謝亢進作用があることから、魚類においても同様の効果が期待された。そこで筆者らは γ -オリザノールの利用法として米糠成分による哺乳類脂質代謝亢進作用に着目し、米糠による魚類の脂質代謝制御法を確立した。

ニジマスに γ -オリザノールを含有する飼料を投与し飼育すると、血糖値が有意に減少し、脂質代謝関連酵素群の活性が増大した。また、糖質および脂質代謝が促進され、結果的にタンパク質節約効果によって約10~20%程度の飼料効率増加による体重増加が得られた。また、この γ -オリザノールの飼料効率改善効果はブリやマダイにおいても確認された。 γ -オリザノールは哺乳類の筋肉内には蓄積されにくいことがわかっていたが、驚いたことにニジマスやブリでは投与した γ -オリザノールの大半が体内の筋肉中に蓄積されることが明らかになった。したがって、 γ -オリザノールで養殖した魚を食べることによって糖尿病などの生活習慣病予防効果をも期待できよう。

ここでは、日本人の主食である米の精米過程で廃棄される米糠に含まれている γ -オリザノールのまったく新しい生理活性作用とその応用について、筆者らの研究の一部を紹介した(図2)。 γ -オリザノールと類縁の化合物はコムギやトウモロコシ、根菜類の表皮など多くの植物に

も含まれている。現代社会に暮らす日本人は味を重視するがために、多くの生理活性成分を含む部分をあえて除外して食してきた。すなわち、食文化の欧米化に加え、食の嗜好性そのものが現代日本人の生活習慣病やアレルギー疾患の蔓延に関係しているのかも知れない。単に廃棄される米糠の有効利用という観点からだけではなく、実験結果に基づいた証拠を基に展開される「食の科学」として、ここで述べたことが多くの日本人が自らの食生活を見直す契機になれば幸いである。

- 1) R. Nagasaka, C. Chotimarkorn, M. S. Islam, M. Hori, H. Ozaki & H. Ushio: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **358**, 615 (2007).
- 2) T. Oka, M. Fujimoto, R. Nagasaka, H. Ushio, M. Hori & H. Ozaki: *Phytomedicine*, in press.
- 3) T. Yamauchi *et al.*: *Nature Med.*, **8**, 1288 (2002).
- 4) K. Ohara, A. Uchida, R. Nagasaka, H. Ushio & T. Ohshima: *Phytomedicine*, **16**, 130 (2009).
- 5) C. Chotimarkorn & H. Ushio: *Phytomedicine*, **15**, 951 (2008).
- 6) M. S. Islam, T. Murata, M. Fujisawa, R. Nagasaka, H. Ushio, A. M. Bari, M. Hori & H. Ozaki: *Br. J. Pharmacol.*, **154**, 812 (2008).
- 7) T. W. Moon: *Comp. Biochem. Physiol. B*, **129**, 243 (2001).

(長阪玲子^{*1}, 堀 正敏^{*2}, ^{*1}群馬工業高等専門学校物質工学科, ^{*2}東京大学大学院農学生命科学研究科)

植物の細胞増殖をコントロールする葉緑体由来シグナル Mg-プロトポルフィリン IX がシグナル分子として共生を安定化

植物細胞は、酸素発生型の光合成を行なうシアノバクテリアが細胞内共生することにより誕生したとされる。そして、この際に共生したシアノバクテリアの系統や、宿主となった真核細胞の性質については多くの研究がなされている。しかし、共生以前、自律していた2種の細胞はどのように一つの細胞となり、植物として進化していったのだろうか。さらに遡って、ミトコンドリアの基となった共生の際に、細胞どうしてどのような統合が起きたのだろうか。現時点ではこれらの疑問に対する明快な答はない

現在の真核生物を見る限り、ミトコンドリアや葉緑体は多くの細胞内小器官(オルガネラ)の一つであり、DNA やその情報発現系をもつことを除けば、特に独自の生物としての主張をしているようには思えない。これは、真核細胞の進化と並行して、核を中心としたシステム統合が進んだ結果といえる。しかし共生当時、当事者

であった2つの細胞はどちらも微生物であり、細胞の大きさやゲノム情報量の面でも対等に近かったはずである。このような細胞共生のプロセスを調べるのには、(もし可能なら)共生途上や、共生直後の細胞を実験材料とすることができれば最適であろう。そうでなくとも、可能な限り共生当初の性質を残した細胞の解析が重要との視点から、単細胞紅藻である *Cyanidioschyzon merolae* (シゾン)を用いた研究が開始されている。

シゾンはイタリアのナポリ近郊の温泉から単離された単細胞紅藻であり、楕円形の核、ミトコンドリア、葉緑体を細胞内に各1個のみ含む。さらに、これらオルガネラに含まれるゲノムDNAは細胞周期の特定の時期に複製し、オルガネラ自体も順次二分裂した後に娘細胞に分配されていく。このような性質は、まさに共生当初の植物細胞に想定されるものだが、これは他の真核細胞には例がない。したがって、シゾンは共生の視点から細胞周期

を考察するのに最適な生物材料であると考えることができる。オルガネラの分裂機構や植物の初期進化など、真核細胞に基本的な現象解明を目指す研究グループにより核ゲノムの全構造解明⁽¹⁾、解析ツールの開発など、モデル生物としてのシズン研究環境の整備が進められている。

シズンは独立栄養性の光合成生物であり、培養を明暗周期下で行なうことで高度な同調培養が可能である。暗条件下でG1期に停止している細胞に光を照射すると、まずミトコンドリアと葉緑体のDNA複製が起こり、引き続いて核のDNA複製が起こる。2種のオルガネラゲノムはどちらも10コピー以上の環状DNAからなるが、両オルガネラDNAの複製はほぼ同時に起こるので、ここでは合わせてオルガネラDNA複製(ODR)として扱う。また、シズン核ゲノムは常に1倍体(haploid)であり、この複製をODRに対してNDR(核DNA複製)と呼ぶことにする。DNA複製の過程でODRがNDRに先んじて起こることは従来の研究により示されていたが⁽²⁾、最近、ODRとNDRとをつなぐ情報伝達の流れが明らかにされた。

これまでに研究の進んでいる真核細胞では、NDRの開始はG1/S期境界で活性化されるサイクリン依存性キナーゼ(CDK)に依存して起こる。そして、このタイプのサイクリンCDK複合体(高等植物ではCDKA+サイクリンD)には、“CDK2インヒビター”として知られる阻害剤が特異的に有効である。この阻害剤を用い、シズンにおけるDNA複製とCDK活性化との関係について調べたところ、NDRのみが特異的な阻害を受け、NDRに先だって起こるODRはこの阻害剤の影響をまったく受けなかった。そして次に、ODRの特異的阻害剤であるナリジキシ酸(オルガネラDNAジャイレース阻害剤)の影響を調べたところ、ODRのみならずCDKA活性もNDRも同時に阻害されていた⁽³⁾。したがってODRは、その後起こるCDKAの活性化とNDRに必要であり、ODRの進行をCDKAの活性化につなげる、何らかのシグナル伝達機構の存在が強く示唆された。

ここで、ODRがオルガネラ内での出来事であり、CDKA複合体が核内でNDRを誘導するキナーゼであることを考えると、この間のシグナル伝達はオルガネラから核へのシグナル(核からオルガネラへの通常の向きのシグナルと逆向きであることから、レトログレードシグナルと呼ばれる)といえる。酵母では、ミトコンドリアで機能する電子伝達系遺伝子の発現が、ミトコンドリア

アでつくられるヘムシグナルによる調節を受けている⁽⁴⁾。また、高等植物での葉緑体ストレスのシグナルは、クロロフィル合成中間体であるMg-ProtoIX(Mg-プロトポルフィリンIX)により核に伝えられることが示唆されていた⁽⁵⁾。そこで、暗所でG1期に停止したシズン細胞に対し、培地中にMg-ProtoIXを加えてみたところ、いきなりNDRがODRを経ずに誘導されることが見いだされた⁽³⁾。また逆に、テトラピロール生合成系の阻害剤であるオキシフルオルフェンはNDRを阻害した。これらの結果は、ODRの進行に伴って細胞内にMg-ProtoIXが蓄積し、これがシグナルとなってCDKA複合体を活性化することを強く示唆している。さらに、細胞内におけるMg-ProtoIXの蓄積がCDKA活性化のタイミングと一致すること、他のテトラピロール化合物の培地への添加実験などから、Mg-ProtoIXが細胞内で実際にODRとNDRをつなぐシグナル分子として機能していると結論づけられた。Mg-ProtoIXはクロロフィル合成の中間体として、葉緑体でクロロフィルキラーゼにより合成される。したがって、NDRの誘導に関わるシグナルが、葉緑体から発信されていることになる(図1-A)。

シズンで発見されたODRからNDRへのシグナル伝達系は、シズンのような原始的な植物でのみ機能しているのだろうか。高等植物において、通常の体細胞分裂では、特にODRとNDRとの間に時間的な関係性は見られない。しかし、分裂組織(メリステム)からの器官形成が起こる際には、発生初期にはODRが活発に起こり、その後からNDRが活性化されるパターンが観察される⁽⁶⁾。そこで、タバコの根由来の培養細胞であるBY-2において、ナリジキシ酸でODRを阻害したところ、同時にNDRが阻害された。さらにこのNDRの阻害が、Mg-ProtoIXを同時に培地中に添加することで解除されることが示された⁽³⁾。BY-2細胞は根由来であり、細胞周期の開始やODRに光を必要としない。しかしこの結果は、ODRがテトラピロールシグナルを介してNDRを誘導するというシズンで示された図式が、高等植物でも同様に機能していることを示している。シズンと高等植物は、葉緑体の成立から比較的すぐに分岐し、以来10億年以上も独立に進化してきたはずである。葉緑体からのシグナルがこの間、保存されてきたことは驚異的であり、植物細胞制御の基本的枠組みを構成してきたことが想像される。

図1 ■ 葉緑体からのシグナルによる核 DNA の複製制御

(A) 光によりオルガネラ DNA 複製 (ODR) が活性化されると、葉緑体で合成される Mg-ProtoIX が細胞内シグナルとして CDKA を活性化し、核の DNA 複製 (NDR) が誘導される。ODR, CDKA, NDR のそれぞれをナリジキシ酸、CDK2 インヒビター、アフィディコリンにより特異的に阻害すると、阻害された過程より下流のプロセスも同時に阻害される。これは、各ステップが上流のプロセスを参照しながら進行していることを示している。(B) 葉緑体による NDR の制御モデル。暗所では葉緑体の活動は制限され、この状況で NDR を許せば細胞活動から葉緑体自身に取り残されてしまう。これを防ぐために暗所では NDR を阻害し、明所でこれを Mg-ProtoIX シグナルにより解除する分子機構が進化したのではないだろうか。

シアノバクテリアの内部共生により葉緑体が誕生したが、この共生が葉緑体の光合成能力をめぐって成立したことは疑いない。しかし、宿主となった真核細胞は共生以前には従属栄養生物であったはずで、暗所でも有機物があれば増殖することが可能であったろう。この状況で、光合成のできないシアノバクテリアは暗所では単なる寄生体（パラサイト）に等しく、共生関係の意義は失われる。暗所で宿主の増殖を阻害し、光合成の行なえる明所でのみ許可するようなシステムが、共生の安定化のためには必須だったのではないだろうか（図 1-B）。本研究で明らかにされた葉緑体から核へのシグナル伝達系は、一時的なパラサイト状況が共生の破綻や解消に至ることを防ぐ「パラサイトシグナル」と呼んでも良いものであろう。また、このような仕組みは、宿主側から見れば共生体の状況をモニターする細胞周期チェックポイントと見なせるものであり、細胞増殖の研究に新しい視点

を提供する。葉緑体やミトコンドリアは、それらの機能に必要な遺伝子の大部分を核ゲノムに依存しており、したがってそれらの増殖も一方的に核の支配下にあると考えられてきた。しかしこの研究で示されたように、状況により葉緑体も核増殖に対して決定権を握っており、より双方向的な視点の重要性が示唆される。

- 1) M. Matsuzaki *et al.* : *Nature*, **428**, 653 (2004).
- 2) K. Suzuki *et al.* : *Eur. J. Cell Biol.*, **63**, 280 (1994).
- 3) Y. Kobayashi, Y. Kanesaki, A. Tanaka, H. Kuroiwa, T. Kuroiwa & K. Tanaka : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 803 (2009).
- 4) S. M. Mense & L. Zhang : *Cell Res.*, **16**, 681 (2006).
- 5) A. Strand, T. Asami, J. Alonso, J. R. Ecker & J. Chory : *Nature*, **421**, 79 (2003).
- 6) A. Sakai, H. Takano & T. Kuroiwa : *Int. Rev. Cytol.*, **238**, 59 (2004).

（田中 寛，千葉大学大学院園芸学研究科）