真核と原核の境界微生物としての放線菌の形態分化

Morphogenesis of *Streptomyces* as boundary microorganisms

東京大学大学院農学生命科学研究科
堀之内末治 Sueharu HORINOCHI

Key words: *Streptomyces*; morphogenesis; A-factor; serine/threonine kinases; signal transduction

はじめに

抗生物質や生理活性物質の大半を生産する放線菌は、発酵微生物として重要であるばかりでなく、菌糸状に生育し最終的に珠玉状の胞子を着生する複雑な形態分化を示すために多細胞の原核生物の分化のモデル生物となっている

(図1). カビ状の生育のゆえに、放線菌は境界微生物と呼ばれる。放線菌の形態分化にかかわる調節機構も「真核生物」的な要素が色濃く残っており、こうした制御は土壤中で菌糸状に生育する放線菌にとっては必要不可欠であると想像される。本稿では、放線菌の形態分化にかかわる制御機構の例を紹介する。

1. 微生物ホルモン A-ファクターによる制御

S. griseus において、A-ファクターは基底菌糸から気中

図1 *Streptomyces* 属の形態分化

Streptomyces 属は、固体培地上で生育させると胞子の発芽後、基底菌糸を培地表面および寒天中に張り巡らし、やがて空中に向かって気中菌糸を伸ばす。その後気中菌糸に隔壁を形成することで、数珠状胞子を着生する。このような複雑な形態分化と、抗生物質や色素などの二次代謝産物生産は、自身が徐々に生産するごく低濃度の A-ファクターにより制御される。ABC 透過系の基質結合タンパク質である DasA を野生株で発現させると、基底菌糸に隔壁が生じ、早い時期に未成熟な胞子を生ずる¹⁾。

図 2 A-ファクター制御カスケード^{2), 3)}

S. griseus の形態分化と二次代謝は、自身の生産する A-ファクターの極低濃度によって誘導される。生育が進み A-ファクターがある濃度に達すると、A-ファクターはそのレセプター ArpA に結合し、ArpA を *adpA* のプロモーターより解離させ、*adpA* の転写が引き起こされる。生産された転写因子 AdpA はストレプトマイシン生成遺伝子群の制御遺伝子 *strR* や気中菌糸形成に必要なシグマ因子をコードする *adsA* をはじめ、多くの遺伝子を転写活性化し、二次代謝産物の生産や気中菌糸・胞子形成を誘導する。

菌糸への分化のスイッチである。したがって A-ファクター欠損株は、基底菌糸のままで分化が止まり、二次代謝産物の生産も起こらない。二次代謝は「分化の化学的表現」である。A-ファクターがいかに気中菌糸形成（そして二次代謝も）を引き起こすかというシグナル伝達経路の「役者」が次々に明らかにされ、まさしくホルモン制御と呼ばれるに値する（図 2）。

2. セリン/スレオニンキナーゼによる制御

S. griseus では、AfsK/AfsR 系はグルコースに応答した形態分化の制御を行う。AfsK-AfsR によるタンパク質リン酸化カスケードを図 3 に示す。リン酸化 AfsR は、すぐ下流にある *afsS* のプロモーターに結合して、AfsR の ATPase 活性で open complex を形成することによりその

転写を活性化する。AfsS はわずか 55 個のアミノ酸からなるタンパク質内に 6 アミノ酸からなる 4 回の繰り返しをもつユニークな構造をもち、タンパク質-タンパク質相互作用で下流側カスケードに情報を伝達すると推定される。

S. coelicolor A3(2) では、AfsK/AfsR 系は二次代謝産物生合成のグローバルなスイッチとして機能する。同じ制御系がある菌では形態分化に、別な菌では二次代謝に機能しているが、この差異は AfsS が相互作用するタンパク質の差を反映していると考えられる。

3. ABC トランスポーターによる制御

グルコース存在下でのみ基底菌糸内に隔壁をつくり、その一つ一つが成熟胞子になる変異株を *S. griseus* から得た¹⁾。変異点は、ABC (ATP-binding cassette) 透過系 *das*-

図3 *S. coelicolor* A3(2)における AfsK/AfsR 系による情報伝達^{4), 5)}

AfsR は二次代謝産物の生産、形態分化を正に調節するグローバルな転写因子である。AfsR は主に AfsK によりリン酸化されて活性型となり、*afsS* プロモーターに結合する。膜に緩やかに結合している AfsK は外界からのシグナルを受けて自己リン酸化し活性型となるが、その活性の調節には KbpA が関与している。KbpA は、リン酸化されていない AfsK のキナーゼドメインに結合することによって AfsK の自己リン酸化を阻害する。また、AfsK 以外のキナーゼ (PkaG, AfsL) によっても AfsR はリン酸化される。*afsS* の転写活性化には AfsR の ATPase 活性が必須である。AfsR の標的遺伝子は *afsS* 以外にも存在する。

RABC の転写脱抑制にあると同定された。驚いたことに、基質結合タンパク質である DasA を過剰発現した野生株でも、やはりグルコース存在下で基底菌糸から胞子を形成した。この胞子は、出芽効率は成熟胞子と変わらないが、熱・リゾチーム耐性がなく、胞子壁も薄い (図1)。また基底菌糸が伸長したとたんに隔壁が入り、したがってその形成時期が極めて早い。放線菌は基底菌糸にも A-ファクターに依存しない胞子形成能を備えており、いったんスイッチが入れば気中菌糸を経ないでも成熟胞子を形成しうる。

おわりに

放線菌の形態分化と二次代謝の制御機構には、真核生物のプロトタイプが残されている。A-ファクター、AfsK/AfsR 以外にも、cAMP による真核型の制御⁶⁾も存在する。*S. coelicolor* A3(2) のゲノム配列を基に DNA マイクロアレイ法による網羅的解析が英国を中心に進んでおり、放線菌学の飛躍的な進展が期待される。ただし、世界中からわが国が解析を行うよう要望が高い *S. griseus* のゲノム配列決定については、各方面への働きかけにもかかわらずいまだに顧みられない現状であり、寂しい限りである。

- 1) J.-W. Seo, Y. Ohnishi, A. Hirata, and S. Horinouchi: *J. Bacteriol.*, **184**, 91-103 (2002).
- 2) Y. Ohnishi, S. Kameyama, H. Onaka, and S. Horinouchi: *Mol. Microbiol.*, **34**, 102-111 (1999).
- 3) H. Yamazaki, Y. Ohnishi, and S. Horinouchi: *J. Bacteriol.*, **182**, 4596-4605 (2000).
- 4) P.-C. Lee, T. Umeyama, and S. Horinouchi: *Mol. Microbiol.*, **43**, 1413-1430 (2002).
- 5) T. Umeyama and S. Horinouchi: *J. Bacteriol.*, **183**, 5506-5512 (2001).
- 6) D.-K. Kang, X.-M. Li, K. Ochi, and S. Horinouchi: *Microbiology*, **145**, 1161-1172 (1999).