

# 1. 植物ウイルスの感染と宿主因子

佐藤 昌直, 渡辺 雄一郎

東京大学大学院総合文化研究科

植物ウイルスの感染は、複製あるいは細胞間移行の際にウイルスタンパク質が利用する宿主因子との相互作用が可能か否かでまず決定される。たとえウイルス感染が成立しても、その後に宿主が防御応答を起こすと感染の継続あるいは拡大は阻止される。ウイルス増殖を巡って植物がどのようにしてウイルス感染と関わりあっているか、宿主因子からゲノムまで発展させて考えたい。また、防御応答において機能する宿主因子解析から、植物の病原体応答機構と動物の自然免疫機構との類似性も示唆されており、今後、領域をこえた研究交流を期待したい。

## はじめに

動物ウイルスの宿主域は、その細胞表面にウイルスが侵略時に利用する受容体分子が存在するか否かで決まる。一方、植物細胞の周辺に強固な細胞壁があり、ウイルスの侵入を許すような宿主分子の存在はない。傷あるいは昆虫などの媒介生物を介して初めて植物細胞内へ侵入する。侵入後の複製などの基本的な単細胞レベルでの増殖機構については植物ウイルスと動物ウイルスの間で共通点が多い。

植物ウイルスの場合、動物ウイルス以上に宿主因子との親和性および宿主による防御応答との兼ね合いで感染の成否が決定される。そのため、ウイルス感染を考える際、それを抑制しようとする宿主の静的、動的抵抗性を考える必要がある。

植物は体制、生活環だけでなくゲノム構成も動物に比べるとユニークな点があり、重複遺伝子から派生した「冗長な機能」を駆使した階層的な防御システムを備えている。一方で、植物における病原体抵抗性機構の解析から動物の自然免疫系との類似性も指摘され、植物免疫という概念も提出されている<sup>1)</sup>。動物、植物の研究者の接点が今後増えることを期待して、植物ウイルス感染に関連する宿主因子の紹介を試みたい。本稿では植物のウイルス抑制機構とウ

イルス増殖に目をむけ、植物ウイルス感染における宿主因子を概観する。こうした本稿全体のイメージを図1に示す。

## 1. ウイルスの感染と植物の防御応答

まず、植物におけるウイルスの基本的な活動と病原体感染に対する植物の分子機構をまとめておきたい。

### 1) 植物ウイルスの感染過程

1980年代後半、逆遺伝学的手法を駆使した一連の研究によって、植物ウイルス遺伝子産物の基本的な機能が明らかにされた。タバコモザイクウイルス (TMV) がコードする遺伝子を欠損させるアプローチから、複製には複製タンパク質、細胞間移行には移行タンパク質、組織間移行にはコートタンパク質を必要とすることが明らかにされた<sup>2)</sup>。最近、キメラウイルスを用いた解析から TMV の複製タンパク質のヘリカーゼドメインが細胞間移行にも関与することが明らかになった<sup>3)</sup>。移行タンパク質は感染細胞内である種の膜構造を形成し、時間とともにその virus replication complex (VRC) と名づけられた構造を成長させること、その VRC は小胞体膜上を動いていることが明らかとなった<sup>4)</sup>。感染後約 14 時間でその動きのピークをむかえ、以後 4 時間ほどかけて動きが遅くなり、複製タンパク質が形成している (おそらく複製機構を含む別の膜構造) 構造をくわえ込む様子が観察される。そして感染後約 20-24 時間で、VRC は隣の細胞との間をつなぐ原形質連絡を経由して、隣の細胞へと移行していく。このように植物ウイルスは複製機構をくわえ込んだ形で、周囲の細胞へと移行すると考えられるようになった<sup>4)</sup>。

植物ウイルスが感染するという事は、これらの複製、細胞間移行の過程が宿主因子との相互作用を通じて進行す

## 連絡先

〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1  
 東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系  
 TEL : 03-5454-6776  
 E-mail : solan@bio.c.u-tokyo.ac.jp (渡辺雄一郎)

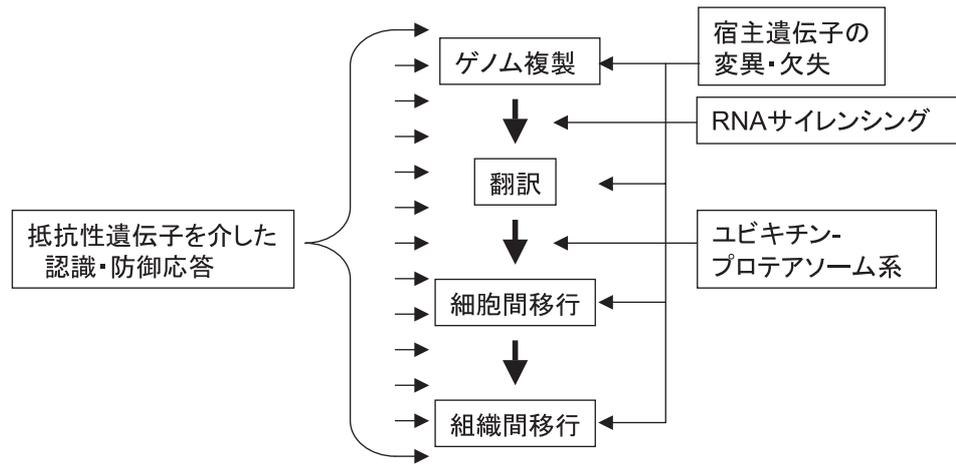


図1 植物の防御応答の階層性. ウイルスの生活環の様々なステップ, そこに関わるウイルス因子が防御応答のターゲットとなる. 抵抗性遺伝子を介した防御応答はウイルス因子あるいはウイルス感染により誘導される宿主因子の変化を認識するため, 様々な認識ターゲットを持つ広範な防御応答である.

るということであり, そのウイルスの宿主域は宿主因子とウイルス因子の親和性によって決定されるというのは当然であろう.

2) 植物の防御応答メカニズム

植物のウイルス感染に関わる宿主因子は古くから, 耐病性という育種の観点から想定されてきた. ウイルス感染に伴って感染部位局所的に細胞死を誘導し, ウイルス感染を拡大させない遺伝子としてタバコから単離された *N* 遺伝子は Toll/interleukin-1 receptor (TIR) -nucleotide binding site (NB)-leucine-rich repeat (LRR) をもつ遺伝子であった<sup>5)</sup>. 後に他のウイルスに対する抵抗性を決定する遺伝子として単離された *Rx*<sup>6)</sup>, *HRT*<sup>7)</sup>, *RCY*<sup>8)</sup> 遺伝子は coiled-coil (CC)-NB-LRR を持つ遺伝子であることがわかった. 植物ではこれらの Nucleotide binding oligomerization domain (NOD) ファミリー様の構造をもつ遺伝子<sup>9)</sup> は細菌, 菌類, あるいは昆虫に対する防御応答をコントロールする遺伝子として知られており, resistance gene (R 遺伝子)<sup>1)</sup> と呼ばれている. 多くの場合, これらの遺伝子が介在する防御応答ではプログラム細胞死が起きる. NB-LRR 型遺伝子はシロイヌナズナゲノム中に約 150, イネゲノムには約 600 存在する<sup>10,11)</sup>. R 遺伝子産物の作用機作として病原体由来分子と直接結合する場合 (レセプター-リガンドモデル), 病原体によって影響を受ける他の宿主因子の状態変化を認識する場合 (ガードモデル) が知られており (図2に2つのモデルを示す), 前者に関連する病原体分子を MAMPs (microbe-associated molecular patterns), 後者の宿主因子の変化を MIMPs (microbe-induced molecular patterns) と呼ぶことが提唱されている<sup>12)</sup>. 特に MIMPs を介した認識の場合, 病原体由来の特定の分子構造を認識する必要が

ない. そのため, レセプター-リガンドモデルでは理解しにくい, 1つの R 遺伝子が2つの全く異なった病原体の感染を認識する例<sup>13)</sup> も説明できそうである. これらから植物の病原体認識のレパートリーは R 遺伝子の数のみで限定されることがわかってきた. 加えて, R 遺伝子が関与する防御応答は応答初期に 2000 以上の遺伝子発現変動が伴う大規模なものである<sup>14)</sup>. 動物のように防御応答に特化した免疫担当細胞などを持たない植物は病原体認識から防御応答誘導までを個々の細胞で担うことになる. その限界を乗り越えるために病原体認識の多様性と大規模な転写リプログラミングを伴った防御応答を備えているのであろう.

ウイルス増殖に必要な宿主因子との親和性と共に, 植物による多様な防御応答をいかに回避するかはウイルスの効率の良い増殖にとって極めて重要である. 植物の病原体認識・防御応答機構はバラエティーに富んでおり (多様であり), その監視網, 防御応答から逃れることはウイルスが生き延びる上で重要な要因となっている. 以下, 宿主の防御応答に関与する因子からみてみよう.

2. 天然の抵抗性に関わる宿主因子

自然界でのウイルスと植物の相互作用の過程で選択された抵抗性はウイルスと植物の分子レベルの相互作用を研究する天然の研究材料である. これら抵抗性の研究は作物への応用だけでなく, ウイルス感染に対して植物遺伝子がどのような方向性を持って進化しているかを知る上で重要となる.

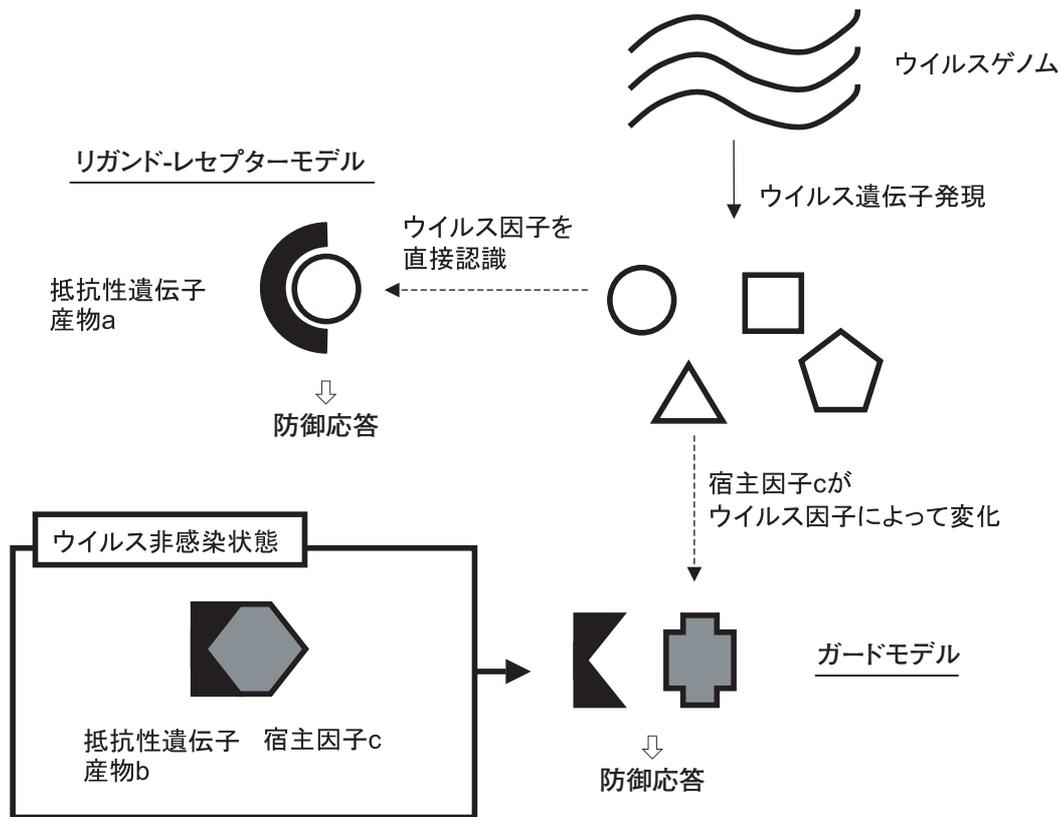


図2 抵抗性遺伝子を介した防御応答における病原体認識機構. リガンド-レセプターモデルに従う抵抗性遺伝子 a はウイルス遺伝子産物と直接結合し, 防御応答シグナリングを開始する. 一方, ガードモデルに従う抵抗性遺伝子 b はウイルスのターゲットになっている, あるいはウイルスの細胞内活動により間接的に影響を受ける宿主因子 c の状態を監視し, 変化が起きた場合に防御応答シグナリングを実行する.

### 1) ウイルスの増殖過程を阻害する宿主因子

ジャガイモの *Potato virus X* に対する R 遺伝子 *Rx* は分子レベルで研究が進んでいる R 遺伝子の 1 つである<sup>6)</sup>. *Rx* を持つジャガイモは 1 細胞でのウイルス増殖を阻害する<sup>15)</sup>. Baulcombe のグループはマップベースクローニングを用いて, *Rx* が CC-NB-LRR 遺伝子であることを突き止めた<sup>6)</sup>. 当時知られていた R 遺伝子のほぼ全てがプログラム細胞死を伴う防御応答を誘導していたため, *Rx* がプログラム細胞死を介さずに防御応答を行うことは驚きであった. しかし, 防御応答のエリシターであるウイルスのコートタンパク質を過剰発現させた場合, *Rx* 依存的な細胞死が観察された<sup>6)</sup>. 実際のウイルス感染では *Rx* 依存的にウイルス増殖が抑制され, コートタンパク質が蓄積しない. 過剰量のエリシターが継続して発現, 蓄積したことにより激しい防御反応として細胞死が起きたと考えられている.

TMV 抵抗性を付与する遺伝子として *Tm-2<sup>2</sup>* 遺伝子が知られている. *Tm-2<sup>2</sup>* 遺伝子をもったトマトでも増殖できる (抵抗性を打破する) TMV の解析から移行タンパク質内に 2 つのアミノ酸置換をもつことで抵抗性が打破されることが明らかとなり, ウイルスの細胞間移行が抑制されて

いることが示唆された<sup>16)</sup>. この *Tm-2<sup>2</sup>* 遺伝子は Hille らによって単離され, *Tm-2<sup>2</sup>* タンパク質は CC-NB-LRR 構造をもつ R 遺伝子であることが明らかとなった<sup>17)</sup>. 現在, 我々は細胞間移行の抑制との関係について解析を進めている. この遺伝子を TMV 感染タバコで異所的に発現させると, 壊死が起きることが観察されている (渡辺ら未発表).

### 2) ウイルス感染と細胞死

*Rx* と *Tm-2<sup>2</sup>* の例で示したように R 遺伝子あるいはエリシターの異所的な発現を起こした場合, 実際のウイルス感染時と応答が異なる. おそらく, R 遺伝子やエリシター量の量的な変化で防御応答のレベルが変わり, 細胞死にまで至るか否かの制御も変化することが予想される. 植物が準備している防御応答の階層性がこのような段階的な防御応答の基盤になっていると考えられる.

#### 2-1) NB-LRR タンパク質とシグナリング

NOD ファミリー様の遺伝子である *N* 遺伝子産物はエリシターの存在に依存して多量体を形成する<sup>18)</sup>. この多量体形成がシグナル伝達の初期メカニズムと考えられている.

その下流のシグナル伝達に関わることが想定される遺伝子も単離され始め、*SGT1* (ユビキチンリガーゼ(E3)タンパク質複合体因子), *SKP1* (ユビキチンリガーゼ (E3)タンパク質複合体因子), COP9 signalosome, *RAR1* (cysteine and histidine rich domain タンパク質), *EDS1* (リパーゼ様タンパク質), *NPR1/NIM1* (I $\kappa$ B と一部相同性を持つアンキリンリピートタンパク質) といった遺伝子が同定されている<sup>19-21)</sup>。これらの遺伝子は細菌や菌類に対する防御応答にも必要であり、*N* 遺伝子を介した防御応答も基本的な植物の防御応答シグナリングネットワークを介していることが示唆される。

## 2-2) 細胞死の制御機構

様々な病原体に対する応答の中でもウイルスに対する防御応答では、プログラム細胞死による感染細胞の死滅が重要な役割を果たす。自然界でウイルス感染に対してプログラム細胞死を引き起こす抵抗性の例として、先に触れた *N* 遺伝子を持つタバコに TMV が感染し局所壊死病斑を示す反応がよく取り上げられる。感染をうけた細胞の周囲の組織がウイルスの細胞間移行が進行する前に植物はその増殖を察知し、プログラム細胞死を引き起こしてウイルスの広がりを抑える。この形成された病斑周辺以上にはウイルス感染の拡大は起こらない。ウイルスの細胞間移行よりも速く周囲に伝わるウイルス感染シグナルの実体やプログラム細胞死を起こす細胞、起こさない細胞を規定するメカニズムなど未知の部分が多いが、これらの周辺を明らかにする新たな発見が続いている。

Dinesh-Kumar のグループは *N* 遺伝子依存プログラム細胞死の局所的な実行に必要な遺伝子として *BECLIN1* (タバコ *ATG6/VPS2/beclin 1* オルソログ) を同定した<sup>22)</sup>。この遺伝子の発現を抑制すると、組織全体に壊死反応が広がる。この相同遺伝子産物が酵母で欠損するとオートファジー (autophagy) が起こらなくなる<sup>23)</sup>。動物でもオートファジーと病原体感染との関連が報告されており<sup>24)</sup>、植物でのオートファジーと病原体抵抗性との関連についての研究を待ちたい。初谷らは液胞に存在するシステインプロテアーゼである VPE (vacuolar processing enzyme) が感染に伴うプログラム細胞死がおこる上で必須であることを報告した<sup>25)</sup>。この酵素は病原菌由来の毒素によって誘導される細胞死、TMV の感染に伴う壊死病斑形成時に起きる液胞の崩壊に関与することが示されており、植物の病原体応答における細胞死の実行因子と想像されている。

## 3) 劣性抵抗性遺伝子

遺伝学的に優性のウイルス抵抗性が多く知られているが、劣性のウイルス抵抗性も見つかっており、それらはウイルス増殖に関する宿主因子の変異あるいは欠損と予想されていた<sup>26)</sup>。この予見を裏付ける知見がピコルナウイルススーパー

ファミリーの *Potyvirus* に対する天然の劣性抵抗性研究から明らかになっている。これらのウイルスに対する抵抗性では劣性抵抗性の割合が他のウイルスに対するものよりも格段に高い<sup>27)</sup>。これらの劣性抵抗性は多くの科の植物で見つかったがゲノム情報が整備されておらず、遺伝子同定には至っていなかった。この状況を打開したのはモデル植物であるシロイヌナズナ (後述) を用いたウイルス増殖をサポートしない変異体の単離であった。Carrington のグループは *Turnip mosaic virus* (TuMV) 感染による病徴を示さない変異体を約 16 万の変異原処理した植物からスクリーニングしたところ、劣性 1 遺伝子による抵抗性を示す独立な 3 ラインを同定した<sup>28)</sup>。このラインの TuMV 抵抗性はすべて翻訳開始因子である *eIF (iso)4E* の変異によるものであった。*eIF4E* 遺伝子ファミリーのメンバーは酵母 2 ハイブリッドシステムによって種々の *Potyvirus* メンバーの VPg タンパクとの結合が確認されていた宿主因子であり、ウイルス感染との関連が疑われていた<sup>29-31)</sup>。この報告の後、既知の劣性抵抗性への *eIF4E* 遺伝子ファミリーの関与がいくつかの作物種で検討され、実際に *eIF4E* ファミリーメンバーの変異によって劣性ウイルス抵抗性が獲得されたことが示されている<sup>32-34)</sup>。植物ウイルスの中で *Potyvirus* は最大のグループであり、かつ、このウイルスグループに属するウイルスは異なる植物を宿主とし、多様に分化している。佐藤らは TuMV と *Clover yellow vein virus* という 2 つのウイルスをもちいて、この 2 つの翻訳開始因子それぞれの変異体シロイヌナズナに感染させた<sup>35)</sup>。すると、*Clover yellow vein virus* の場合には *eIF (iso)4E* を欠損したシロイヌナズナで増殖したが、*eIF4E* 欠損シロイヌナズナでは増殖しなかった。一方 TuMV は逆に *eIF4E* 欠損シロイヌナズナでは増殖したが、*eIF (iso)4E* 欠損シロイヌナズナでは増殖が認められずまったく逆のパターンとなった。また、*Pepper vein mottle virus* に対する抵抗性には *eIF4E* と *eIF (iso)4E* の両方が同時にウイルスとの親和性を喪失していなければならない<sup>36)</sup>。このように複数の相同遺伝子がある場合にウイルスはその中の種分化の過程でどの因子を用いるかを選んでいる。逆に植物は抵抗性のためにいずれかの宿主因子の変異を維持することも可能なのである。植物とウイルスの防御、感染戦略の一端はこのような重複遺伝子を巡る分子機構としてとらえられる。

## 3. ウイルス増殖に必要な宿主因子の探求

前章で触れたようにウイルス感染に関わる宿主因子研究において、植物を用いる 1 つの利点としてモデル植物での分子遺伝学が挙げられる。世代期間が短く、1 個体から数千の種子が得られるシロイヌナズナは順遺伝学に適した材料として研究が始まった。今や、ゲノム解析はすでに終了され<sup>37)</sup>、予測されている約 31,000 の遺伝子のほぼ 90 % について外来遺伝子挿入による遺伝子破壊株の整備が進めら

れている<sup>38, 39)</sup>。このように分子遺伝学、ゲノミクスの両面で強力な材料であるシロイヌナズナを用い、ウイルス生活環の様々な段階に影響を与える変異体が得られている。

### 1) ウイルスの複製にかかわる宿主因子

ウイルスは感染宿主細胞の中で、ある種の膜を利用して複製を始める。ただし、ウイルスがコードする複製タンパク質にはアミノ酸配列上、膜貫通ドメインなどは予測されなかったため、膜上の宿主タンパク質との相互作用が想定された。石川らは TMV 増殖に必要な宿主因子の突然変異体を単離することを目指し、シロイヌナズナを宿主に用いて約 6,000 個体の変異原処理植物から 2 つのラインを単離した<sup>40)</sup>。両者は同じ遺伝子に変異を持っており、*tom1* (*Tobacco mosaic virus multiplication 1*) と名付けられた。その *tom1-1* あるいは *tom1-2* の変異体では TMV の複製が野生型と比較して約 1/10 に抑えられる。後に TOM1 は小胞体、液胞膜上に局在し、ウイルス複製タンパク質と相互作用する膜貫通タンパク質であることが明らかにされた<sup>41)</sup>。

さらに、彼らは *tom1* から完全に TMV が増殖できなくなるような新たな変異体をスクリーニングした<sup>42)</sup>。実は TOM1 のホモログ遺伝子 *TOM3* がゲノム上に存在したのである。*tom3* 単独変異で TMV の複製がある程度、抑えられること、*tom1tom3* の二重変異体になると TMV が全く増殖できないことが明らかとなり、TMV はおそらく膜上に存在する TOM1, TOM3 タンパク質のいずれかあるいは両方を利用し、膜上に複製機構を形成することが示唆されている。

### 2) ウイルスタンパク質の翻訳に関わる宿主因子

石川らは別の植物ウイルス cucumber mosaic virus (CMV) を用いて、ウイルスが増殖できないシロイヌナズナ変異体 *cum1-1*, *cum2-1* を選抜した<sup>43, 44)</sup>。プロトプラストでの CMV の複製は正常なことから、ウイルスの移行が抑制されている可能性が示唆された。しかし、その原因遺伝子として単離されたのはウイルス移行タンパク質が相互作用する宿主因子ではなく、翻訳開始因子である *eIF4E*, *eIF4G* であった<sup>45)</sup>。これら遺伝子のホモログは宿主ゲノム上に複数存在する。そのため、そのうちの 1 つに変異や欠失が入っても、ホモログが存在するおかげで宿主の翻訳そのものには影響を与えない。一方、ウイルス移行タンパク質の翻訳は特定の翻訳開始因子に依存しており、その因子が変異するとウイルスの移行タンパク質が効率よく翻訳されない。結果としてウイルスの移行が滞り、このような形で変異体が単離されたと考えられる。別科に属す *Turnip crinkle virus* もこれらのシロイヌナズナ変異体では翻訳が抑制された<sup>45)</sup>。

## 4. 現象からの宿主因子に対するアプローチ

シロイヌナズナの逆遺伝学的アプローチは興味深い現象

があり、それに関連する遺伝子がある程度、特定できる際にも分子レベルでの知見を素早く得る強力な手段である。近年、注目を集めている 2 つの現象とウイルス感染、宿主因子に関しての知見を紹介する。

### 1) RNA レベルでの相互作用に関わる宿主因子

最近の 10 年、RNA サイレンシングという現象が注目を集めている。これは植物が、ウイルス遺伝子のように平素存在しない RNA、あるいはある mRNA が過剰に発現すると、その配列を特異的に認識し、分解反応が進む RNA サイレンシングという現象である<sup>46)</sup>。現在では動物で見つかった同様の現象との類似性から、植物でのこの現象も RNAi とよぶ研究者が増えている。

既知の植物ウイルスでは RNA をゲノムに持つものが全体の大多数を占める。侵略するウイルスごとにゲノム構造は異なるが、植物は RNA という共通分子をもとに対応できる。ウイルス RNA に相補的な配列の短い RNA を RNA 依存 RNA ポリメラーゼが合成し、これが一種のシグナル分子として作用する<sup>47)</sup>。次に RNaseIII 様のタンパク質の 1 つ、Dicer-like protein 2 が短い RNA の配列と相補的な配列をもったウイルス RNA を分解する<sup>47)</sup>。こうした機構は獲得免疫をもたない植物が、タンパク質レベルではなく、一段階前の RNA レベルで、外敵を抑制できるシステムを獲得したとも見ることができ。植物ウイルスは他の病原体に比べてゲノムサイズが小さく、コードしているタンパク質が少ない。そのような状況ではタンパク質レベルではなく、ウイルスのゲノム RNA を認識して防御応答を行うのは宿主にとって有効な手段である。

### 2) ウイルスタンパク質の翻訳後に関わる宿主因子

ユビキチン・プロテアソーム系は細胞内のタンパク質分解において種々の因子の制御などで重要な役割を果たしており、様々な高次機能の制御や環境ストレスに応答した恒常性の維持に必要である。動物において免疫現象や宿主のユビキチン・プロテアソーム系がウイルス自身の増殖に関与することが知られている<sup>48)</sup>。植物でも同様に種々の生物現象へのユビキチン・プロテアソーム系の関与に関心を持たれている。

病原体に対する防御応答におけるユビキチンリガーゼ (E3) タンパク質複合体の因子の 1 つ SGT1 の必要性<sup>19, 49, 50)</sup>、TMV の移行タンパク質の分解へのユビキチン-プロテアソーム系の関与について報告がある<sup>51)</sup>。渡辺らはこれらを受けて、ウイルス感染とユビキチン-プロテアソーム系の因子の発現との関連について解析している。タバコやシロイヌナズナにおいて TMV 感染によってユビキチン活性化酵素 (E1) の蓄積が増加すること<sup>52)</sup>、さらに TMV 感染時に mRNA の蓄積が変化する E2 のスクリーニングから *UBC1*, *UBC8*, *UBC14* を特定した。そして *UBC1*, *UBC14* 遺伝子の

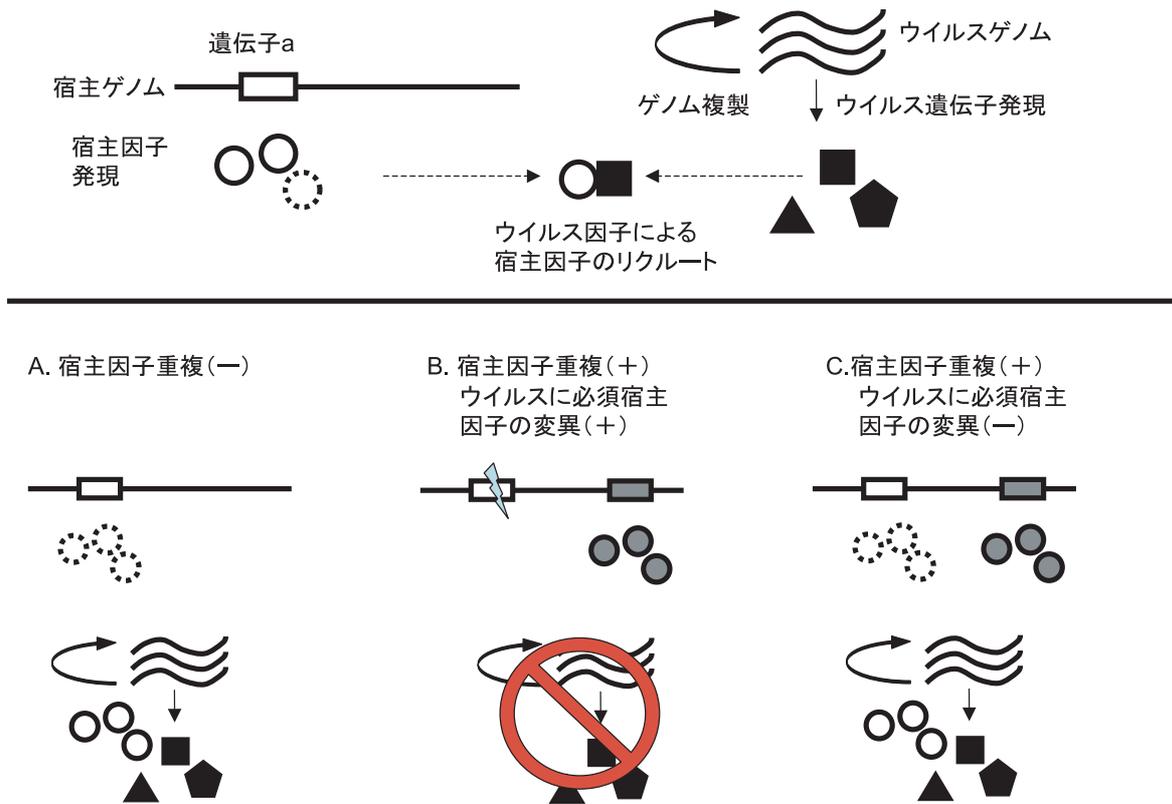


図3 ウイルス感染における宿主因子重複の役割のモデル。ウイルスは宿主因子を利用し、細胞内で増殖を行うため、宿主の遺伝子発現や代謝に影響を与える。A. 宿主因子重複が無い場合には、ウイルスによる宿主因子の利用により、宿主のためのその遺伝子産物が減少あるいは枯渇する。宿主が進化の過程でウイルスに利用される宿主因子を重複させると、ウイルス感染に対して柔軟に対応できる。B. 遺伝子重複により、遺伝子機能が重複すると片方の遺伝子を変異・欠失させても宿主には大きな影響はないが、それがウイルスにとって必須宿主因子の場合、ウイルス抵抗性になる。ウイルス感染による自然淘汰で、このような遺伝子型の宿主は選択される。C. 機能が重複した宿主因子を持つことにより、ウイルス感染が感染してもなお、植物にとっては致命的にならない。

破壊株ではTMV増殖が増加することを明らかにした(渡辺ら未発表)。これらのE2分子がウイルスに対する防御反応に関わることを示唆している。ユビキチン・プロテアソーム系因子がどのようにウイルス抵抗性反応に関わるかの解明が急がれる。

おわりに

最後にまとめとして2点、強調しておきたい。1つめはウイルスに対する植物の防御機構の階層性である。宿主因子の欠損や変異を介してウイルス遺伝子産物との親和性を失うのが第一層の防御機構であり、その後にもR遺伝子特異的な防御応答や2本鎖RNAに対して非特異的に働くRNAサイレンシング(RNAi)がウイルスを待ち受けている。ゲノムサイズが大きく、コードする遺伝子が多いウイルスの場合、ゲノムサイズが小さいウイルスよりもそれだけ植物に認識され、防御応答が実行される可能性は高い。既知の植物ウイルスの多くが比較的ゲノムサイズの小さい

一本鎖RNAウイルスである事実と植物の防御応答システムがどのように関連しているかは興味深い。

2つ目は植物のゲノムには重複遺伝子が多く、特定の機能をもった遺伝子が冗長に存在し、それらが抵抗性を与える手段になりえることである。植物ゲノムは他の生物と比べると倍数性に寛容なことが特徴である。シロイヌナズナも染色体の重複が見られ、4倍体であったものが進化の過程での染色体のシャッフリングの末、現在2倍体になったと考えられている<sup>53)</sup>。そのため、ゲノムが小さく冗長性も低いシロイヌナズナですら、重複した遺伝子が多くの場合見つかる<sup>37)</sup>。しかし、ここから植物は戦略を生み出したと筆者らは想像している。病原体感染などの生物ストレス関連で関与する遺伝子を見ると、重複遺伝子、類似遺伝子が多いのは、感染を受けた宿主が生き抜くための「保険」-ゲノム構成から発達した生命システムのロバストネス-に見えてくる。どんなに生物・非生物的なストレスがかかろうとも芽生えた場所で一生を過ごさなくてはならない状況下では、

いかにストレス源に対応するかが鍵となる。病原体認識のバリエーションは抵抗遺伝子の豊富さに比例し、劣性抵抗性で見られた宿主遺伝子の変異あるいは欠如についても遺伝子機能の重複がなければ選択されない形質であらう。宿主にとって必須な役割をする遺伝子を重複、あるいは分散させておき、ウイルス感染による自然選択がかかった場合にウイルス増殖に必要な宿主因子の変異体が生き残れるようになったと考えたい (図 3)。感受性の場合にも遺伝子重複は重要な役割を果たすだろう。宿主はウイルスに感染され、宿主遺伝子産物を利用されても、必須遺伝子を重複させておくことにより生き抜くことができる。病原体は重複遺伝子のうち 1 つの遺伝子を利用しているに過ぎない。感染そのものを防ぐ防御機構と感染されてもなお生きのびるためのゲノムレベルの生存戦略である。多くの生物でゲノム配列が解読され、その生物の持つ遺伝子が有限のものになった。宿主のゲノム構造、生活環をふまえて、1 つの生命システムとそれに感染するウイルスという視点でウイルス感染と宿主因子の関係を今後改めて、見直してみようと思う。

## 文 献

- 1) Dangl, J. L. & Jones, J. D.: Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature*. 411, 826-833, 2001.
- 2) タバコモザイクウイルス研究の 100 年 (岡田吉美著), 東大出版会, 東京, 2004.
- 3) Hirashima, K. & Watanabe, Y.: RNA helicase domain of tobamovirus replicase executes cell-to-cell movement possibly through collaboration with its nonconserved region. *J Virol*. 77, 12357-12362, 2003.
- 4) Kawakami, S. *et al.*: Tobacco mosaic virus infection spreads cell to cell as intact replication complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 101, 6291-6296, 2004.
- 5) Whitham, S. *et al.*: The product of the tobacco mosaic virus resistance gene N: similarity to toll and the interleukin-1 receptor. *Cell*. 78, 1101-1115, 1994.
- 6) Bendahmane, A. *et al.*: Agrobacterium transient expression system as a tool for the isolation of disease resistance genes: application to the Rx2 locus in potato. *Plant J*. 21, 73-81, 2000.
- 7) Cooley, M. B. *et al.*: Members of the Arabidopsis HRT/RPP8 family of resistance genes confer resistance to both viral and oomycete pathogens. *Plant Cell*. 12, 663-676, 2000.
- 8) Takahashi, H. *et al.*: RCY1, an Arabidopsis thaliana RPP8/HRT family resistance gene, conferring resistance to cucumber mosaic virus requires salicylic acid, ethylene and a novel signal transduction mechanism. *Plant J*. 32, 655-667, 2002.
- 9) Inohara *et al.*: NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem*. 74, 355-383, 2005.
- 10) Meyers, B. C. *et al.*: Genome-wide analysis of NBS-LRR-encoding genes in Arabidopsis. *Plant Cell*. 15, 809-834, 2003.
- 11) Goff, S. A. *et al.*: A draft sequence of the rice genome (*Oryza sativa* L. ssp. japonica). *Science*. 296, 92-100, 2002.
- 12) Mackey, D. & McFall, A. J.: MAMPs and MIMPs: proposed classifications for inducers of innate immunity. *Mol Microbiol*. 61, 1365-1371, 2006.
- 13) Vos, P. *et al.*: The tomato Mi-1 gene confers resistance to both root-knot nematodes and potato aphids. *Nat Biotechnol*. 16, 1365-1369, 1998.
- 14) Tao, Y. *et al.*: Quantitative nature of Arabidopsis responses during compatible and incompatible interactions with the bacterial pathogen *Pseudomonas syringae*. *Plant Cell*. 15, 317-330, 2003.
- 15) Kohm, B. A. *et al.*: A Potato Virus X Resistance Gene Mediates an Induced, Nonspecific Resistance in Protoplasts. *Plant Cell*. 5, 913-920, 1993.
- 16) Weber, H. *et al.*: Two amino acid substitutions in the tomato mosaic virus 30-kilodalton movement protein confer the ability to overcome the Tm-2(2) resistance gene in the tomato. *J Virol*. 67, 6432-6438, 1993.
- 17) Lanfermeijer, F. C. *et al.*: Cloning and characterization of the durable tomato mosaic virus resistance gene Tm-2(2) from *Lycopersicon esculentum*. *Plant Mol Biol*. 52, 1037-1049, 2003.
- 18) Mestre, P. & Baulcombe, D. C.: Elicitor-mediated oligomerization of the tobacco N disease resistance protein. *Plant Cell*. 18, 491-501, 2006.
- 19) Peart, J. R. *et al.*: Ubiquitin ligase-associated protein SGT1 is required for host and nonhost disease resistance in plants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99, 10865-10869, 2002.
- 20) Liu, Y. *et al.*: Tobacco Rar1, EDS1 and NPR1/NIM1 like genes are required for N-mediated resistance to tobacco mosaic virus. *Plant J*. 30, 415-429, 2002.
- 21) Liu, Y. *et al.*: Role of SCF ubiquitin-ligase and the COP9 signalosome in the N gene-mediated resistance response to Tobacco mosaic virus. *Plant Cell*. 14, 1483-1496, 2002.
- 22) Liu, Y. *et al.*: Autophagy regulates programmed cell death during the plant innate immune response. *Cell*. 121, 567-577, 2005.
- 23) Kametaka, S. *et al.*: Apg14p and Apg6/Vps30p form a protein complex essential for autophagy in the yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*. 273, 22284-22291, 1998.
- 24) Schmid, D. *et al.*: Autophagy in innate and adaptive immunity against intracellular pathogens. *J Mol Med*. 84, 194-202, 2006.
- 25) Hatsugai, N. *et al.*: A plant vacuolar protease, VPE, mediates virus-induced hypersensitive cell death. *Science*. 305, 855-858, 2004.
- 26) Fraser, R. S. S.: The genetics of plant-virus interactions: implications for plant breeding. *Euphytica*. 63, 175-185., 1992.
- 27) Provvidenti, R. & Hampton, R. O.: Sources of resistance to viruses in the Potyviridae. *Arch Virol Suppl*. 5, 189-211, 1992.

- 28) Lellis, A. D. *et al.*: Loss-of-susceptibility mutants of *Arabidopsis thaliana* reveal an essential role for eIF(iso)4E during potyvirus infection. *Curr Biol.* 12, 1046-1051, 2002.
- 29) Wittmann, S. *et al.*: Interaction of the viral protein genome linked of turnip mosaic potyvirus with the translational eukaryotic initiation factor (iso) 4E of *Arabidopsis thaliana* using the yeast two-hybrid system. *Virology.* 234, 84-92, 1997.
- 30) Schaad, M. C. *et al.*: VPg of tobacco etch potyvirus is a host genotype-specific determinant for long-distance movement. *J Virol.* 71, 8624-8631, 1997.
- 31) Leonard, S. *et al.*: Complex formation between potyvirus VPg and translation eukaryotic initiation factor 4E correlates with virus infectivity. *J Virol.* 74, 7730-7737, 2000.
- 32) Ruffel, S. *et al.*: A natural recessive resistance gene against potato virus Y in pepper corresponds to the eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E). *Plant J.* 32, 1067-1075, 2002.
- 33) Nicaise, V. *et al.*: The eukaryotic translation initiation factor 4E controls lettuce susceptibility to the Potyvirus Lettuce mosaic virus. *Plant Physiol.* 132, 1272-1282, 2003.
- 34) Gao, Z. *et al.*: The potyvirus recessive resistance gene, *sbm1*, identifies a novel role for translation initiation factor eIF4E in cell-to-cell trafficking. *Plant J.* 40, 376-385, 2004.
- 35) Sato, M. *et al.*: Selective involvement of members of the eukaryotic initiation factor 4E family in the infection of *Arabidopsis thaliana* by potyviruses. *FEBS Lett.* 579, 1167-1171, 2005.
- 36) Ruffel, S. *et al.*: Simultaneous mutations in translation initiation factors eIF4E and eIF(iso)4E are required to prevent pepper veinal mottle virus infection of pepper. *J Gen Virol.* 87, 2089-2098, 2006.
- 37) Arabidopsis Genome Initiative: Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature.* 408, 796-815, 2000.
- 38) Sessions, A. *et al.*: A high-throughput *Arabidopsis* reverse genetics system. *Plant Cell.* 14, 2985-2994, 2002.
- 39) Alonso, J. M. *et al.*: Genome-wide insertional mutagenesis of *Arabidopsis thaliana*. *Science.* 301, 653-657, 2003.
- 40) Ishikawa, M. *et al.*: Isolation of mutants of *Arabidopsis thaliana* in which accumulation of tobacco mosaic virus coat protein is reduced to low levels. *Mol Gen Genet.* 230, 33-38, 1991.
- 41) Yamanaka, T. *et al.*: TOM1, an *Arabidopsis* gene required for efficient multiplication of a tobamovirus, encodes a putative transmembrane protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 10107-10112, 2000.
- 42) Yamanaka, T. *et al.*: Complete inhibition of tobamovirus multiplication by simultaneous mutations in two homologous host genes. *J Virol.* 76, 2491-2497, 2002.
- 43) Yoshii, M. *et al.*: Isolation of an *Arabidopsis thaliana* mutant in which accumulation of cucumber mosaic virus coat protein is delayed. *Plant J.* 13, 211-219, 1998.
- 44) Yoshii, M. *et al.*: Isolation of an *Arabidopsis thaliana* mutant in which the multiplication of both cucumber mosaic virus and turnip crinkle virus is affected. *J Virol.* 72, 8731-8737, 1998.
- 45) Yoshii, M. *et al.*: The *Arabidopsis* cucumovirus multiplication 1 and 2 loci encode translation initiation factors 4E and 4G. *J Virol.* 78, 6102-6111, 2004.
- 46) Baulcombe, D.: RNA silencing in plants. *Nature.* 431, 356-363, 2004.
- 47) Xie, Z. *et al.*: Genetic and functional diversification of small RNA pathways in plants. *PLoS Biol.* 2, E104, 2004.
- 48) Gao, G. & Luo, H.: The ubiquitin-proteasome pathway in viral infections. *Can J Physiol Pharmacol.* 84, 5-14, 2006.
- 49) Azevedo, C. *et al.*: The RAR1 interactor SGT1, an essential component of R gene-triggered disease resistance. *Science.* 295, 2073-2076, 2002.
- 50) Austin, M. J. *et al.*: Regulatory role of SGT1 in early R gene-mediated plant defenses. *Science.* 295, 2077-2080, 2002.
- 51) Reichel, C. & Beachy, R. N.: Degradation of tobacco mosaic virus movement protein by the 26S proteasome. *J Virol.* 74, 3330-3337, 2000.
- 52) Takizawa, M. *et al.*: The tobacco ubiquitin-activating enzymes NtE1A and NtE1B are induced by tobacco mosaic virus, wounding and stress hormones. *Mol Cells.* 19, 228-231, 2005.
- 53) Ku, H. M. *et al.*: Comparing sequenced segments of the tomato and *Arabidopsis* genomes: large-scale duplication followed by selective gene loss creates a network of synteny. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97, 9121-9126, 2000.

# **Host factors and its relevance to virus infection in plants**

**Masanao SATO and Yuichiro WATANABE**

Department of Life Sciences, University of Tokyo  
Komaba, Meguro, Tokyo 153-8902, Japan  
E-mail: solan@bio.c.u-tokyo.ac.jp (Y. Watanabe)

Virus infection is established when viral proteins can interact with host factors to execute replication and/or cell-to-cell movement. Even after the virus infection has started, host resistance reactions, if triggered, would suppress further virus propagation. We would like to introduce what we understand about host factors as determinants of infection establishment and as key resistance molecules. Genome-wide information of Arabidopsis is providing us much information about such host factors involved in virus infection.

