

糸状菌の二成分情報伝達系を標的とする薬剤の作用機構の解析と 標的情報伝達系の解析

本山高幸

糸状菌（カビ）は醸造や二次代謝産物生産や異種タンパク質生産などに用いられる有用な生物である。一方、糸状菌は、植物や動物の病原菌でもあるため、糸状菌防除薬剤の開発は重要なテーマである。糸状菌防除薬剤と関連した以下の研究を進めてきた。(1) 糸状菌防除薬剤の標的として重要なキチン合成酵素の生長、分化、病原性における役割の解析 (2) イネいもち病菌のメラニン生合成阻害剤の作用機構の解析と標的酵素の機能解析 (3) 糸状菌の二成分情報伝達系を標的とする薬剤の作用機構の解析と標的情報伝達系の解析。今回は、三番目のテーマについて紹介する。二成分情報伝達系を標的とする三種のグループの薬剤は、農薬の世界では初めて病原菌の情報伝達系を標的とすることが明らかとなった薬剤である。

紹介論文

Vetcher, L., Hugo G. Menzella, H.G., Kudo, T., Motoyama, T., and Katz, L.: “The antifungal polyketide amburicin targets the HOG pathway”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**:3734-3736 (2007).

Motoyama, T., Ohira, T., Kadokura, K., Ichiishi, A., Fujimura, M., Yamaguchi, I., Kudo, T.: “An Os-1 family histidine kinase from a filamentous fungus confers fungicide-sensitivity to yeast”, *Curr. Genet.*, **47**:298-306 (2005).

Motoyama, T., Kadokura, K., Ohira, T., Ichiishi, A., Fujimura, M., Yamaguchi, I., and Kudo, T.: “A two-component histidine kinase of the rice blast fungus is involved in osmotic stress response and fungicide action”, *Fungal Genet. Biol.*, **42**:200-212 (2005).

要旨

三種のグループの薬剤（フェニルピロール、ジカルボキシイミド、芳香族炭化水素）は糸状菌特異的抗菌作用を示し、主に農薬として使用されてきた。薬剤が効くイネいもち病菌と薬剤が効かない酵母を用いた解析により、これらの薬剤が二成分情報伝達系の高浸透圧応答に関与する糸状菌特異的ヒスチジンキナーゼ（Hik1）を標的として、下流の p38 MAP キナーゼ（Hog1 オーソログ）の異常な活性化を引き起こすことにより抗菌作用を発揮することを明らかにした。更に、三種のグループの薬剤とは異なる構造のバクテリア由来のポリケタイド化合物 amburicin が同様に二成分情報伝達系を標的として抗菌作用を発揮することを見出した。ちなみにフェニルピロールのリード化合物ピロールニトリンはバクテリアが生産する天然物である。一部のバクテリアは二成分情報伝達系を標的とする物質を生産して糸状菌に対抗するらしい。更に、イネいもち病菌の二成分情報伝達系が、高浸透圧応答と薬剤応答に加え、病原性と、二次代謝産物であるメラニン合成の負の制御にも関与することを明らかにした。