



自己防御システムとしての植物免疫 —免疫システムの普遍性と多様性—

山口淳二, 池田 亮

(北海道大学大学院 生命科学院・先端生命科学研究院)

1. はじめに

私たちヒトも含めて、生物は絶えず様々な病原体からの攻撃にさらされています。とはいえ、私たちは、これに対する防御システムを持っていますから、いつも病気であるようなことはありません。病原体に対するこのような防御機構のことを「**免疫**」と総称します。このような防御システムは、ヒトを中心とした哺乳類だけにあるのではなく、全ての生物が備えている**基本属性**です。遺伝子組換え技術として欠くことのできない制限酵素や近頃注目を浴びている RNAi も、もとをただせばこのような免疫システムの一部といえます。

植物も、独自の「免疫」システムを発達させてきました。本稿では、植物免疫について説明しながら、生物に普遍的な部分と、植物に特徴的な部分とはどこか、ということに焦点をあてて判りやすく解説します。

2. 植物免疫の特徴

ヒトの免疫の場合、もし病原体が以前に感染したものであれば、体内の免疫細胞がこれを記憶していて（免疫記憶）、数時間以内にこれを排除します。これを「**適応免疫**」と称します。しかし、今まで一度も感染したことのないウイルスや細菌といった病原体に攻撃された場合、異なった免疫応答システムが防御してくれます。これは、「**自然免疫**」と呼ばれるもので、病原体が作り出す様々な異種分子を認識し、樹状細胞やマクロファージのような免疫細胞がこのような病原体を殺傷する、というものです。

植物は、ご存じのように抗体に代表される「**適応免疫**」を持っていません。しかし、前述の「**自然免疫**」と比較的よく似た「**植物免疫**」と総称される防御機構を発達させてきました。

2-1. 過敏反応（HR）による病原体抵抗性

植物免疫の最大の特徴は、**個々の細胞が全防御過程を担う**という点と**細胞死による病原体の封じ込め**という点にあります。前述の自然免疫の場合、マクロファージのような免疫担当細胞が、丁度巡回中の警察官のように体内を循環し、病原体のような異物の排除を担当してくれます。しかし、植物には、このような可動型の免疫担当細胞が存在しないので、個々の細胞が病原体の認識（これ

については後述します）から防御までの一連の過程を行っています。病原体侵入時に示す細胞の防御過程は、**過敏反応（HR, hypersensitive response）**と総称されます。これは、サリチル酸（SA）、ジャスモン酸（JA）あるいはエチレン（ET）といった植物ホルモンを介して、PR タンパク質などの防御関連タンパク質群が誘導され、抗菌作用を示すようになります（図1）。

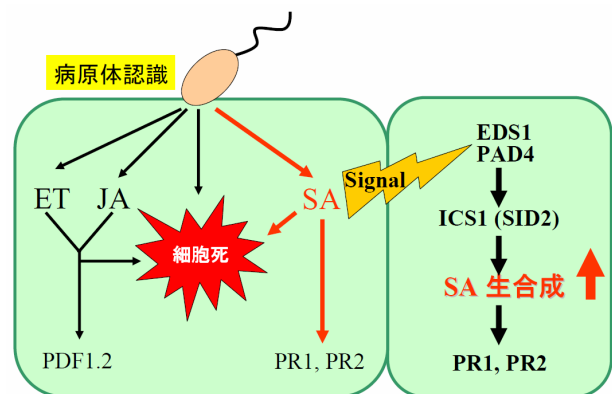


図1: 植物免疫機構の概略

特に**サリチル酸（SA）**は植物免疫では重要で、個々の細胞における免疫シグナルであるばかりでなく、これが他の細胞や器官に移動することにより、植物全体が抵抗性を獲得することができます。これは、**全身獲得抵抗性**といわれる現象で、初めて病原体が感染した場合、「来たぞ！」という「警戒」シグナルが全身を駆けめぐることにより、植物体全体が抵抗性を高める、という働きがあります（図1右）。

2-2. HR 細胞死

このような防御機構の最終・最強の兵器が「**細胞死**」です。植物では、免疫担当細胞によって病原体を殺すことが出来ないわけですから、病原体に侵入を許した細胞は、自ら死ぬことにより、病原体の感染拡大を防ぐという戦略を実行します。「（植物体）全体が助かるために、自らは死を選ぶ」というのは、何とか涙ぐましい話ですが、実際この方法が最も効果的な感染拡大の防御手段であることは間違いありません。従って、HRの一環として細胞死が誘導されるということになります。このことから、このような植物特有の

防御過程のことを HR 細胞死と呼ぶことも一般化しています。

表紙タイトルの左に掲げている葉の写真をよくご覧ください。右の葉には、黄色い無数の斑点があります。この斑点は、病原体に抵抗するため、植物が HR 細胞死を起こした結果、ということになります。こう考えると、葉の一枚一枚に、必死で生きてきた証（履歴）がある、ということがよく理解できるのではないのでしょうか。そういう視点から、身の回りの植物にも、もう一度注意を向けてみたらいかがでしょうか。

3. 植物免疫関連遺伝子 *CAD1* のはたらき

私たちは、このような細胞死を基盤とする植物免疫機構を解明するために、シロイヌナズナというモデル植物を用いて、分子遺伝学的アプローチを試みています。

3-1. *cad1* 変異体の単離

前述のように、植物では、病原体感染時の抵抗性として HR を伴う細胞死が観察されます。そこで、病原体がない時でも細胞死が起きてしまう変異体、疑似病斑変異体のスクリーニングを行いました。その結果、単離されたのが *cad1* という変異体です。*cad1* は constitutive activated cell death mutant の略です。この変異体は、矮性を示す（図 2 左）と同時に、緑葉に病斑が出現し（図 2 中）、枯れてしまいます。トリパンブルー染色をすると、病斑による細胞死が青く示されますが、この変異体では維管束に沿うように細胞死が出現します（図 2 右）。

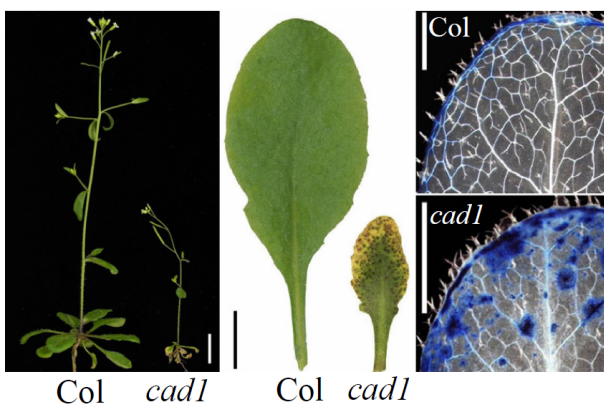


図2: *cad1* 変異体の特徴 (Col は野生型)

3-2. *cad1* 変異体の病原体抵抗性

このような細胞死は、本当に免疫と関係があるのでしょうか？そこで、この変異体に病原体を感染させ、その抵抗性について調べてみました。トマト斑葉細菌病菌 (*Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000) という病原細菌を緑葉に接種し、

その生育を観察しました（図 3 左）。そうすると、野生型では接種 3 日後には菌数が約 1000 倍に増えるのに対し、*cad1* 変異体ではせいぜい 10 倍程度にしか増殖しませんでした（図 3 中：図の縦軸は菌数の log 表示）。これは、細胞死が活性化されたことにより、この変異体では病原体に対する抵抗性が増したことを意味します。また、*cad1* 変異体では、HR として防御時に誘導される PR 遺伝子群が常時発現しています（図 3 右）。これらのことを考えあわせると、この変異体では、1) 植物免疫に関係する遺伝子が破壊されていること、2) その結果常時細胞死が起き、また病原体に対する抵抗性が亢進していること、3) おそらく原因遺伝子 *CAD1* は植物免疫の負の制御因子であること、等が推測されました。

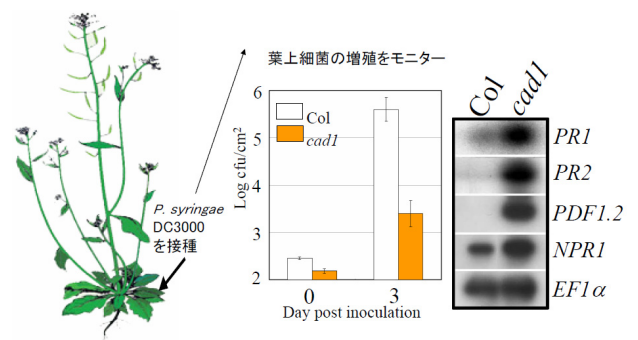


図3: 病原体抵抗性と PR 遺伝子の発現

3-3. *CAD1* 遺伝子の単離とその特徴

私たちは、*cad1* 変異体の原因遺伝子 *CAD1* をクローニングしました。この遺伝子は、植物では未だ報告されていない新規遺伝子でしたが、アミノ酸配列の検索結果から、MACPF（図 4 の赤枠

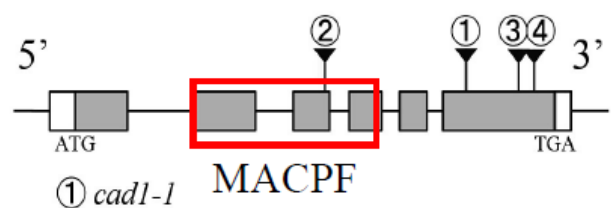


図4: *CAD1* 遺伝子の構造

部分) ドメインが保存されていることが判りました。MACPF ドメインは、ヒトの自然免疫に関係するパーフォリンや補体成分タンパク質にも保存されています。パーフォリンは、ナチュラルキラー (NK) 細胞のような免疫担当細胞から分泌されるタンパク質ですが、標的となる病原菌やガン細胞の細胞膜上で重合し、孔をあける殺傷タンパク質です（図 5）。ただし、*CAD1* には同じような孔開けの働きはないようです。しかし、「ヒトと植物でよく似た MACPF タンパク質がともに免疫

システムに働いている」という事実はとても興味深いことだと思いませんか？そして、ヒトでもこのパーフォリン欠損の遺伝病が確認されています。この患者さんは、免疫細胞の活性化、炎症性サイトカインの産生亢進が観察され、通常幼児期に死亡します。ヒトと植物という全く異なる生体システムにおいて、MACPF タンパク質の欠損が免疫不全を引き起こすという点は、**免疫という生物システムの普遍性**を如実に示す結果です。

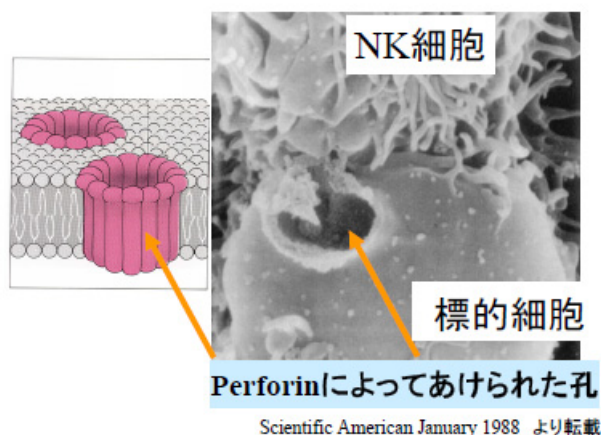


図5: パーフォリンによる病原菌の殺傷

3-4. 今後の *CAD1* 遺伝子解析

ここに示しましたように、*cad1* 変異体とその原因遺伝子 *CAD1* はとても興味深い特徴をもっています。現在は *CAD1* 遺伝子のはたらきについて多角的な研究を進めています。図3において、*cad1* 変異体では、病原体に対する抵抗性が亢進していることを示しました。さらには、植物の免疫シグナルとして説明した（図1参照）サリチル酸も、野生型に比べて30倍以上蓄積していることが判明しました。現在は、サリチル酸をはじめとする様々な植物免疫・細胞死調節ネットワークとの関連を調べる遺伝学的解析、*CAD1* タンパク質と相互作用するタンパク質の解析、*cad1* 変異体の復帰突然変異体を用いた研究等を進めることにより、この遺伝子の機能の解明を目指しています。

上記の中で、**復帰突然変異体**を用いた研究について簡単に紹介しましょう。*cad1* 変異体は恒常的に細胞死形質を示します。復帰突然変異体とは、そのような形質が正常に復帰する変異体のことです。*cad1* 変異体そのものは、致死性を示し、後代の種子が収穫できません。しかし、これにサリチル酸合成酵素欠損変異体 *sid2* を交配すると、致死形質が無くなり、細胞死形質、矮性形質も緩和されます（図6左）。このような二重変異体 (*sid2 cad1* と記述します) の種子に再度変異原処理を施し、後代種子群より細胞死形質がなくなり、正常

に復帰した変異体をスクリーニングしました。その結果単離されたのが、*cad1* 復帰突然変異体 *can1* です。*can1* では、トリパンブルー染色で観察される *cad1* の細胞死形質がなくなり、また矮性形質もなくなって、葉サイズもほぼ野生型と同じになります（図6左）。また、細胞死が活性化された時に発現する *PR* 遺伝子群も抑制されます（図6右）。ここでは示しませんが、病原体に対する抵抗性も完全に失われていますので、*can1* は完全な *cad1* 復帰突然変異体といえます。

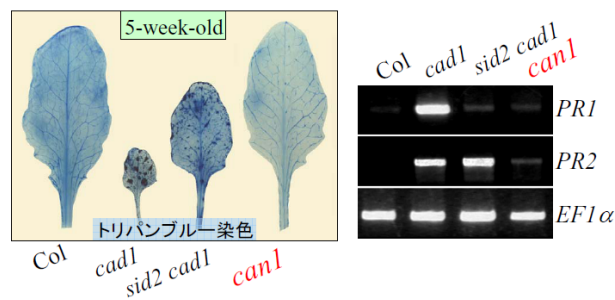


図6: 復帰突然変異体 *can1* の特徴

現在この原因遺伝子の map-based クローニングを進めています。原因遺伝子が何なのかは、今後のお楽しみです。このような結果も含めて、多角的に解析を進めていくことで、*CAD1* 遺伝子のはたらきが明らかになってくることでしょう。楽しみにしててください。

4. 植物免疫の普遍性と多様性

私たちが研究を進めている *CAD1* 遺伝子を中心に植物免疫について解説してきました。この遺伝子以外にも、植物免疫と自然免疫では関連する遺伝子群に多くの共通性がみられます。

4-1. 病原体認識機構の共通性

病原性細菌には鞭毛をもつものが多くあります。シロイヌナズナのような植物は、この鞭毛のタンパク質フラジェリンを認識するしくみがあります。これには膜貫通型受容体キナーゼ FLS2 が関係します。興味深いことに、ヒトにも同様のフラジェリンを認識する受容体 TLR5 があり、構造的にもよく似ています。このような病原体受容機構の相似性だけでなく、その下流の細胞内シグナル伝達経路においても、MAP キナーゼカスケードの関与、最終的に転写因子による免疫応答遺伝子群の制御等、共通点が散在しています。

4-2. 免疫シグナルの共通性

何度か解説したようにサリチル酸 (SA) は、植物免疫の活性化シグナルとして重要です。一方、サリチル酸の誘導体であるアセチルサリチル酸

は、私たちにとっては、**アスピリン**という名称で、解熱剤・鎮痛剤として重宝されています(図7)。アスピリンは、ヤナギ樹皮から単離されたサリシンがもととなり、その後人工合成されました。ヤナギに鎮痛作用があることは、古代ギリシアのヒポクラテスが述べているそうです。「柳楊子」とは、ヤナギの鎮痛作用を利用して歯痛を緩和させるためのものです。このように、**人類は、植物が示す薬理作用成分を効果的に利用してきました。**

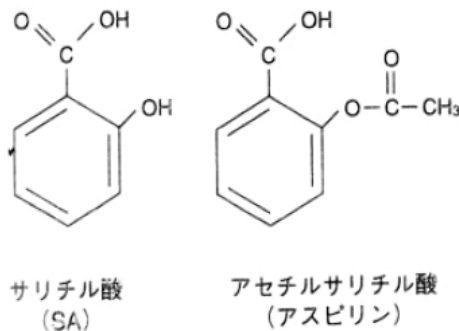


図7: サリチル酸とアスピリン

話を元に戻しましょう。植物ではサリチル酸が免疫の活性化(HR 細胞死経路の活性化)機能をもつのにに対し、ヒトではアスピリンは免疫機構の抑制(炎症反応の抑制)に関係することになります。一つは活性化, 他方は抑制と、果たす役割は正反対ですが、いずれも免疫機構の重要な制御シグナルであるという点では共通しています。これなども植物免疫と自然免疫の共通性を示す一例と考えられます。

さらに共通点についてお話ししましょう。ヒトにおけるアスピリンの作用点は、**IκB-NFκB** というタンパク質複合体にあります。このうち **IκB** はアンキリンリピートという特殊なドメインを持つタンパク質です。同様のアンキリンリピートは植物免疫関連タンパク質 **NPR1** にも存在し、このタンパク質はサリチル酸シグナルの鍵因子であることが判っています。

4-3. 免疫システムの普遍性と多様性

それでは、このような植物免疫とヒトの自然免疫の共通性はどのように説明されるのでしょうか。おそらく、はるか遠い昔、生物の源である始源細胞は、自己と非自己を区別するために、非自己のもつ分子を異物として認識するしくみを発達させたと考えられます。自己の細胞表層に異物分子(非自己)を認識する受容体が出来たわけです。そして、その受容情報を細胞内に伝えるシグナル伝達系が発達し、最終的に関連遺伝子群の発現を制御する応答システムが完成したと考えられます。これは、外界に広がる環境条件を認識す

る、いわゆる**外環境センサーシステム**の一種と考えられます。このような外環境センサーシステムを構成する遺伝子群は、その後様々な環境要因に対応して進化・多様化の道を辿ってきた訳です。

植物免疫システムも自然免疫システムも、もとをただせばこのような外環境センサーに端を発する、いわゆる「同じ孔のムジナ」です。ですから、その後の進化過程で違って来た点も多くありますが、「その応答ネットワークの一部は昔から利用してきたタンパク質やそのドメイン構造を未だに使い続けている」、というのが実情だと思います。これが**免疫システムの普遍性**ということの説明ではないでしょうか。

アスピリンの所で、植物の薬効成分の話をしました。これなどは生物がサリチル酸・アスピリンを細胞内シグナルとして利用し続けており、その名残として、植物免疫や自然免疫の制御シグナルとしての今がある、ということではないでしょうか。

5. おわりに

本稿では、どちらかという植物と動物の免疫システムの共通性・普遍性を強調して記しました。そのため、植物と動物の防御機構は本当によく似ているのだ、という印象を持たれたかも知れません。誤解のないよう断れば、もちろん多くの過程に違いがあります。ただ、違いばかりを強調しても意味がないので、ここではあえて普遍性を中心に再構成して植物免疫システムを解説したわけです。細菌、カビ、ウイルスといった病原体にとって、感染先がヒトであろうと植物であろうと知ったことではないのです。その感染戦略は、植物病原体でも動物病原体でもよく似たものです。だとすれば、当然防御機構も似たものになるとは考えられませんか？

謝辞:

本稿に記した **CAD1** 研究は、研究室内外の多くの方の協力により進められてきたものです。特に現在一緒に研究を進めている、筒井友和、浅田裕、山本雅子、各氏に謝意を表します。

参考文献

Morita-Yamamuro C, et al. (2005) The Arabidopsis gene CAD1 controls programmed cell death in the plant immune system and encodes a protein containing a MACPF domain. Plant Cell Physiol., 46: 902-912