=シリーズテーマ=

微生物の生活環と器官誘導物質

微生物の生活環と器官誘導物質	丸茂 晋吾	1616
<i>Tremella</i> 属担子菌酵母の接合管誘導物質 Tremmerogens	坂神 洋次	1622
<i>Saccharomyces</i> 属の酵母の接合フェロモン	桜井 成	1626
スエヒロタケ子実体形成誘導物質	川合源四郎	1629
黄麴菌の胞子形成物質 Sporogen AO-1	片山 正人	1632
細菌 <i>Streptococcus faecalis</i> のプラスミド伝達に關与する性フェロモン	鈴木 昭憲	1636

微生物の生活環と器官誘導物質†

丸 茂 晋 吾

(名古屋大学農学部)

冗説めくが少々一般的なところから話を始めることをお許し願いたい。微生物界を構成する2大グループといえば、真核生物に属する真菌類と、原核生物に属する細菌とってよからう。真菌類は通常菌糸状で生育することから糸状菌と呼ばれ、このなかには、俗にカビやキノコと呼ばれるもののほかに、形態を球状に変えた酵母も含まれる。真菌類は細菌に比して高度に分化した器官を有し、遺伝子の数も多いことから、生産する代謝産物の数も多く、基礎代謝系に由来する核酸、糖、蛋白などの関連化合物のほかに、二次代謝系に由来するテルペンやステロイドなどのイソプレノイド、種々のアルカロイドやシキミ酸由来のものなど複雑な化合物を多数生産する。これら代謝産物のなかにはペニシリンやセファロスポリンCなどの抗生物質、ジベレリンやアブジジン酸などの植物ホルモンをはじめとして重要な医薬品が多数見出されており、また、真菌類は古来から酒、みそなどの醸造や食パンなどの食品製造に用いられて、人類社会の福祉に多大の貢献をなしてきた。

一方、原核生物に属する細菌は基本的には単細胞で生

活し、遺伝子の数も少ないことから、生産する代謝産物としては基礎代謝系に由来する核酸関連化合物やペプチドのほかには少数の含窒素化合物を生産するのみで、有用な生理活性物質の生産源としては真菌類にはるかに及ばない。逆説めくが、皮肉なことに、イソプレノイド生合成前駆体として重要なメバロン酸（火落ち酸）が、細菌に属する乳酸菌の生育必須因子として発見されたことは面白い。したがって、細菌の際立った重要性はむしろ、簡単な生物体としての構造を利用して生命活動のしくみの分子レベルにおける解明にあったし、これからも遺伝子の組換えなど新しい分子遺伝学研究のターゲットであり続けよう。

しかしながら、原核生物のなかで放線菌はきわめて例外的である。放線菌は単細胞の細菌とは異なり、明瞭に区別される基中菌糸と気菌糸を生じ、そのうえに無性生殖器官である分節胞子を分化させる。また、有性生殖過程もあるという。放線菌の特長は、何と云っても、その複雑多岐にわたる代謝産物にある。人類が長年苦しめられてきた病原微生物由来の病気のほとんどが、放線菌の生産する抗生物質によって治療できた功績は、人類の歴史のなかで著しく、その生活様式とか文化までも一変させたといつて過言でないほどである。放線菌の生産する多数の抗生物質群の構造の複雑性は、それら二次代謝産物の生合成系が複雑であることを示しており、この

† The Life Cycle-Regulating Substances of Microorganisms.

Shingo MARUMO (Department of Agricultural Chemistry, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya 464)

表 1 真菌類の生殖器官および放線菌の生活環制御物質⁽¹⁻³⁾

(次項からミニレビューとして取り上げた活性物質は除く)

1. 藻菌類の有性生殖器官誘導物質

Trisporic acid B, R: =O

Trisporic acid C, R: $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$
(C₉二重結合は cis, trans の混合物である。)

4-Hydroxy methyltrisporate B, R: =O

4-Hydroxy methyltrisporate C, R: $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$
(C₉二重結合は混合物) Trisporin B⁽⁴⁾, R: =OTrisporin C, R: $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$
(C₉二重結合は混合物)

Antheridiol

Oogoniol-1, R: (CH₃)₂CHCOOogoniol-2, R: CH₃CH₂COOogoniol-3, R: CH₃CO

24(28)-Dehydrooogoniol-1, 2, 3

1, 2, 3 の R 基は oogoniol
(上記)のそれと同じ(起源) 接合菌に属する *Blakeslea trispora* の(+)および(-)菌株の混合培養物, あるいは *Mucor mucedo* の同様の混合培養物より単離。

(活性) Trisporic acid C 20ng/ml で(+)と(-)両菌株に接合子嚢(zygophore)を誘導する。Bの活性はCよりやや弱い。活性は(+) (-)両菌株に共通している。

(起源) *Mucor mucedo* (上記)の(+)菌株の培養物より単離。(+)菌株によって trisporic acid へ代謝変換される。(活性) *Mucor mucedo* の(-)菌株のみに接合子嚢を誘導する。(起源) *Mucor mucedo* (上記と同じ)の(-)菌株の培養液より単離。(+)菌株によって trisporic acid へ代謝変換される。(活性) *Mucor mucedo* の(+)菌株のみに接合子嚢を誘導する。(起源) 卵菌類に属する *Achlya bisexualis* (雌雄異株)の雌性株の培養液から単離。(活性) 20ng/ml で, *A. bisexualis* の雌性株に造精器(antheridium)を誘導する。(起源) *Achlya heterosexuais* (雌雄同株)の培養液から単離。生殖過程では, antheridiol の作用によって性的活性化を受けた雄性株が分泌する。(活性) Oogoniol-1 620 ng/ml, Oogoniol-2 460 ng/ml で *A. bisexualis* の雌性株に生卵器(oogonium)を誘導する。(起源) 上記 *A. heterosexuais* から oogoniol-1, 2, 3 を単離する際に, 微量の混合成分として得られた。(活性) 上記 *A. bisexualis* の雌性株に 50 ng/ml で生卵器を誘導した。真正の活性本体とみなされ, oogoniols へ代謝される。

Sirenin

(起源) 水辺の木片などに住み、鞭毛を有する *Allomyces sarbuscula* と *A. javanicus* の交配変種 (雌配偶子を 95% 以上生産する) から単離.

(活性) *Allomyces* は雌雄同株であり, 同一の菌糸上に形成された雌配偶子は sirenin を分泌し, 23.6 ng/ml (10^{-10} M) において, 小型の雄配偶子を誘引し, その結果, 接合して接合胞子を形成する.

2. 酵母の有性生殖器官誘導物質 Morphogenic autoregulatory⁽⁵⁾ substance (MARS)

(起源) *Candida albicans* の酵母状株の培養物より 469 倍精製して単離.

(活性) 酵母状から菌糸状 (人間への病原性を有する) への形態変化を抑制する活性物質.

3. 担子菌の子実体 (きのこ) 形成誘導物質

(起源) シイタケ, マツタケ, エノキタケなどの子実体抽出物より単離.

(活性) ネナガノヒトヨタケ *Coprinus cinereus* (旧名 *C. macrorrhizus*) の一核菌糸系統の Fis⁺ 株に, 2×10^{-4} μM で子実体を形成する.

放射菌の生産する子実体形成物質

アントラニル酸⁽⁶⁾

(起源) *Actinoplanaceae* sp. No. 7 の培養液から単離.

(活性) アミスギタケ *Favolus arcularis* (食用きのこ) の柄部分を, 暗黒下ペーパーディスク当り 0.1~3 ng で, 誘導した. 生じた柄に光照射すれば, 傘を広じて完全なきこことなる.

Cyclooctasulfur⁽⁷⁾

(起源) *Streptomyces albus* の培養液から単離.

(活性) アミスギタケ (上記と同じ) に子実体の柄を誘導する.

(3)

Pepsin inhibitor (S-P-1)⁽⁸⁾

(起源) *Streptomyces nariraensis* の培養液から単離.

(活性) アミスギタケ, マイタケ, エノキタケ, ヒラタケ, シイタケの子実体形成に促進活性を示す.

4. 真菌の無性胞子形成物質

Lunatoic acid A

(起源) *Cochliobolus lunatus* IFO 5997 の培養液から単離.

(活性) 自己生産菌を含め *Cochliobolus lunatus* IFO 10 菌株すべてに, 3~12 μg/ml で, 厚膜胞子様細胞を誘導する. 同一の骨格を有する (-)-mitorubrinic acid にも同様の活性が見出された.

Sclerosporin

(起源) *Sclerotinia fructicola* の暗黒下寒天培養物から単離.

(活性) *S. fructicola* は元来, 光照射下では胞子を形成し難い. Sclerosporin 0.001 μg/ml は光照射下の菌糸上に分節胞子を形成した.

5. 放線菌の生活環制御物質

C-factor⁽⁹⁾
蛋白MW約34500の
グルコサンを含む糖蛋白

A-factor^(10, 11, 12) I-factor⁽¹²⁾ Virginia butanolide⁽¹³⁾

Carbazomycinal, ⁽¹⁴⁾ R: H
6-Methoxycarbazomycinal, R: OCH₃

(起源) *Streptomyces griseus* (ストレプトマイシン生産菌) の分生孢子生成株の培養物より単離.

(起源) *Streptomyces griseus*, *Strept. bikiniensis* (ストレプトマイシン生産菌) の正常株の培養液.

(起源) *Streptomyces viridochromogenes* の培養液より単離.

(起源) *Streptomyces virginiae* の培養液より単離.

(起源) *Streptoverticillium* sp. KCC U-0166 株の寒天培養物より単離.

(起源) *Streptomyces alboniger* IFO 12738 の培養液より単離.

(活性) *S. griseus* の分生孢子(-)の変異株に分生孢子を誘導する.

(活性) *Strept. griseus* のストレプトマイシン生産能および分生孢子形成能を失った変異株に, 両者を回復させる. また, ストレプトマイシン自己耐性能にも関係する.

(活性) *Strept. griseus* ZIMET 43682 に気菌糸形成能と leukaemomycine 産生能を誘導する.

(活性) 本菌の生産する抗生物質スターフィロマイシンの生産誘導因子.

(活性) carbazomycinal 1 μg/ml, 6-OCH₃ 体 0.5 μg/ml で本菌の気菌糸形成を阻害する. しかし, 100 μg/ml でも基中菌糸の形成を阻害しない.

(活性) 本菌の気菌糸欠損変異株に対し, ペーパーディスク当り 0.1 μg で気菌糸誘導活性を示した. また, 10 μg 以上で基中菌糸の生育阻害活性を示した.

Pamamycin-607⁽¹⁵⁾

6. その他の生活環制御物質

Discadenine⁽¹⁶⁾ Homothallin⁽¹⁷⁾

(起源) 細胞性粘菌キイロタマホコリカビ *Dictyosporium discoidium* のベトリ皿 (2万枚) 培養物から15 mg 単離.

(起源) *Trichoderma koningii* の培養液から単離.

(活性) 10⁻⁸M 濃度で, 自己生産菌を含め *Dictyosporium* 属菌の孢子発芽を阻害した. しかし, *Polysphondylium* (カビモドキ) 属菌には不活性という, 属間選択活性を示した.

(活性) オーストラリアにおいてユーカリの病原菌 *Phytophthora cinnamomi* の有性生殖過程を通常の heterothallic から homothallic へ変え, 卵孢子を形成させる.

Ferricrocin⁽¹⁸⁾

(起源) *Aspergillus flavus* の培養菌体から単離。

(活性) アカパンカビ *Neurospora crassa* の分生子 (無性胞子) の発芽に必要な物質。鉄イオンの輸送に関与する。

Bulgecin A⁽¹⁹⁾ R : NHCH₂CH₂SO₃H
 B, R : NHCH₂CH₂CO₂H
 C, R : OH

(起源) 細菌の一種 *Pseudomonas acidophila* より単離。

(活性) グラム陽性細菌の細胞に膨らみ (bulge) を惹き起こす物質。β-ラクタム抗生物質の共力物質。

Morphogen DIF-1⁽²⁰⁾

(起源) 細胞性粘菌 *Dictyostereum discoideum* のアメーバ状態物から単離。

(活性) 本活性物質は cyclic AMP 存在下、アメーバ状細胞を子実体の柄細胞へと分化誘導する。

ことから放線菌は明らかに細菌など他の原核生物と異なっている。

以上、微生物の有用性を二次代謝産物生産性の立場から述べた。このほかに、動物や植物の病原微生物毒素という重要な分野があるが、ここでは言及しない。

もう1つ、微生物にアプローチする重要な別の視点がある。それは、微生物もまたそれ自身生きているということである。微生物が生きてためには、その生長に必要な生理活性物質を必要とする。一般に、生物の個体レベルにおける一生を生活環 (life cycle) という。そして、生物の生活環を内在的にコントロールしている活性物質を“生活環調節 (あるいは制御) 物質と呼んでいる。考えてみれば、人間をはじめとして動植物や昆虫などすべての生物にはそれぞれ個有の生活環があり、その調節にはさまざまな生理活性物質が働いている。生活環調節物質のなかで最も重要なものはホルモンであろう。そのことは、ホルモンの単離・構造決定・全合成研究が、天然物化学の歴史において最も中心的課題であったことからわかる。また、ホルモンの応用面での重要性は、薬剤開発1つを例にとっても、内在するホルモンの化学的解明なしには成り立たないことを医薬品の歴史が証明してい

る。当然のごとく、微生物にもホルモンが存在しようということになる。微生物にホルモンという言葉が適当か否かを別にして、微生物ホルモン (あるいはフェロモン) の化学的研究は、比較的近年になってようやく進展をみせたといえることができる。その理由は、微生物個体の構造が、植物や昆虫に比べてはるかに簡単であり、元来、哺乳動物で定義されて、昆虫や植物へ拡張されたホルモンの概念が、微生物へは適用し難かったことによるのかもしれない。ビタミンやメバロン酸などの微生物の生育必須因子に関する研究が比較的初期に行われたのに対し、微生物ホルモンとして最初に単離された trisporic acid (1964 年)、antheridiol (1967 年) は、最初の植物ホルモンであるインドール酢酸 (1934 年) および最初の昆虫ホルモンである ecdysone (1953 年) に比べてかなり後期のことだったといえよう。あるいはまた、日本の状況についてだけいえば、微生物生産物の研究は、昔の有機酸発酵に始まり、抗生物質の発見、アミノ酸発酵そして最近の遺伝子工学による医薬品の製造へと、息つく間もないほどの渦中にあり、一見とても役に立ちそうにない微生物自身のホルモンに関心を持つ余裕はなかったことと思われる。

微生物の生活環のなかで最も重要な節は、生殖器官の分化誘導であろう。微生物の生殖には有性と無性がある。有性生殖は多くの場合、雌雄の性器官が分化し、両者の間で核の融合と減数分裂が行われて F_1 が生ずるが、この有性生殖の過程で微生物に特有の生殖器官が形成されるので、昔から生物学者の興味をひき、生殖器官の形態学や生殖生理学のみならず、生殖器官誘導物質の存在の証明にも努力が払われた。

本ミニレビューでは、次項から微生物生殖器官誘導物質に関する最先端の5題の研究について紹介することにする。そのために本項では、もうしばらくこれら5題の研究の背景となる過去の歴史を表を用いて述べると同時に、放線菌の生活環制御物質については、人数の制限から割愛せざるをえなかったので、本項でまとめることにした。

- (1) 深見順一ほか編：「農薬実験法 2, 殺菌剤編」, ソフトサイエンス社, 1981, p.363.
- (2) 「カビの分離・培養・同定と有用物質の生産・応用」, テクノアイ出版部, 1985, p.109.
- (3) "Sexual Interaction in Eukaryotic Microbes," ed. by D. H. O'Day and P. A. Horgan, Academic Press, New York, 1981.
- (4) M. Nieuwenhuis and H. van D. Ende : *Arch. Microbiol.*, **102**, 167 (1975).
- (5) K. C. Hogan and J. E. Cutler : *J. Biochem.*, **94**, 777 (1983).
- (6) S. Murao, H. Hayashi and N. Terui : *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1669 (1984).
- (7) H. Hayashi, N. Terui and S. Murao : *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 101 (1985).
- (8) S. Sato and S. Murao : *Agric. Biol. Chem.*, **37**, 2579 (1973).
- (9) S. Biro, I. Békési, S. Vitalis and G. Szabo : *Eur. J. Biochem.*, **103**, 359 (1980).
- (10) A. S. Khokhlov : "Frontiers of Bioorganic Chemistry and Molecular Biology," ed. by S. N. Ananchenko, Pergamon Press, New York, 1980, p.201.
- (11) O. Hara and T. Beppu : *J. Antibiot.*, **35**, 1215 (1982).
- (12) S. Horinouchi, H. Suzuki and T. Beppu : *J. Bacteriol.*, **168**, 257 (1986).
- (13) Y. Yamada, K. Sugamura, K. Kondo, N. Yanagimoto and H. Okada : *J. Antibiot.*, **40**, 496 (1987).
- (14) S. Kondo, M. Katayama and S. Marumo : *J. Antibiot.*, **39**, 727 (1986).
- (15) S. Kondo, K. Yasui, M. Katayama, S. Marumo, T. Kondo and H. Hattori : *Tetrahedron Lett.*, **28** (1987), 印刷中 (第27回天然有機化合物討論会講演要旨集, 1985, p.351 参照)
- (16) H. Abe, M. Uchiyama, Y. Tanaka and H. Saito : *Tetrahedron Lett.*, 3807 (1976).
- (17) 坂田完三 and R. W. Richards : 第23回天然有機化合物討論会講演要旨集, 1980, p.165.
- (18) N. H. Horowitz, G. Charlang, G. Horn and N. P. Williams : *J. Bacteriol.*, **127**, 135 (1976).
- (19) S. Shinagawa, M. Maki, K. Kintaka, A. Imada and M. Asai : *J. Antibiot.*, **38**, 17 (1985).
- (20) H. R. Morris, G. W. Taylor, M. S. Masento, K. A. Jermyn and R. R. Kay : *Nature*, **328**, 811 (1987).