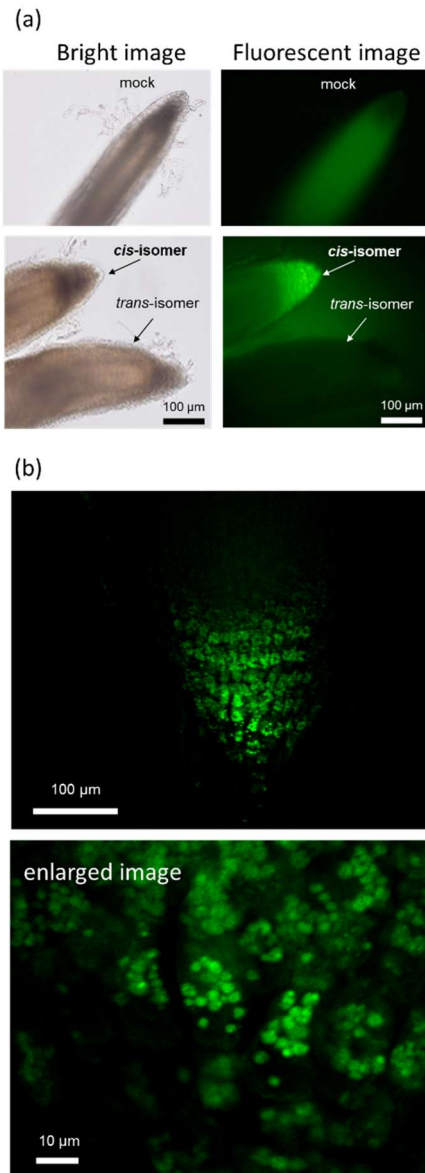


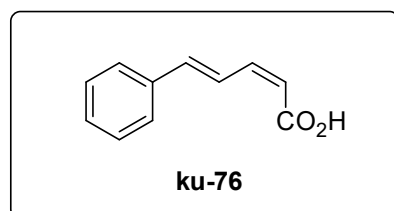
図 8 シスおよびトランス桂皮酸蛍光プローブを用いた分子イメージング実験
(a) 明視野と暗視野での分子イメージング. (b) シス桂皮酸プローブによる共焦点蛍光顕微鏡による観察

重力屈性阻害剤

先の実験で根冠付近がシス桂皮酸に対して親和性の高い部位である可能性が示された。この部位にはコルメラ細胞が存在する。コルメラ細胞には根の重力屈性を司る重力感受器官がある。ということは、シス桂皮酸は重力屈性にも影響している可能性がある。そこで、藤井 G の和佐野らが重力屈性の専門家であ

る著者の一人の森田（当時 名大院農教授）と共同でレタス幼根に対する重力屈性阻害試験を行った。シャーレに試験化合物を溶かした寒天培地を敷き、そこに催芽した植物幼根を水平に寝かせ、重力屈性により屈曲する角度を測定するという手法である。植物生理学ではシロイヌナズナを試験植物とするのが定石であるが、我々はこれまでの実験の経緯およびサイズが大きく取り扱いが容易なレタス幼根をスクリーニングに用いた。その結果、シス桂皮酸に重力屈性阻害活性があることを確認した。しかし伸長抑制が強いために重力屈性阻害は観察されにくい。そこで、我々のシス桂皮酸類縁体ライブラリーの中から伸長抑制作用を示さない化合物をいくつか選び出し、重力屈性の特異的阻害剤の探索したところ、強力な阻害剤 **ku-76** を発見した（図 9）(Shindo et al. 2020b)。実はこの化合物はオーキシンの抑制作用がない化合物として見出したものである（図 6）。重力屈性阻害化合物と言えば Naptalam (NPA), alkoxyauxins, gravacin, yucasin (Tsugafune et al. 2017)などが知られているが（図 10）、いずれもオーキシンの極性輸送や生合成の抑制効果とその活性の主因であるため、成長阻害の副作用は免れない。しかし **ku-76** は成長抑制が観察されない点で特異的である。また、5 μ M という低濃度で活性が発現していることから、阻害剤としてかなり有望なリード化合物であると期待した。

(a)



(b)



(c)

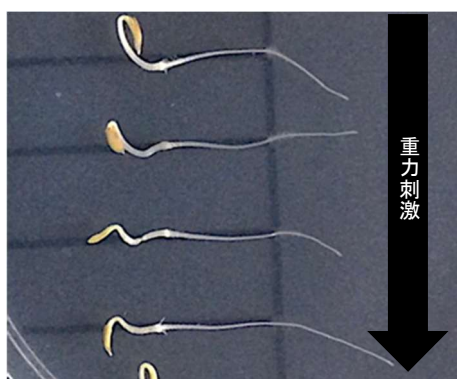


図 9 (a)重力屈性特異的阻害剤 **ku-76** の化学構造、(b)レタス幼根に対する重力屈性阻害試験(mock)、(c) **ku-76** 処理したレタス幼根

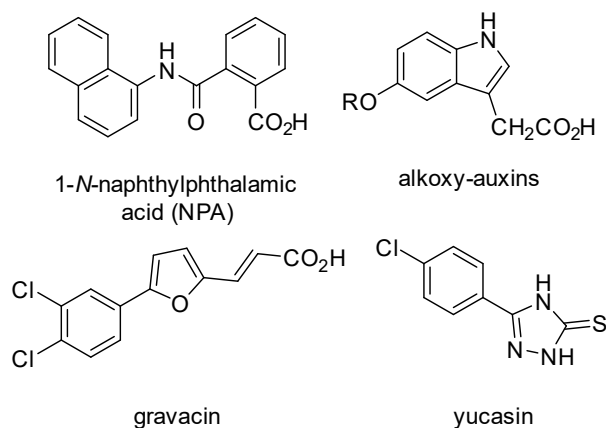


図 10 代表的な既知の重力屈性阻害化合物

次に **ku-76** を起点に誘導体を合成し、構造活性相関研究を行った。この化合物の特徴である(2*Z*,4*E*)-ペンタジエン酸骨格に関して、立体異性体ならびに還元体などの関連類縁体を系統的に合成したところ、立体化学は(2*Z*,4*E*)体のみが阻害活性を示し他の立体異性体には有意の活性は認められなかった。またカルボン酸をアミド、アルコール、エステルなどの官能基に変換しても有意の重力屈性阻害活性は見られなかった(Shindo et al. 2020b) (図 11)。

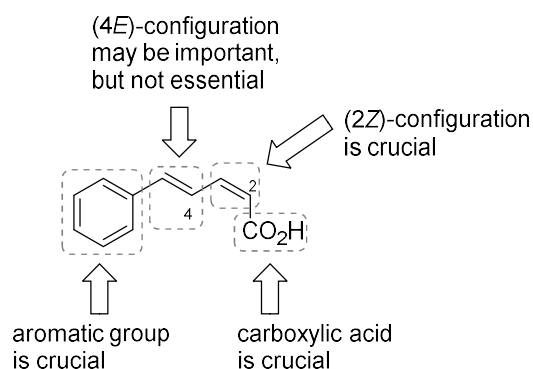


図 11 **ku-76** の重力屈性阻害作用に関する構造活性相関（レタス幼根）

そこでさらに強力な重力屈性選択的阻害剤の開発に向けて類縁体の合成を進めた。芳香環上及び直鎖上 4 位は置換基を導入しても活性が低下しないという構造活性相関の結果を鑑み、さらに立体配座を固定することでさらなる活性の強化を目指し、4 位と芳香環オルト位とを架橋した誘導体を多数合成した。その結果ベンゾチオフェン環を有する **4** が $0.2 \mu\text{M}$ で伸長抑制することなく重力屈性を強力に抑制した。また 2–3 位のシスアルケンベンゼン環に置換した誘導体 **5** では最高で $0.05 \mu\text{M}$ で阻害活性を示したが若干の伸長抑制活性も観察された。この系統は NPA とも構造類似性が高いのである程度予想された結果である (Shindo et al. 2020a)(図 12)。

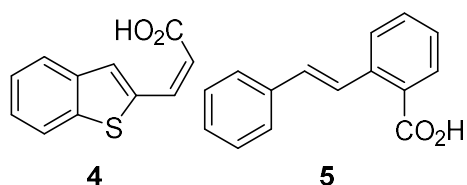


図 12 重力屈性阻害作用を示す **ku-76** 類縁体

さらに強力な重力屈性阻害剤を探索すべく、直鎖の 4 位に様々な置換基を系統的に導入した。ハロゲン原子を置換すると活性は **ku-76** よりも向上し最高 $0.01 \mu\text{M}$ でも有意の差を示したが、若干伸長抑制も観察された。炭素置換基ではアルカンやアルケンよりもアルキンを導入した場合に活性が飛躍的に向上し、フェニルエチニル基が置換した **6** で強い活性を示した。特に *p*-methoxyphenylethynyl 基を導入した BMA (**6b**: 4-benzylidene-4-(4-methoxyphenyl)hex-2,5-enynoic acid) は $0.01 \mu\text{M}$ すなわち 10 nM でも強力に重力屈性を阻害し、かつ、伸長抑制を一切示さず、植物根の重力屈性特異的超強力阻害剤を見出すことに成功した (図 13) (Nishimura et al. 2023a)。以前の蛍光プローブの合成の際に得られた知見—すなわち置換基に sp^2 もしくは sp 混成の原子

で繋げば、活性の低下をもたらさずに付加価値を付与できる一が機能したと考えられる。NPA という既存の代表的オーキシン極性輸送阻害剤（重力屈性も伸長も阻害する）よりも強力かつ重力屈性阻害選択的である。

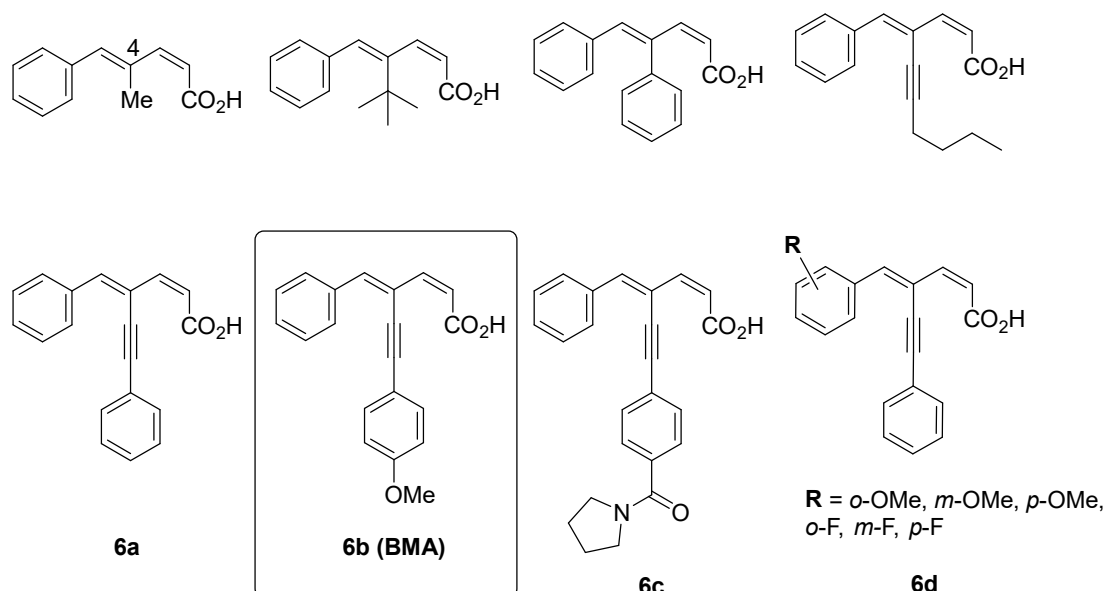


図 13 強力な重力屈性特異的阻害作用を示す C4-置換 **ku-76** 類縁体

シロイヌナズナを用いた **BMA** の作用機構の解析

上述したとおり、**BMA** はレタス芽生えの根の成長を妨げることなく重力屈性を阻害する。この特徴的な作用はシロイヌナズナにおいても同様に見られ、 $0.1 \mu\text{M}$ の濃度から有意に効果を示し、さらに高濃度 ($> 1 \mu\text{M}$) では根が螺旋を描く程の著しい重力屈性異常が見られた (図 14)。**BMA** が示すこの性質は、これまでに報告されている化合物では見られない興味深いものである。根の重力屈性を含む根の成長制御には根端部におけるオーキシン濃度勾配の形成が重要であることがわかっている。そこで、**BMA** の作用機構を明らかにする試みとして、まずオーキシンマーカである *DR5::GFP* を用いて根端のオーキシン分布を観察した。その結果 **BMA** 処理により *GFP* シグナルの発現パターンに明らかな変化が見られたことから、**BMA** は正常なオーキシン分布形成を阻害することにより重力屈性に影響を与えたと推測された (Nishimura et al. 2023)。

BMA はオーキシン活性およびアンチオーキシン活性を持たず、オーキシン合成遺伝子 *YUCCA* 過剰発現体の様な表現型を示さないことなどから、オーキシンシグナル伝達や生合成には作用しないと考えられる (Mashiguchi et al. 2011)。

残された可能性として、BMA が示すオーキシン分布形成への影響は、オーキシン極性輸送の阻害に起因すると考えるのが妥当であろう。実際に、桂皮酸やフラボノイド類などの植物天然化合物、さらにその誘導体である NPA がオーキシン極性輸送を阻害する活性を有することが示されている(Jacobs and Ruber 1988; Brown et al. 2001)。しかし、それらを始めとした既知のオーキシン輸送阻害剤は、重力屈性に影響を与える一方で伸長に対しても著しい阻害効果を示す。おそらく、植物体全体のオーキシン極性輸送に影響を与えることが理由であると考えられる。このことから、BMA のオーキシン極性輸送阻害は、既知のオーキシン輸送阻害剤と作用点を異にし、根端での重力に応じた輸送に特異的に働く可能性が考えられる。オーキシン輸送体は植物全体で様々な生理現象に関わるが、オーキシン排出体 PIN2 と PIN3 および取り込み体 AUX1 が特に根端の重力屈性に関わるとされている(Han et al. 2021)。また、*pin2* および *aux1* 変異体の根は重力屈性異常を示し、BMA 処理した根の様子と酷似していることから、BMA の標的タンパク質の有力候補である。まず、*DR5::GUS* を用いて、BMA がオーキシン取り込みに影響を与えるか評価したが、有意な影響は見られず、オーキシン取り込みには作用しないようである。次に、BMA が PIN2 および PIN3 の細胞内局在制御に関与する可能性について検討したが、PIN2-GFP と PIN3-GFP の細胞内局在パターンに変化は見られなかった。このことは少なくとも、Brefeldin A とは異なり PIN2 および PIN3 の細胞内局在制御に作用することでオーキシン輸送に影響を与えているわけではないことを示している(Geldner et al. 2003)。BMA が PIN2 あるいは PIN3 を標的とするかに関しては、オーキシン排出活性に直接作用する可能性など、さらなる解析を行う必要がある。また、オーキシン極性輸送は、PGP など他の輸送体や D6PK など PIN の活性制御に関わる因子が協調的に機能することから、より幅広い作用や標的を想定した研究が期待される(Geisler and Murphy, 2006; Bassukas et al. 2022)。

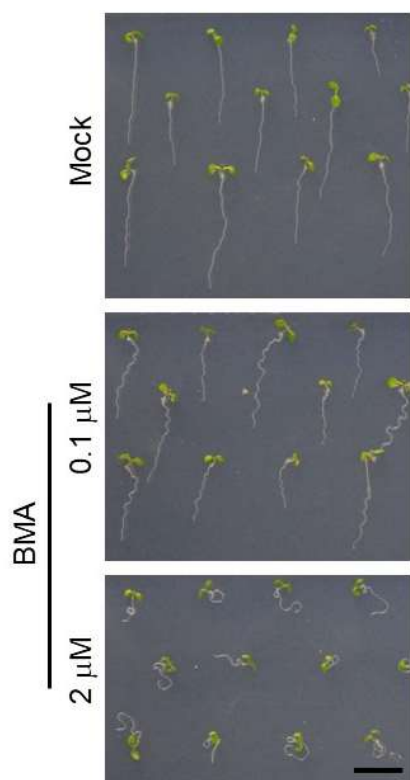


図 14 BMA がシロイヌナズナ芽生えの根の伸長方向に与える効果

BMA を含む固形培地にシロイヌナズナの種子を播種し、縦に置いて培養した。BMA 0.1 μM で根は波打つように成長する。さらに高濃度の BMA 2 μM では、根は著しい伸長方向の異常を示す。

終わりに

筆者らの研究グループが、アレロケミカルであるシス桂皮酸配糖体を起点にして、幼根伸長抑制作用を示すシス桂皮酸の類縁体合成から構造活性相関、ケミカルバイオロジー的手法を用いた局在部位の探索により重力屈性阻害作用を見出し、さらにその類縁体合成から強力な特異的阻害剤 **BMA** の開発に辿りついた経緯を本研究ノートに記した。この成果は天然物化学、有機合成化学、植物生理学の専門家が協力して異分野融合科学を展開し、見出されたものである。

重力屈性は、コルメラ細胞が重力方向を認識し、オーキシシン分布形成の過程を経て屈曲を引き起こすまで、複数の連続する時空間的に異なる細胞応答により成り立っている。最近、最初のイベントである重力感受に関して、コルメラ細胞で重力方向を認識する仕組みが明らかにされるなど、これまでに多くの知見が積み重ねられてきた(Morita, 2010; Nishimura et al. 2023b)。しかし、オーキシシン輸送方向の制御や伸長部位における細胞成長の制御など、未だに不明な点も多い。BMA が示す作用は、オーキシシン極性輸送だけではなく、重力感受やオー

キシン極性輸送に続くコルメラ細胞内重力シグナル伝達に関与する可能性も示している。BMAは、新たな因子を単離・同定し、未解明の制御を解き明かすツールとして役割を果たすことが期待される。さらには、植物成長調節剤、例えば枯らさない緑化調節剤としての応用利用も期待される。

謝辞

本研究は東京農工大藤井義晴名誉教授、和佐野直也博士（現 九大院農 助教）、農業環境技術研究所平舘俊太郎 主任研究員（現 九大院農 教授）、および九州大学先導物質化学研究所の狩野有宏准教授、松本健司助教（現 鹿児島大工 教授）安部真人博士（現 愛媛大農 准教授）西川慶祐博士（現 阪市大理 講師）奥田勝博博士（現 旭川医大助教）福永幸裕博士、児玉梢氏、杉山裕美修士、および九大院総合理工学府 福田洋修士、孫軍博士、古澤佑貴修士、牧川早希修士らのご協力により成されたものである。また、生物系特定産業技術研究支援センター（BRAIN）「イノベーション創出基礎研究推進事業」（藤井代表）、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業（藤井代表）、積水化学研究助成（新藤）、文科省科研費基盤研究 B（新藤）、新学術領域研究（掛谷代表・化学コミュ）（新藤）、文科省共同利用共同研究拠点事業などの助成を受けました。この場を借りて深謝いたします。

文献

- Abe M, Nishikawa K, Fukuda H, Nakanishi K et al. (2012) Key structural features of *cis*-cinnamic acid as an allelochemical. *Phytochemistry* **84**: 56–67.
- Bassukas AEL, Xiao Y, Schwechheimer C (2022) Phosphorylation control of PIN auxin transporters. *Curr Opin Plant Biol* **65**: 102146.
- Brown DE, Rashotte AM, Murphy AS, Normanly J et al. (2001) Flavonoids Act as Negative Regulators of Auxin Transport in Vivo in Arabidopsis. *Plant Physiol* **126**: 524–535.
- Ferro N, Bredow T, Jacobsen H-J, Reinard T (2010) Route to Novel Auxin: Auxin Chemical Space toward Biological Correlation Carriers. *Chem Rev* **11**: 4690–4708.
- Fukuda H, Nishikawa K, Fukunaga Y, Okuda K et al. (2016) Synthesis of fluorescent molecular probes based on *cis*-cinnamic acid and molecular imaging of lettuce roots. *Tetrahedron* **72**: 6492–6498.
- Geisler M, Murphy AS (2006) The ABC of auxin transport: The role of p-glycoproteins

- in plant development. *FEBS Lett* **580**: 1094–1102.
- Geldner N, Anders N, Wolters H, Keicher J et al. (2003) The Arabidopsis GNOM ARF-GEF Mediates Endosomal Recycling, Auxin Transport, and Auxin-Dependent Plant. *Growth Cell* **112**: 219–230.
- Han H, Adamowski M, Qi L, Alotaibi SS et al. (2021) PIN-mediated polar auxin transport regulations in plant tropic responses. *New Phytol* **232**: 510–522.
- Hiradate S, Morita S, Furubayashi A, Fujii Y et al. (2005) Plant growth inhibition by *cis*-cinnamoyl glucosides and *cis*-cinnamic acid. *J Chem Ecol* **31**: 591–601.
- Jacobs M, Rubery PH (1988) Naturally Occurring Auxin Transport Regulators. *Science* **241**: 346–349.
- Mashiguchi K, Tanaka K, Sakai T, Sugawara S et al. (2011) The main auxin biosynthesis pathway in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci* **108**: 18512–18517.
- Matsuo K, Nishikawa K, Shindo M (2011) Stereoselective synthesis of β -glycosyl esters of *cis*-cinnamic acid and its derivatives using unprotected glycosyl donors. *Tetrahedron Lett* **52**: 5688–5692.
- Morita MT (2010) Directional Gravity Sensing in Gravitropism. *Annu Rev Plant Biol* **61**: 705–720.
- Nishikawa K, Fukuda H, Abe M, Nakanishi K et al. (2013a) Substituent effects of *cis*-cinnamic acid analogues as plant growth inhibitors. *Phytochemistry* **96**: 132–147.
- Nishikawa K, Fukuda H, Abe M, Nakanishi K et al. (2013b) Design and synthesis of conformationally constrained analogues of *cis*-cinnamic acid and evaluation of their plant growth inhibitory activity. *Phytochemistry* **96**: 223–234.
- Nishimura T, Makigawa S, Sun J, Kodama K et al. (2023a) Design and synthesis of strong root gravitropism inhibitors with no concomitant growth inhibition. *Sci Rep* **13**: 5173.
- Nishimura T, Mori S, Shikata H, Nakamura M et al. (2023b) Cell polarity linked to gravity sensing is generated by LZY translocation from statoliths to the plasma membrane. *Science* **381**: 1006–1010.
- Okuda K, Nishikawa K, Fukuda H, Fujii Y et al. (2014) *cis*-Cinnamic Acid Selective Suppressors Distinct from Auxin Inhibitors. *Chem Pharm Bull* **62**: 600–607.
- Shindo M, Makigawa S, Kodama K, Sugiyama H et al. (2020a) Design and chemical synthesis of root gravitropism inhibitors: Bridged analogues of ku-76 have more potent activity. *Phytochemistry* **179**: 112508.
- Shindo M, Makigawa S, Matsumoto K, Iwata T et al. (2020b) Essential structural features of (2Z,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid for inhibition of root gravitropism. *Phytochemistry* **172**: 112287.

- Tsugafune S, Mashiguchi K, Fukui K, Takebayashi Y et al. (2017) Yucasin DF, a potent and persistent inhibitor of auxin biosynthesis in plants. *Sci Rep* **7**: 13992.
- Wasano N, Sugano M, Nishikawa K, Okuda K et al. (2013) Root-specific induction of early auxin-responsive genes in *Arabidopsis thaliana* by *cis*-cinnamic acid. *Plant Biotechnol* **30**: 465–471.
- Wasano N, Sugano M, Nishikawa K, Okuda K et al. (2014) Transcriptomic evaluation of the enhanced plant growth-inhibitory activity caused by derivatization of *cis*-cinnamic acid. *J Pestic Sci* **39**: 85–90.