Multiple moulds

カビが3つ寄ってわかること

André Goffeau

コウジカビ属の3種のカビのゲノム配列が解読された。これらのゲノムの比較から、カビが病原性になったり、人間の役立つものになったりするのを決める要因など、いろいろなことが明らかになった。

Nature Vol. 438 (1092-1093) / 22 December 2005

菌類コウジカビ属 (*Aspergillus*) の3種のゲノム塩基配列が *Nature* 2005年12月22/29日号に報告された。日本で酒造に利用されている麹 (こうじ) 菌 (*Aspergillus oryzae*; コウジカビともいう)¹、ヒトの病原体である *Aspergillus fumigatus*²、そして遺伝学のモデル種である *Aspergillus nidulans*³ の3つである。コウジカビ属は185種が知られており、その中にはヒト病原体が20種、植物病原体が多数、そして食品や化学合成物質、産業用酵素の製造に使われる多様な種が含まれる。今回解読された3種のゲノムから、カビの仲間の進化について、また、それぞれの種がもつ有益な、あるいは有害な特性についてたくさんのことがわかってきた。

日本、米国、ヨーロッパ混成の研究チームが発表した3種の塩基配列は、平均して各ゲノムの95%近くをカバーしている。3種を合計すると、95メガ塩基以上が配列解読されたことになり、合わせて24本の染色体上には3万3500個以上のタンパク質コード遺伝子がぎっしり詰まっている (1種につき染色体は8本)。これと比べて、ヒトゲノムでは3000メガ塩基に対してタンパク質コード遺伝子はおおよそ3万個である。

麹菌は、日本で1000年ほど前から伝統的な発酵食品や醸造酒の製造に使われてきた。麹菌ゲノム¹のDNAは *A. fumigatus* や *A. nidulans* よりも約7~9メガ塩基多い。論文著者たちはその理由を、他の種から麹菌に、進化の過程で遺伝子がいくつか移転したからではないかという。この余分のDNAは麹菌ゲノム全域に分散しており、そのおかげで、さまざまな二次代謝産物の合成や輸送にかかわる遺伝子が豊富となっている。生物の正常な成長や発生、生殖には直接的に関与しない物質である二次代謝産物は、1種か、せいぜいごく少数の種に特異的であることが多く、その種に固有の生理特性を知る手がかりとなる。

麹菌に近縁な *Aspergillus flavus* や *Aspergillus niger* (クロカビ) といった種は、同じような遺伝子を獲得している。たとえば有毒な *A. flavus* は、毒素アフラトキシンの生成経路にかかわるタンパク質の遺伝子を25個もっている。これらの遺伝子は麹菌にもあるが発現はしない。どうやら、*A. flavus* の祖先がこれらの遺伝子を麹菌に受け渡し、その後麹菌が進化していくなかで、これらの遺伝子が不活性化されたらしい。

Aspergillus fumigatus はヒトを死に至らしめることもある病原体で、主要なアレルギー誘発物質 (アレルゲン) でもある。*A. fumigatus* の塩基配列²から、これまで知られていなかった9種類のアレルゲン、特異的な二次代謝産物の生成に関与する多数の遺伝子、そして、薬剤標的となりそうな必須遺伝子の一群が見つかった。しかし、このカビの病原性を支える要因は複雑であり、それらを特定するにはゲノム解析を補完する他のアプローチも必要だ。たとえば、*A. fumigatus* が我々ヒトなど温血動物の体内で増殖するには、(外界温度と比べて) 高い体温に耐えられなければならない。これについては、DNAマイクロアレイ解析を使って、37°Cで活性が高まる一群の「温度耐性遺伝子」が突き止められた。だが、このカビの病原性に関係するその他の多くの遺伝子にスイッチが入るには、37°Cに暖まるだけでは不十分だとみられている。

Aspergillus nidulans は、菌類の遺伝学研究に長く使われてきたモデル生物である。そのゲノム³はコウジカビ属3種の比較解析に不可欠だったが、それ自体にも解明が待たれる特徴がいくつかあった。そして、数種類の遺伝子の調節が明らかとなり、遺伝子の調節因子や制御要素が結合すると思われる部位も見つかった。加えて、遺伝子の上流にある短いオープン・リーディング・フレームも多数見つかった。

た。これらの短い塩基配列は、隣り合う遺伝子の発現にブレーキをかける可能性がある。さらにこのゲノムの塩基配列からは、固有の代謝経路（脂肪酸酸化）や発生過程（極性増殖）、DNA 修復経路にかかわる、まだ知られていなかった遺伝子が多数突き止められた。

今回解析された3種のカビは数億年前に枝分かれし、それぞれのゲノムは大きく異なっている³。3種のゲノムの間で非常に近い「相同」タンパク質はおよそ3000種類ある。平均すると、こうしたタンパク質は3種すべてのゲノムに存在する構成アミノ酸のうちの68%にすぎない。この数値は、約4億5000万年前に枝分かれした哺乳類と魚類の間の相同タンパク質の率と同程度である。にもかかわらず、染色体上の相同タンパク質遺伝子の並び順（シンテニー）は3種のカビで保存されており、進化の過程で全ゲノム重複は起こっていないことがうかがわれる。しかし、小規模な縦列反復配列や、染色体の端での遺伝子再配列、シンテニーブロックの少なからぬランダムな切断と再配列があるために、大規模領域にわたるシンテニーはみられない。こうしたゲノム再編成の程度は、*A. fumigatus* よりも麹菌のほうが大きい。相同遺伝子内のアミノ酸進化の速度は3種のカビすべてで同程度であることから、大規模な構造的再配列の進化は、個々のカビのアミノ酸変化の速度と肩を並べて起きたわけではないようだ。

また、カビ3種のゲノム比較解析から見つかった意外な新事実、*A. fumigatus* と麹菌の交配システムにある。酵母菌の有性生殖は、交配型遺伝子によって決まる「交配型」、つまり「性」の異なる個体どうし間だけで起こる。*A. nidulans* には2種類の交配型遺伝子があり、一方はアルファボックスを含み、もう一方は高移動度群（HMG）ドメインを含む。そのため、各細胞は同時に2つの性をもつことができ、*A. nidulans* は自家受精が可能だ。*A. nidulans* はまた、「有糸分裂による増殖」によって無性的に増えることができ、分生子柄という構造の先端に胞子を作ってまき散らす。

A. fumigatus と麹菌は、有糸分裂で無性的にしか増えないと考えられていた。ところが意外なことに、今回解析された麹菌と *A. fumigatus* のゲノムでそれぞれ1個の交配型遺伝子が見つかった。麹菌の塩基配列にはアルファ交配型遺伝子が含まれ、一方、*A. fumigatus* の塩基配列にはHMG交配型遺伝子が含まれていたのである。これらの遺伝子はそれぞれのゲノム内でほぼ同一の位置を占めており、どちらの側にも1.7メガ塩基の保存されたシンテニーがある。さらに、*A. nidulans* の交配過程において別々の段階で関与する215種類の遺伝子は、麹菌や *A. fumigatus* にもみられる。これらのデータや他の最近のデータ⁴から、*A. fumigatus* と麹菌が雌雄異体である可能性や、コウジカビ属の進化の過程で雌雄同体から雌雄異体への転換が起こった可能性が出てくる（図1）。

図1 コウジカビ属の交配型遺伝子の進化モデル。雌雄同体の共通祖先では、アルファ（赤色）とHMG（青色）の2つの交配型遺伝子が同一染色体上に前後して並び、類似した隣接する調節領域（緑色）を共有している。雌雄同体の *A. nidulans* では、染色体が切断され、2つの交配型遺伝子は違う染色体にそれぞれ隣接領域を伴って分かれた状態となる。麹菌と *A. fumigatus* の祖先では、2つの交配型遺伝子は分離して別々の株に入るが、隣接する遺伝子群は似通ったままである。種分化を経て *A. fumigatus* も麹菌も完全に雌雄異体となり、アルファ交配型のみをもつ株かHMG交配型のみをもつ株になるが、そのどちらも染色体環境は似通っている。

今回の研究報告はもちろん、カビ3種のゲノムを解析した初めてののものであって、得られたゲノム塩基配列情報からは今後のさらなる解析が待たれる。コウジカビ属内の他種のゲノム塩基配列解読も現在進んでおり、そちらの成果が上げれば、コウジカビ属の生物学的特性や進化に関してもっと幅広い情報をつかめるはずだ。なかでも塩基配列解読に最も熱い期待が寄せられているのが、クエン酸製造に長年利用されてきたクロカビ *A. niger* である⁵。コウジカビ属のクロカビも含めたいくつかの種は商業的に重要な価値があるために、それらのゲノム塩基配列に対してはこれまで長くバイオテク企業がその門戸を閉ざしてきた。しかし、この慣例も変わりつつあるようだ。日本の醸造企業の共同研究組織は麹菌の塩基配列の公表に同意し、モンサント社は自社の *A. nidulans* ゲノム塩基配列へアクセスできるようにしてくれた。そのおかげで、これらのゲノムも今回、公的資金で解析された他の塩基配列のグループに仲間入りできたわけだ。そして、米国エネルギー省は産業用に使われるクロカビ *A. niger* の塩基配列を完全に読み取り（現在のものはカバー度が低い）、このゲノムの有用版を公表するとしている。ゲノム塩基配列情報を業界の中だけに囲い込む時代は、どうやら終わりを告げたようだ。■

ルーヴァン・カトリック大学（ベルギー）、André Goffeau

1. Nierman, W. C. et al. *Nature* **438**, 1151-1156 (2005).
2. Machida, M. et al. *Nature* **438**, 1157-1161 (2005).
3. Galagan, J. E. et al. *Nature* **438**, 1105-1115 (2005).
4. Paoletti, M. et al. *Curr. Biol.* **15**, 1242-1248 (2005).
5. Hennebert, G. L. *Recueil de Travaux d'Histoire et de Philologie* **6**, 61-103 (Univ. Louvain, 1979).