

# 病原細菌に対する植物免疫シグナリングネットワークの動態研究

峯 彰 (京都大学大学院農学研究科)

[mine.akira.8c@kyoto-u.ac.jp](mailto:mine.akira.8c@kyoto-u.ac.jp)

植物は自身の生存を脅かす病原体から身を守るための免疫系を備えている。植物免疫の活性化は病原体に対する抵抗性を付与する一方で、生長阻害を伴うという負の側面もある。また、固着生活を営む植物は、病原体の感染に応答すると同時に、刻一刻と変化する環境にも対応しなければならない。本稿では、植物免疫に関与する様々なシグナル伝達経路が複雑な相互作用を介したシグナリングネットワークを形成し、過剰な免疫応答による生長阻害を回避したり、温度変化に合わせて免疫応答を調節したりする特性を発揮することを紹介する。加えて、病原細菌が植物免疫シグナリングネットワークの特性を利用して免疫応答を抑制する仕組みについても紹介する。

## はじめに

生命を構成する要素であるタンパク質や代謝産物などは単独で働くだけではなく、複雑な相互作用を介してネットワークを形成し、互いに影響を及ぼし合っている。したがって、生命現象を理解するためには、その背景で機能する分子が織りなすネットワークの構造と機能を解き明かすことが肝要になる。

植物免疫は、その活性化を担う受容体のタイプによって大別される<sup>1)</sup>。パターン認識受容体は細胞表面に局在し、MAMP と呼ばれる、微生物に広く存在する分子を認識して免疫を活性化する。パターン認識受容体が活性化する免疫は、パターン誘導免疫 (PTI) と呼ばれる。他方、nucleotide-binding domain leucine-rich repeat (NLR) 受容体は、免疫応答に干渉するために病原体が送り込むエフェクターを認識することで免疫を活性化する。NLR 受容体が活性化する免疫は、エフェクター誘導免疫 (ETI) と呼ばれる。PTI と ETI のいずれにおいても、MAP キナーゼ (MAPK) の活性化や細胞質  $Ca^{2+}$  濃度の上昇、活性酸素種や植物ホルモンの産生が起これ、それらに関連する様々なシグナル伝達経路が活性化される。これらのシグナル伝達経路は互いに影響を及ぼし合うシグナリングネットワークを形成することが明らかになってきている<sup>1,2,3)</sup>。

## PTI に必要な特性を生み出す植物免疫シグナリングネットワーク

PTI を活性化する MAMP は、病原体、非病原体の区別なく存在する。例えば、細菌由来の MAMP の一種である鞭毛構成タンパク質フラジェリンは、植物に対する病原性に関係なく、細菌に広く存在することは明らかである。すなわち、PTI は病原体だけでなく非病原体に対しても誘導される。免疫活性化は生長阻害を伴うことから<sup>4)</sup>、PTI は非病原体に対する不必要な免疫活性化を回避する「調節能」を持たなければならない。同時に、病原体のエフェクターや温度などの環境変化による免疫応答への干渉を乗り越える「頑健性」を備えていなければ、刻一刻と変化する環境の中で病原体の感染を阻止することはできない。

演者は、免疫に関与する植物ホルモンに着目し、そのシグナリングネットワークから生み出される機能特性の解明を目指して研究を進めてきた。ジャスモン酸 (JA) とサリチル酸 (SA) は免疫応答を制御する主要な植物ホルモンである。JA は殺傷した宿主細胞から栄養を摂取する病原菌

に対する免疫応答の誘導に関わり、SA は生きた宿主細胞から栄養を摂取する病原体に対する免疫応答に必要である。JA と SA は相互拮抗的に作用することが知られており、これは病原菌のタイプに応じていずれかの免疫応答を優先的に活性化するためではないかと考えられている<sup>5)</sup>。演者は、フラジェリンが誘導する PTI において、JA は SA 応答を抑制するだけでなく時には活性化することを発見した<sup>6)</sup>。JA は MYC 転写因子を介して *PAD4* の発現を抑制する。*PAD4* は SA の生合成に関わる *EDS5* の発現に必要な遺伝子である。さらに、JA によって活性化された MYC 転写因子は *EDS5* のプロモーターに結合し転写を活性化する (図 1)。この JA、*PAD4*、*EDS5* から成る制御ネットワークは incoherent type-4 feed-forward loop と呼ばれ、生物応答の制御に関わるという報告はほとんどなく、その機能に対する理解は進んでいなかった<sup>7)</sup>。分子遺伝学的解析から、JA による *PAD4* の発現抑制は、フラジェリンによって誘導される SA 蓄積を減少させる働きがあることが分かった (図 1A)。SA の過剰な蓄積は生育阻害を引き起こすことから<sup>8)</sup>、JA による SA 蓄積の抑制は、*PAD4* が機能できる状況、例えば、非病原体の感染時において SA による生育阻害を軽減する調節能をもたらすと考えられる。一方で、JA による *EDS5* の発現誘導は、病原体のエフェクターや高温によって *PAD4* の働きが阻害された場合の SA 蓄積に必要であることが示された (図 1B)。すなわち、病原体のエフェクターや高温などの環境要因によって *PAD4* が機能できない場合には、JA の作用は一転して SA 蓄積を促進する方向へと働き、頑健な抵抗性を可能にする。このように、JA-SA 相互作用はステレオタイプな拮抗作用だけでなく、植物が直面する状況に応じて柔軟に変化し、調節能と頑健性を PTI に付与することが明らかになった。

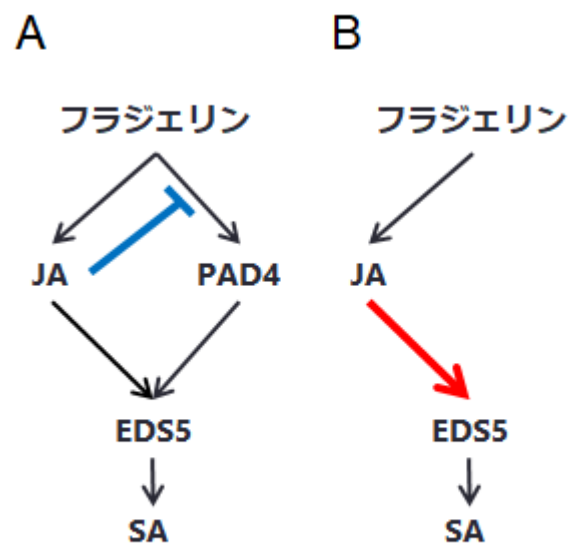


図1. JAによるSA蓄積のフィードフォワード制御

### 病原細菌による植物免疫シグナリングネットワークの転用

PTI は植物ホルモンシグナリングネットワークから生み出される頑健性を備えている。それにもかかわらず、エフェクターの働きによって PTI は抑制され、病原体の感染を許してしまう。例えば、病原細菌 *Pseudomonas syringae* が産生する植物毒素コロナチンは、活性型 JA である JA イソロイシンの構造類似体であり、その受容体に結合して JA シグナリングを活性化することで SA 蓄積を抑制する<sup>9)</sup>。コロナチンとは異なるメカニズムで JA シグナリングを活性化するエフェクターも多く見つかっている<sup>10)</sup>。したがって、JA シグナリングの活性化を通じた SA 応答の阻害は病原細菌にとって有利に働くと考えられる。しかし、前述したように、JA は SA 蓄積を促進する働きもある。JA シグナリングを活性化するエフェクターの作用は SA 蓄積を阻害するだけなのだろうか？

MAPK は免疫に関与するタンパク質リン酸化酵素であり、リン酸化を介して活性化される<sup>11)</sup>。MAPK のリン酸化は、細菌由来の MAMP であるフラジェリンによって誘導される PTI で起こり、

細菌抵抗性の発揮に必要である。演者は、コロナチンが MAPK のリン酸化を阻害することを見出した<sup>12)</sup>。分子遺伝学的な解析から、コロナチンはタンパク質脱リン酸化酵素をコードする *HAI1* を介して MAPK の不活性化と免疫抑制を行うことを示した (図 2)。

コロナチンと同様に、JA も *HAI1* の発現を誘導した。つまり、フラジェリンによって誘導される PTI において JA は、SA の過剰な蓄積を防ぐだけでなく、MAPK の過剰な活性化を避けるための役割も担うと考えられた。コロナチンは、植物が本来恩恵を受けるべき JA-SA-MAPK ネットワークのこの特性を転用することで、SA だけでなく MAPK の働きも阻害し、PTI を効率よく抑制するのだろう。興味深いことに、ETI が活性化されると、コロナチンによる JA シグナリングの転用が無効化されることを発見した。このことから、ETI が病原体に対して有効な抵抗性を発揮できる背景には、エフェクターの作用を無効化する仕組みがあると考えられた。

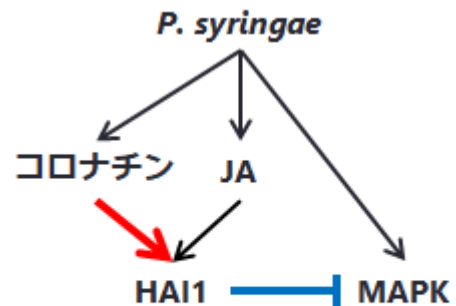


図2 コロナチンによる植物免疫シグナリングネットワークの転用

## おわりに

地に根を張り動くことのない植物は、病原体や環境変化などの複合的な外部刺激に適切に対処しなくてはならない。したがって、植物の免疫応答と環境応答を統合的に理解することは、科学的知見に基づく植物病害制御法の開発に資するだけでなく、深刻化する気候変動への対応を見据えた研究・技術開発に欠かせない。本稿では、JA、PAD4、EDS5 から成る制御ネットワークが過剰な SA 蓄積を避ける調節能と、エフェクターや高温による免疫応答への干渉を乗り越えて SA 蓄積を可能にする頑健性を同時に付与することを紹介した。興味深いことに、JA による頑健な SA 蓄積の仕組みはアブラナ科植物に限定されているようであった<sup>6)</sup>。この制御ネットワークを組み込むことができれば、他科の植物に頑健な SA 応答を付与することできるかもしれない。他方、*P. syringae* のエフェクターの一種であるコロナチンは、植物免疫シグナリングネットワークの特性を利用し、免疫を抑制することも紹介した。これに対して、植物は ETI を誘導し、コロナチンの作用を無効化することで抵抗性を再発揮することも分かってきた。ETI によるエフェクター作用の無効化の仕組みや、この現象がどの程度普遍的なのかについては今後の更なる研究が必要である。本稿で扱ってきた植物と病原体の攻防の背景にあるシグナリングネットワークの構造と機能に対する理解がより一層深まれば、栽培環境や病原体の種類に合わせて植物の病害抵抗性をデザインすることが可能になると期待される。

## 謝辞

日本農学進歩賞の受賞にあたり、国立大学法人京都大学農学部および一般社団法人日本植物病理学会よりご推薦を賜りました。澤山茂樹農学部長、土佐幸雄会長ならびに関係者の皆様に心より御礼申し上げます。本講演で紹介した研究を遂行するにあたり、京都大学の奥野哲郎教授・高野義孝教授・三瀬和之准教授・海道真典助教 (現摂南大学)、マックスプランク植物育種学研究所の津田賢一博士 (現華中農業大学)、名古屋大学の多田安臣教授ならびに立命館大学の竹田篤史教授をはじめとして、多くの方々のご指導・ご協力を賜りました。心より感謝申し上げます。

## 引用文献

1. Lu Y, Tsuda K. Intimate Association of PRR- and NLR-Mediated Signaling in Plant Immunity. *Mol Plant Microbe Interact.* 2021;34(1):3-14.
2. Mine A, Sato M, Tsuda K. Toward a systems understanding of plant-microbe interactions. *Front Plant Sci.* 2014;5:423.
3. Mine A, Seyfferth C, Kracher B, Berens ML, Becker D, Tsuda K. The Defense Phytohormone Signaling Network Enables Rapid, High-Amplitude Transcriptional Reprogramming during Effector-Triggered Immunity. *Plant Cell.* 2018;30(6):1199-219.
4. Huot B, Yao J, Montgomery BL, He SY. Growth-defense tradeoffs in plants: a balancing act to optimize fitness. *Mol Plant.* 2014;7(8):1267-87.
5. Glazebrook J. Contrasting mechanisms of defense against biotrophic and necrotrophic pathogens. *Annu Rev Phytopathol.* 2005;43:205-27.
6. Mine A, Nobori T, Salazar-Rondon MC, Winkelmuller TM, Anver S, Becker D, et al. An incoherent feed-forward loop mediates robustness and tunability in a plant immune network. *EMBO Rep.* 2017;18(3):464-76.
7. Alon U. Network motifs: theory and experimental approaches. *Nat Rev Genet.* 2007;8(6):450-61.
8. Zhang Y, Goritschnig S, Dong X, Li X. A gain-of-function mutation in a plant disease resistance gene leads to constitutive activation of downstream signal transduction pathways in suppressor of *npr1-1*, constitutive 1. *Plant Cell.* 2003;15(11):2636-46.
9. Zheng X, Spivey Natalie W, Zeng W, Liu P-P, Fu Zheng Q, Klessig Daniel F, et al. Coronatine Promotes *Pseudomonas syringae* Virulence in Plants by Activating a Signaling Cascade that Inhibits Salicylic Acid Accumulation. *Cell Host & Microbe.* 2012;11(6):587-96.
10. Zhang L, Zhang F, Melotto M, Yao J, He SY. Jasmonate signaling and manipulation by pathogens and insects. *J Exp Bot.* 2017;68(6):1371-85.
11. Zhang M, Su J, Zhang Y, Xu J, Zhang S. Conveying endogenous and exogenous signals: MAPK cascades in plant growth and defense. *Curr Opin Plant Biol.* 2018;45(Pt A):1-10.
12. Mine A, Berens ML, Nobori T, Anver S, Fukumoto K, Winkelmuller TM, et al. Pathogen exploitation of an abscisic acid- and jasmonate-inducible MAPK phosphatase and its interception by Arabidopsis immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(28):7456-61.