

sRNA のせいなのね

加藤直樹

20 世紀最も偉大な発見の一つに数え上げられる抗生物質が発見されてから約 80 年前が経ち、我々は今、それに関わる新たな問題に直面している。薬剤耐性である。その深刻な世界規模の脅威に対して WHO も警鐘を鳴らしている。抗生物質の開発は続けられているが、新たな作用点、作用機序を有する抗生物質の発見には、微生物生理機能のさらなる理解が必要である。今回は、糸状菌の薬剤耐性獲得機構が、従来知られているものとは異なり、RNAi を介することが示された論文を紹介する。

紹介論文

“Antifungal drug resistance evoked via RNAi-dependent epimutations”

Calo S *et al.*, Heitman J (Dept. of Molecular Genetics and Microbiology, Duke Univ. Medical Center, Durham, USA) *Nature* **513**, 555–558 (2014)

要旨

微生物はさまざまな機構を介して進化する。有害と思われるような機構でも、別の目的を付与されて多様性を生み出すのに貢献することがある。本研究では、ヒト病原性真菌 *Mucor circinelloides* (ケカビの一種) が、2つの異なる機構を介して、抗真菌剤 FK506 (タクロリムス) に対して自然耐性を持つようになることを示す。1つはメンデル変異によるもので、これにより安定した薬剤耐性が獲得される。もう一方は、エピジェネティックな RNA 干渉 (RNAi) を介した経路で起こり、不安定な薬剤耐性が生じる。FKBP12 は、FK506 と相互作用して複合体を形成し、カルシニューリンを阻害する。FK506 によりカルシニューリンを阻害すると、*M. circinelloides* は菌糸体型へ移行できなくなり、酵母増殖するようになる。*fkA* 遺伝子 (FKBP12 をコード) や、*cnbR* あるいは *cnaA* 遺伝子 (カルシニューリン) に変異が起ると FK506 耐性が生じ、菌糸増殖が回復する。それと平行して、自然発生的に RNAi が誘導されて *fkA* 遺伝子をサイレンシングし、薬剤耐性エピ変異を引き起こす。FK506 耐性エピ変異体は、薬剤にさらされずに増殖すると、容易に薬剤感受性の野生型表現型へと復帰する。これらのエピ変異体の成立には、大量の *fkA* 低分子 RNA の生成が伴い、RNAi 経路だけでなく、エピ変異体状態を抑制あるいは逆転させる他の因子も必要とされる。サイレンシングには、アンチセンス鎖 *fkA* RNA を産生するために、鋳型として *fkA* の成熟 mRNA を用いた二重鎖 RNA トリガー中間体の産生が必要である。この研究は、表現型の可塑性を制御するエピジェネティックな RNAi に基づく新規のエピ変異機構を明らかにするものであり、真菌や他の真核生物における抗菌剤耐性と RNAi 制御機構についての手掛かりもここから得られるかもしれない。(一部省略)