糸状菌のオートファジーと物質生産

菊間隆志, 北本勝ひこ

東京大学大学院農学生命科学研究科

はじめに

糸状菌はその名の通り細長い糸状の細胞（菌糸）を伸長させ増殖する多細胞真核微生物であり、その種は150万を超えると考えられている。その中には、ヒトや家畜、農作物に対して病原性を示すものが存在する一方、食品製造や医薬品製造に利用される有益なものも多く存在する。このような糸状菌の性質は、種の多様性に加え、高度な極性をもった菌糸および環境変化に伴う分化といった形態的特徴が密接に関連している。たとえば、極性生長を続けているときは、細長い菌糸の先端から多量の酵素を分泌し、また環境ストレスに応答して無性孢子（分生子）もしくは有性孢子を形成する。植物病原性糸状菌では宿主への感染時には付着器や侵入菌糸を形成する。このような特徴は、さまざまな細胞内の機構によって制御されているが、その一つとしてオートファジーが重要な役割を担っていることが近年明らかとなってきた。

今回、清酒、味噌、醤油などの醸造に古くから使用されており、わが国の国菌（<http://www.jozo.or.jp/koujikinnituite2.pdf#search=麹菌+国菌>）である麹菌 *Aspergillus oryzae* を中心として、糸状菌におけるオートファジーの生理機能について、また植物病原性糸状菌の感染時におけるオートファジーの機能について解説する。さらに、オートファジー制御が糸状菌による有用物質生産

のアプローチの一つとなりうることを示した最近の研究を紹介する。

糸状菌におけるオートファジー関連遺伝子

糸状菌のオートファジーに関しては、*Podospora anserina* の不和合性の研究が始まりと言える。2003年に *P. anserina* における不和合性の研究で、不和合性による細胞死の期間にオートファジーが誘導されることが示唆されたことから、ATG8 のホモログとして *idi-7*（後の *PaATG8*）が単離され、不和合性による *idi-7* の発現上昇およびオートファジーの誘導が観察された⁽¹⁾。また、2005年に *PaATG1* が単離され、*PaATG1* 破壊株および *PaATG8* 破壊株では不和合性による細胞死が促進されることから、オートファジーがこの細胞死に対して防御的に機能しているという報告がなされた⁽²⁾。ほかの糸状菌では、2006年に *A. oryzae*⁽³⁾ および *Magnaporthe grisea*⁽⁴⁾（現在では *Magnaporthe oryzae* と改名されている）で ATG8 のホモログ遺伝子の解析が行われた。その後、さまざまな糸状菌のゲノム解読が完了し、この8年間で多くのオートファジー関連遺伝子の解析が進められるようになった。これまでに解析された糸状菌のオートファジー関連遺伝子（ATG 遺伝子）を表1に示した。麹菌 *A. oryzae* をはじめとして、植物病原性糸状菌（*M. oryzae*, *Colletotrichum orbiculare* など）、最近では昆虫

表1 ■糸状菌におけるオートファジー関連遺伝子

酵母ATG 遺伝子	コードするタンパク質の機能	オルソログ	破壊株の表現型	文献
ATG1	オートファジーを誘導するSer/Thr タンパク質キナーゼ	<i>Podospora anserina</i>	原子囊殻形成低下, 菌糸の色素沈着低下,	2
		<i>PaATG1</i>	不和合性による細胞死促進	
		<i>Aspergillus fumigatus</i>	分生子形成低下, 異常な分生子柄の形成	19
		<i>Afatg1</i>		
		<i>Magnaporthe oryzae</i>	感染能喪失, 分生子の脂肪滴減少, 付着器	14, 25, 26
		<i>Moatg1</i>	の膨圧低下	
		<i>Neurospora crassa</i>	有性および無性生殖低下, メナジオンとベ	27
		<i>apg-1</i>	ルオキシド感受性	
		<i>Penicillium chrysogenum atg1</i>	分生子形成低下, ペニシリン生産増加	21
		<i>Metarhizium robertsii</i>	分生子形成低下, 感染能低下 (付着器は形	28
		<i>MrATG1</i>	成), 脂肪滴の蓄積低下	
		<i>Aspergillus niger atg1</i>	分生子形成低下, メナジオン耐性, 過酸化	29
ATG2	Atg2-Atg18複合体を形成		水素感受性	
		<i>Aspergillus oryzae</i>	気中菌糸と分生子形成低下	6
		<i>Aoatg1</i>		
		<i>M. oryzae Moatg2</i>	感染能喪失, 分生子形成低下, 付着器形成	25, 30
			低下	
		<i>M. oryzae Moatg3*</i>	感染能喪失	25
		<i>M. oryzae Moatg4</i>	感染能喪失, 子囊殻形成低下, 気中菌糸と	11, 31, 25
			分生子形成低下, 発芽遅延	
		<i>A. oryzae Aoatg4</i>	気中菌糸と分生子形成低下	5
		<i>M. robertsii MrATG4</i>	分生子柄形成低下, 感染能低下 (付着器は	28
			形成), 脂肪滴の蓄積低下	
		<i>Sordaria macrospora</i>	子実体形成低下, 胞子発芽率低下	32
ATG3	PEをAtg8に結合させるE2様酵素	<i>Smatg4</i>		
		<i>M. oryzae Moatg5</i>	感染能喪失, 子囊殻形成低下, 気中菌糸と	25, 33
			分生子形成低下, 発芽遅延	
		<i>Trichoderma reesei</i>	分生子形成低下, 異常な分生子柄の形成	34
		<i>TrATG5</i>		
		<i>Beauveria bassiana</i>	分生子発芽率低下, 分生子形成低下	35
		<i>BbATG5</i>		
		<i>M. oryzae Moatg6*</i>	感染能喪失	25
		<i>M. oryzae Moatg7*</i>	感染能喪失	25
		<i>S. macrospora Smatg7</i>	生育に必須, ノックダウンで子実体形成異	36
			常	
		<i>P. anserina PaATG8</i>	原子囊殻形成低下, 菌糸の色素沈着低下,	1
ATG4	Atg8をプロセッシングするシステイン プロテアーゼ	<i>(idi-7)</i>	不和合性による細胞死促進	
		<i>A. oryzae Aoatg8</i>	気中菌糸と分生子形成低下, 分生子発芽遅	3
			延 (条件発現株)	
		<i>Colletotrichum orbiculare CoATG8</i>	分生子形成低下, 分生子発芽率低下, 付着	17
			器形成低下, 感染能喪失	
		<i>M. oryzae Moatg8</i>	感染能喪失, 分生子形成低下	4, 25, 30,
				37
		<i>Fusarium graminearum Fgatg8</i>	子囊殻形成低下, 分生子と気中菌糸形成低	38
			下	
		<i>Arthrotrichum oligospora atg8</i>	トラップ器形成低下, 感染能低下	39
		<i>A. niger atg8</i>	分生子形成低下, メナジオン耐性, 過酸化	29
			水素感受性	
ATG5	Atg12とAtg5複合体を形成	<i>M. robertsii MrATG8</i>	分生子形成低下, 付着器形成低下, 感染能	28
			低下, 脂肪滴の蓄積低下	
		<i>S. macrospora Smatg8</i>	子実体形成低下, 胞子発芽率低下	32
		<i>M. oryzae Moatg9</i>	感染能喪失, 分生子形成低下, 付着器形成	25, 30
			低下	
		<i>M. oryzae Moatg10*</i>	感染能喪失	25
ATG6	PtdIns3キナーゼ複合体を形成			
ATG7	Atg12とAtg8を活性化するE1様酵素			
ATG8	PEと結合するユビキチン様タンパク 質			
ATG9	Atg11やAtg17と相互作用する膜貫通 タンパク質			
ATG10	Atg12とAtg5を結合するするE2様酵 素			

表1 ■ つづき

酵母ATG遺伝子	コードするタンパク質の機能	オルソログ	破壊株の表現型	文献
<i>ATG11</i>	選択的オートファジーのアダプタータンパク質	<i>M. oryzae Moatg11*</i>	顕著な表現型なし	25
<i>ATG12</i>	Atg12-Atg5複合体を形成	<i>M. oryzae Moatg12*</i>	感染能喪失	25
<i>ATG13</i>	Atg1 キナーゼ複合体を形成	<i>M. oryzae Moatg13</i> <i>A. oryzae Aoatg13</i>	感染能低下 気中菌糸と分生子形成低下	25, 30 5
<i>ATG15</i>	オートファジックボディーを分解するリパーゼ様酵素	<i>M. oryzae Moatg15*</i> <i>A. oryzae Aoatg15</i> <i>F. graminearum Fgatg15</i> <i>M. robertsii MrATG15</i>	感染能喪失 気中菌糸と分生子形成低下、液胞でのオートファジックボディー蓄積 感染能低下、気中菌糸と分生子形成低下、発芽率低下、脂質分解低下 感染能低下 (付着器は形成)、脂肪滴の蓄積低下	25 5 40 28
<i>ATG16</i>	Atg12-Atg5複合体の構成因子	<i>M. oryzae Moatg16*</i>	感染能喪失	25
<i>ATG17</i>	PAS形成の足場タンパク質	<i>M. oryzae Moatg17*</i> <i>A. niger atg17</i>	感染能喪失 顕著な表現型なし	25 29
<i>ATG18</i>	PI(3)P結合タンパク質	<i>M. oryzae Moatg18</i>	感染能低下、分生子形成低下、付着器形成低下	25, 30
<i>ATG24</i>	Cvt (cytoplasm-to-vacuole targeting) 経路関連タンパク質	<i>M. oryzae Moatg24</i>	気中菌糸と分生子形成低下	25, 41
<i>ATG26</i>	ベキソファジー関連タンパク質	<i>M. oryzae Moatg26*</i> <i>C. orbiculare CoATG26</i>	顕著な表現型なし 感染能低下 (付着器は形成)	25 17
<i>ATG27</i>	Atg9と結合する膜タンパク質	<i>M. oryzae Moatg27*</i>	顕著な表現型なし	25
<i>ATG28</i>	ベキソファジー関連タンパク質	<i>M. oryzae Moatg28*</i>	顕著な表現型なし	25
<i>ATG29</i>	Atg17と結合	<i>M. oryzae Moatg29*</i>	顕著な表現型なし	25

*: *M. oryzae* のゲノムワイドな解析によって病原性のみを検討したもの

病原性菌である *Metarhizium robertsii*, 線虫捕食菌の *Arthrobotrys oligospora* といったさまざまな糸状菌のオートファジーの解析が行われている。オートファジー誘導の中心的な機能をもつキナーゼ遺伝子である *ATG1*, オートファジーのマーカーとして利用されている *ATG8* が多くの糸状菌で解析されている。これらの研究の結果、糸状菌特異的なオートファジーの生理機能が明らかになりつつある。

麹菌 *A. oryzae* の形態形成とオートファジー

A. oryzae は、分生子から細長い細胞 (菌糸) を伸長させることにより生長する。寒天培地上では、培地表面上を伸長する菌糸に加え、空中に向けて伸長する気中菌糸を形成し、気中菌糸の先端が膨潤し頂嚢となりフィアライドが形成され、そこから分生子が形成される (図1A)。

筆者らは *A. oryzae* において、ほかの生物でもオートファジーのマーカータンパク質として利用されている Atg8 のホモログである *Aoatg8* 遺伝子の機能を解析した。緑色蛍光タンパク質 EGFP (enhanced green fluo-

rescent protein) と *Aoatg8* の融合タンパク質を発現させることにより、PAS (preautophagosomal structure) もしくは phagophore assembly site) 様の構造、隔離膜、オートファゴソーム、オートファジックボディーなどのオートファジー特異的な構造体を観察することができた^(3, 5)。また、窒素源飢餓条件下では、オートファジーが誘導され蛍光の液胞への蓄積が観察された (図1B左)。

A. oryzae は通常の培地から窒素源枯渇培地にシフトするとオートファジーが誘導されるが、筆者らは通常の培地においても、頂嚢を形成した気中菌糸、頂嚢、フィアライドでは液胞が発達し、オートファジーが起きていることを見いだした⁽³⁾。また、分生子を液体培地に植菌すると始めの4時間ほどは、等方向に生長することにより直径が3倍程度に膨潤し、その後、極性生長により発芽管が生じる。この一連の発芽の過程においても液胞が発達し、オートファジーの誘導が観察された⁽³⁾。これらは、発芽や分生子形成といった形態分化においてオートファジーが重要な機能を担っていることを示唆している。そこで、オートファジー誘導に関与する *Aoatg1*, *Aoatg13*, オートファゴソーム形成に必須な *Aoatg4*,

図1 ■ *A. oryzae*の形態分化とオートファジー

A) *A. oryzae*の分生子形成過程。気中菌糸が形成されたのち、頂囊、フィアライド、分生子と順番に形成される。B) 窒素源を枯渇させると細胞質に存在していたEGFP-AoAtg8の蛍光が液胞に蓄積する(左)。 *A. oryzae*のオートファジー欠損株($\Delta Aogat8$)は気中菌糸および分生子形成が顕著に抑制される(右)。矢頭: PAS. *: 液胞。スケールバーは5 μ m。文献3, 5から改変して掲載。C) *A. oryzae*における分生子形成時および分生子発芽時のオートファジーの役割のモデル。文献7から改変して掲載。

Aogat8, オートファジックボディーの分解に必須な *Aogat15*の各遺伝子破壊株を作製し解析した。その結果、野生株では寒天培地上に生育したコロニーの色が緑色で、分生子の形成が確認されるが、これらの破壊株ではコロニーは白色であり、分生子の形成が顕著に低下することがわかった^(3, 5, 6)。 *Aogat8*破壊株のコロニーを横から見ると、気中菌糸をほとんど形成していないことも観察された(図1B右)。また、 *A. oryzae*は炭素源がないと分生子は発芽しないが、窒素源がなくても発芽することができる。窒素源枯渇培地において分生子の *Aogat8*の発現を抑制すると発芽の遅延が観察された⁽³⁾。分生子形成のための気中菌糸は、培地から直接栄養源を獲得することができない。そこで、気中菌糸や頂囊、フィアライドではオートファジーが誘導され、タンパク質やオルガネラがリサイクルされることにより、形態の変化に伴う細胞の再構築が行われていると考えられる⁽⁷⁾(図1C)。また、分生子からの発芽に関しては、発芽管を形成し極性生長を行うまでの約6時間は、アミノ酸などの栄養源を取り込むトランスポーターの発現が十分でないこと、また、プロテアーゼなどの加水分解酵素の分泌がされないことから、外界から栄養源を獲得できないと推定される。すなわち、外界から栄養を取り込めるようになるまでの限られた時間での栄養源獲得をオートファジーに依存していると考えられる⁽⁷⁾(図1C)。ほかの多くの糸状菌におけるオートファジー関連遺伝子破壊株で、気中菌糸形成、分生子形成、有性生殖器官形成な

どに影響がでることからも(表1)、オートファジーの形態分化における重要性がうかがえる。

麹菌 *A. oryzae*におけるオートファジーによるオルガネラの分解

*A. oryzae*は一つの細胞に多数の核を有する多核細胞からなる。また、菌糸先端細胞は核や小胞体、ミトコンドリアなどが多く存在し^(8, 9)、この先端細胞が伸長することによって生長する。一方、菌糸基部の古い細胞は液胞が大部分を占め、細胞の伸長などは見られない。筆者らは、 *A. oryzae*において分生子植菌後48時間培養した基部の細胞においてペルオキシソーム、ミトコンドリアを観察したところ、これらのオルガネラが液胞に取り込まれることを見いだした⁽¹⁰⁾(図2A)。また、異常タンパク質を蓄積した小胞体もオートファジー依存的に液胞へ輸送されることが観察された⁽¹¹⁾。 *Aogat8*破壊株ではこれらのオルガネラの液胞への取り込みは観察されないことから、不要になったオルガネラはオートファジーによって液胞で分解されていると考えられる。これらのことより、 *A. oryzae*は菌糸基部の細胞質成分をオートファジーによって分解して栄養源としてリサイクルし、チューブ状の液胞を介して生長している菌糸細胞に輸送していると考えられる⁽¹²⁾。

さらに興味深いことに、48時間培養後の菌糸基部で核が液胞内に取り込まれることを見いだした⁽¹⁰⁾(図2B)。核がどのように液胞へ輸送されるかを、隔離膜を

図2 ■ *A. oryzae*におけるオートファジーによるオルガネラの分解

A) 野生株 (WT) ではペルオキシソーム (EGFP-PTS1), ミトコンドリア (AoCit1-EGFP), 核 (H2B-EGFP) の蛍光が液胞に観察される。一方, オートファジー欠損株 ($\Delta Aogat8$) では48時間後も液胞に蛍光は観察されない, DIC: 微分干渉像。B) 隔離膜により核が取り囲まれる様子 (上), オートファゴソームによって囲まれた核が液胞に入り分解される (下)。矢頭: 液胞, 矢印: 核。スケールバーは5 μ m。文献10から改変して掲載。

EGFP-AoAtg8融合タンパク質で, 核をマーカータンパク質ヒストンH2B-mDsRed融合タンパク質で可視化し観察したところ, 隔離膜が核の周縁部に沿って伸長し最終的にオートファゴソームが核を丸ごと取り囲み, 液胞に取り込まれ分解される様子が観察された⁽¹⁰⁾ (図2B)。これまで, *S. cerevisiae*において核の一部をマイクロオートファジーで分解する piecemeal microautophagy of the nucleus (PMN) が報告されているが⁽¹³⁾, オートファジーによる丸ごとの核の分解は, *A. oryzae*で初めて発見された現象である。その後, *Magnaporthe oryzae*の付着器形成時にオートファジー依存的に核が分解されることが報告された⁽¹⁴⁾。これは, 多核細胞からなる糸状菌では, 栄養源の枯渇した条件下では核をも栄養源として利用する“したたかさ”を示すものであり, *A. oryzae*のような糸状菌がなぜ細胞に複数個の核をもつかという疑問に対する一つの答えになるのではないかと考えられる。

植物病原性糸状菌とオートファジー

近年, オートファジーが糸状菌の植物への感染性にも大きく関与していることが明らかとなってきた。病原性糸状菌におけるオートファジーについては, イネいもち

病の原因菌である *M. oryzae*で研究が精力的に行われている。分生子が宿主であるイネの葉面に接触すると発芽管を伸ばし, その先端が付着器と呼ばれる構造に分化する。その後, 付着器から侵入菌糸を形成し, イネの細胞内に侵入する。*Moatg8*破壊株では付着器は形成するものの, その後の分生子の細胞死が行われず, 侵入菌糸が形成できず感染性を失うことが知られている⁽⁴⁾。また, 付着器からのイネ細胞への侵入は, 葉の表面に接触している付着器の強大な膨圧が必要とされる。この膨圧は, 付着器内の液胞にグリセロールなどが蓄積することで得られていると考えられており⁽¹⁵⁾, *Moatg5*破壊株などのオートファジー欠損株では, グリセロールが蓄積した液胞が形成されず膨圧が獲得できないと報告されている^(15, 16)。

ウリ類炭疽病菌 *Colletotrichum orbiculare*の *Coatg8*破壊株では正常な機能をもつ付着器形成が行えず, 感染能を失う⁽¹⁷⁾。また, ペキシファジー関連遺伝子 *Coatg26*の破壊株では, 付着器は形成されるがそれに続く宿主への侵入ができなくなる⁽¹⁷⁾。付着器のメラニン化にはペルオキシソームによる脂肪酸の β 酸化が関与しており, ペルオキシソームは付着器機能の成熟に重要であるが, 過剰のペルオキシソームは宿主細胞への侵入に障害をもたらすと推測され, 付着器の形成から宿主細胞

への侵入の各段階におけるペキシファジーによる厳密なペルオキシソーム量の調節が重要であると考えられている^(17, 18)。

以上のように、*M. oryzae*をはじめとする植物病原性糸状菌では、正常な機能をもった付着器形成に必要な糖代謝や脂質代謝にオートファジーが重要な機能を果たしていることが明らかとなってきた。また、分生子が発芽した菌糸が宿主植物に侵入するまでは、栄養源が外界から獲得できないため、分生子を細胞死させその栄養源をリサイクルすることによって付着器形成ならびに侵入菌糸の生長を行っているのではないかと考えられる。

動物に感染する *A. fumigatus* で、*Afatg1* 破壊株のマウスを用いた感染実験が行われているが、感染能は正常であったと報告されている⁽¹⁹⁾。植物への感染と異なり、動物細胞への感染では、付着器の形成が必要ないためと思われる。

糸状菌オートファジーの有用物質生産への応用

一般に *A. oryzae* などの糸状菌は菌糸先端より多量の酵素を分泌する能力を有しており、異種タンパク質生産の宿主として広く利用されている。筆者らは、*A. oryzae* において多量に分泌される α -アミラーゼ AmyB のジスルフィド結合を欠損した変異 AmyB を発現させ観察したところ、変異 AmyB がオートファジー依存的に液胞へ輸送されることを見いだした⁽¹¹⁾。そのため、オートファジーによる分解も異種タンパク質生産のボトルネックの一つではないかと考えた。そこで、*A. oryzae* のオートファジー関連遺伝子破壊株 (*Aoatg1*, *Aoatg13*, *Aoatg4*, *Aoatg8*) において、異種タンパク質のウシキモシンを発現させ、その生産性を検討した。その結果、コントロール株に比べて最大で3.1倍 (*Aoatg4* 破壊株) の生産量の増加が見られた⁽²⁰⁾ (図3)。なぜ、オートファジーが機能しないとウシキモシンの生産性が向上するか、現時点では詳細は不明であるが、少なくとも今回の結果から、正しいフォールディングができず小胞体内に蓄積した異種タンパク質が、これまでプロテアソームで分解されるとされていた経路 (小胞体関連分解) 以外に、オートファジーによっても分解されることが示唆された。

また、最近、Bartoszewska ら⁽²¹⁾ によりペニシリン生産を増加させる方法として *Penicillium chrysogenum* の *atg1* 破壊株による生産が報告された。*P. chrysogenum* において、 β -ラクタム系抗生物質であるペニシリンは、生合成経路のイソペニシリン N までは細胞質で合

図3 ■ *A. oryzae* におけるオートファジー関連遺伝子破壊株のウシキモシン生産

コントロール株に比べ *Aoatg1* 破壊株、*Aoatg4* 破壊株、*Aoatg8* 破壊株で顕著な生産量増加が見られた。*: $p < 0.05$ (t 検定)。文献20から改変して掲載。

成され、その後ペルオキシソームに局在するイソペニシリン N-アシルトランスフェラーゼにより生合成が進みペニシリンとなる^(22, 23)。*atg1* 破壊株では、ペキシファジーによるペルオキシソーム分解が抑制され、結果としてペニシリン生産性が向上したと考えられている。

糸状菌以外でも、生産性の向上に関して、Shiroma ら⁽²⁴⁾ は、最近、日本酒の醸造中に清酒酵母でマイトファジーが起こっていることを見だし、マイトファジーが起こらない *atg32* 破壊株ではエタノールの生産効率が上がることを報告している。これまで、オートファジーは基礎的な細胞生物学の分野での研究が中心であった。しかし、上記の例のように、物質生産の場では、栄養源枯渇は通常頻繁に起こりうる環境であり、このようなときに起こるオートファジーを制御することは、さまざまな物質生産の向上につながることを示唆していると思われる。

おわりに

これまでオートファジーの研究は真核生物のモデル生物である出芽酵母や、オートファジーの疾患への関与から哺乳動物で活発に行われてきた。酵母は単細胞生物であり、オートファジーの分子機構の解析には極めて有用であるが、多細胞生物におけるオートファジーの生理機能解明には限界がある。一方、哺乳動物ではオートファジーの時間的、空間的制御が複雑であり、全体像を掴むための実験系には制約がある。そのような意味で、われわれの生活に密接にかかわり、多細胞でさまざまな性質を有する糸状菌による研究はオートファジーの全体像を

つかむうえでも重要な意味をもつと考えられる。また、糸状菌オートファジーの研究は病原性糸状菌に対する薬剤の開発、食品製造、有用物質生産といった応用においても重要であると考えられ、今後さらなる研究の進展が期待される。

文献

- 1) B. Pinan-Lucarré, M. Paoletti, K. Dementhon, B. Coulary-Salin & C. Clavé: *Mol. Microbiol.*, **47**, 321 (2003).
- 2) B. Pinan-Lucarré, A. Baluegrie & C. Clavé: *Eukaryot. Cell*, **4**, 1765 (2005).
- 3) T. Kikuma, M. Ohneda, M. Arioka & K. Kitamoto: *Eukaryot. Cell*, **5**, 1328 (2006).
- 4) C. Veneault-Fourrey, M. Barooah, M. Egan, G. Wakley & N. J. Talbot: *Science*, **312**, 580 (2006).
- 5) T. Kikuma & K. Kitamoto: *FEMS Microbiol. Lett.*, **316**, 61 (2011).
- 6) S. Yanagisawa, T. Kikuma & K. Kitamoto: *FEMS Microbiol. Lett.*, **338**, 168 (2013).
- 7) T. Kikuma, M. Arioka & K. Kitamoto: *Autophagy*, **3**, 128 (2007).
- 8) Y. Mabashi, T. Kikuma, J. Maruyama, M. Arioka & K. Kitamoto: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 1882 (2006).
- 9) J. Maruyama, S. Kikuchi & K. Kitamoto: *Fungal Genet. Biol.*, **43**, 642 (2006).
- 10) J. Y. Shoji, T. Kikuma, M. Arioka & K. Kitamoto: *PLoS ONE*, **5**, e15650 (2010).
- 11) S. Kimura, J. Maruyama, T. Kikuma, M. Arioka & K. Kitamoto: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **406**, 464 (2011).
- 12) J. Y. Shoji, M. Arioka & K. Kitamoto: *Autophagy*, **2**, 226 (2006).
- 13) E. Kvam & D. S. Goldfarb: *Autophagy*, **3**, 85 (2007).
- 14) M. He, M. J. Kershaw, D. M. Soanes, Y. Xia & N. J. Talbot: *PLoS ONE*, **7**, e33270 (2012).
- 15) X. H. Liu, H. M. Gao, F. Xu, J. P. Lu, R. J. Devenish & F. C. Lin: *Autophagy*, **8**, 1415 (2012).
- 16) X. H. Liu, J. P. Lu & F. C. Lin: *Autophagy*, **3**, 472 (2007).
- 17) M. Asakura, S. Ninomiya, M. Sugimoto, M. Oku, S. Yamashita, T. Okuno, Y. Sakai & Y. Takano: *Plant Cell*, **21**, 1291 (2009).
- 18) Y. Takano, M. Asakura & Y. Sakai: *Autophagy*, **5**, 1041 (2009).
- 19) D. L. Richie, K. K. Fuller, J. Fortwendel, M. D. Miley, J. W. McCarthy, M. Feldmesser, J. C. Rhodes & D. S. Askew: *Eukaryot. Cell*, **6**, 2437 (2007).
- 20) J. Yoon, T. Kikuma, J. Maruyama & K. Kitamoto: *PLoS ONE*, **8**, e62512 (2013).
- 21) M. Bartoszewska, J. A. Kiel, R. A. Bovenberg, M. Veenhuis & I. J. van der Klei: *Appl. Environ. Microbiol.*, **77**, 1413 (2011).
- 22) W. H. Meijer, L. Gidijala, S. Fekken, J. A. Kiel, M. A. van den Berg, R. Lascaris, R. A. Bovenberg & I. J. van der Klei: *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 5702 (2010).
- 23) J. F. Martín, R. V. Ullán & C. García-Estrada: *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, **39**, 367 (2012).
- 24) S. Shiroma, L. N. Jayakody, K. Horie, K. Okamoto & H. Kitagaki: *Appl. Environ. Microbiol.*, **80**, 1002 (2014).
- 25) M. J. Kershaw & N. J. Talbot: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 15967 (2009).
- 26) X. H. Liu, J. P. Lu, L. Zhang, B. Dong, H. Min & F. C. Lin: *Eukaryot. Cell*, **6**, 997 (2007).
- 27) G. Park, J. A. Servin, G. E. Turner, L. Altamirano, H. V. Colot, P. Collopy, L. Litvinkova, L. Li, C. A. Jones, F. G. Diala *et al.*: *Eukaryot. Cell*, **10**, 1553 (2011).
- 28) Z. Duan, Y. Chen, W. Huang, Y. Shang, P. Chen & C. Wang: *Autophagy*, **9**, 538 (2013).
- 29) B. M. Nitsche, A. M. Burggraaf-van Welzen, G. Lamers, V. Meyer & A. F. Ram: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **97**, 8205 (2013).
- 30) B. Dong, X. H. Liu, J. P. Lu, F. S. Zhang, H. M. Gao, H. K. Wang & F. C. Lin: *Autophagy*, **5**, 946 (2009).
- 31) T. B. Liu, X. H. Liu, J. P. Lu, L. Zhang, H. Min & F. C. Lin: *Autophagy*, **6**, 74 (2010).
- 32) O. Voigt & S. Pöggeler: *Autophagy*, **9**, 33 (2013).
- 33) J. P. Lu, X. H. Liu, X. X. Feng, H. Min & F. C. Lin: *Curr. Genet.*, **55**, 461 (2009).
- 34) X. H. Liu, J. Yang, R. L. He, J. P. Lu, C. L. Zhang, S. L. Lu & F. C. Lin: *Res. Microbiol.*, **162**, 756 (2011).
- 35) L. Zhang, J. Wang, X. Q. Xie, N. O. Keyhani, M. G. Feng & S. H. Ying: *Microbiology*, **159**, 243 (2013).
- 36) N. Nolting, Y. Bernhards & S. Pöggeler: *Fungal Genet. Biol.*, **46**, 531 (2009).
- 37) Y. Z. Deng, M. Ramos-Pamplona & N. I. Naqvi: *Autophagy*, **5**, 33 (2009).
- 38) L. Josefsen, A. Droce, T. E. Sondergaard, J. L. Sørensen, J. Bormann, W. Schäfer, H. Giese & S. Olsson: *Autophagy*, **8**, 326 (2012).
- 39) Y. L. Chen, Y. Gao, K. Q. Zhang & C. G. Zou: *Environ. Microbiol. Rep.*, **5**, 511 (2013).
- 40) L. N. Nguyen, J. Bormann, G. T. Le, C. Stärkel, S. Olsson, J. D. Nosanchuk, H. Giese & W. Schäfer: *Fungal Genet. Biol.*, **48**, 217 (2011).
- 41) Y. He, Y. Z. Deng & N. I. Naqvi: *Autophagy*, **9**, 1818 (2013).

プロフィール

菊間 隆志 (Takashi KIKUMA)

＜略歴＞2001年東京理科大学基礎工学部生物工学科卒業／2003年同大学大学院基礎工学研究科生物工学専攻修士課程修了／2007年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士課程修了，博士（農学）／同年シアトルでバイオベンチャー立上げに従事／2008年東京大学大学院農学生命科学研究科特任研究員／2009年理化学研究所特別研究員／2011年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻特任助教，現在に至る＜研究テーマと抱負＞麹菌におけるオートファジーの解析を通して糸状菌特異的機能および普遍的なメカニズムを解明する＜趣味＞美酒（生酛純米酒，手工芸麦酒など），美食（唐墨，鰯肝，寒造りなど），登山（活火山は除く）

北本 勝ひこ (Katsuhiko KITAMOTO)

＜略歴＞1972年東京大学農学部農芸化学科卒業／同年国税庁醸造試験所研究員／1988年同主任研究員／1995年東京大学農学部助教授／1996年同大学大学院農学生命科学研究科教授，現在に至る＜研究テーマと抱負＞美味しい日本酒を造るキープレイヤー，麹菌について細胞生物学的に理解すること，ならびに伝統的造りにおける杜氏の秘伝を分子生物学的に解明すること＜趣味＞バードウォッチング，蝶の食草栽培，俳句，短歌，塩麹づくり