

ゲノム科学による麹菌産業の新展開

産業技術総合研究所 ○町田 雅之、 小池 英明

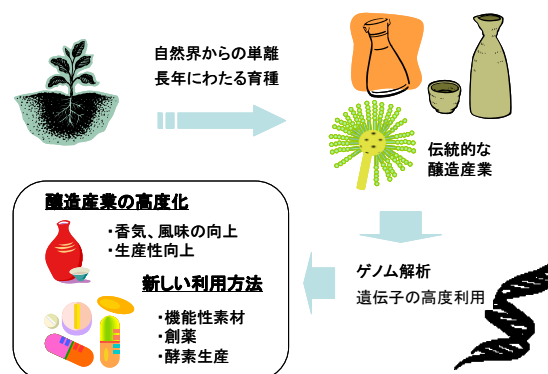
1 序説

麹菌は酒・味噌・醤油など伝統的な発酵産業で利用されてきたが、これは分解酵素の分泌に優れた麹菌の特性を、経験的に高度利用した成果である。麹菌を始めとする糸状菌は、香気成分や有機酸など、種々の有用な物質の生産にも優れている。ゲノム科学により、麹菌が優れた特性を発揮する理由やそれを効果的に引き出す方法が解明されつつある。その知見に基づいて、有用な遺伝子の発現や代謝を合理的に設計することにより、これまでの生産技術の改良や新たな麹菌の利用技術の開発を目標としている。

2 麹菌のゲノム

麹菌 (*Aspergillus oryzae*) のゲノム解析の成果を 2005 年に報告し、その後も、ゲノム科学的な解析を進めてきた。さらに黒麹菌 (*Aspergillus awamori*) のゲノム解析も、現在進めている。ゲノム解析によって、麹菌がもつ全ての遺伝子の塩基配列が明かになった。このゲノム情報を利用することで、様々な条件下での遺伝子の発現とその制御、生産される代謝物の知見が得られ、麹菌が優れた特徴を持つ理由が分子レベルで理解できるようになった。

麹菌のゲノム解析の結果、ゲノムサイズは約 37.6Mb であり、12,074 個の遺伝子をもつことが明らかになった。これは同時に解析された近縁の真菌 *A. nidulans*, *A. fumigatus* と比較して 2 割ほど大きい。Synteny 解析の結果、麹菌に固有の遺伝子が多く含まれる non-syntenic な領域はゲノム全域にモザイク状に存在していることが判明した。この領域には、他の 2 種には



麹菌を利用する新産業の模式図

オーソログが存在しない加水分解酵素や代謝関連の酸化還元酵素などのモチーフを持つ遺伝子が多く見られた。広い産業で利用される麹菌は、加水分解酵素をはじめとするタンパク質の分泌生産に優れることが特徴である。それらの生理的な機能は未知のものが多いが、醸造産業に利用されおり安全性の高い麹菌の特性に大きく寄与していることが示唆された。

3 遺伝子の発現解析

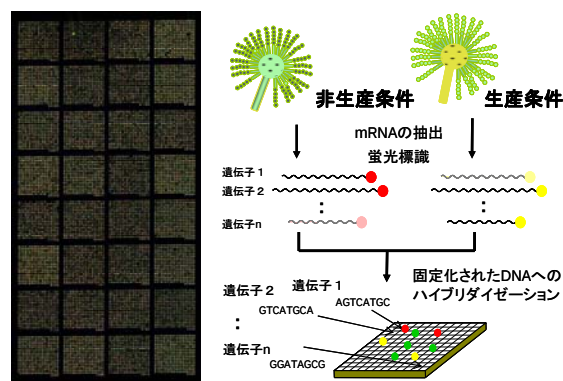
麹菌固有の遺伝子領域は、マイクロアレイを用いたゲノム科学的な解析により各種培養条件における遺伝子の発現を解析した結果、麹菌の産業利用での特徴である固体培養において、特異的に働いていることが示唆された。小麦ふすまや脱脂大豆など固体基質の上での固体培養では、non-syntenic な領域の遺伝子の発現が上昇し、syntenic な領域の遺伝子が抑制された。発現が上昇する遺伝子は加水分解などのモチーフを持つものが多く、典型的な二次代謝の遺伝子は上昇しなかった。

4 麹菌の代謝

麹菌は長年にわたる栽培化の結果、マイコトキシンなどを生産しないように選択されてきた。実際に、マイコトキシンの生産は何重もの変異の蓄積により、転写因子やさらに上流の制御因子に変異がかかり、近縁の *A. flavus* では発現しているも、麹菌では遺伝子の発現が抑えられており、FDA、WHO などからも安全であることが認められている。しかし、麹菌のゲノム解析によって、ゲノム中には二次代謝系の遺伝子を多数持つことが判明した。

ただし、二次代謝では有害な化合物だけでなく、有用な物質も多い。たとえば抗生物質として有名なペニシリンや美白剤として有用なコウジ酸などは有用物質の典型であり、いずれも麹菌が生産することができる。麹菌には、ペニシリンの生産に必須である3つの合成酵素が、ゲノム上でクラスターを形成して保存されている。クラスターの形成は二次代謝の関連遺伝子では一般的な特徴であり、二次代謝の広域的な制御に関わる因子 VeA により正の制御を受けることが判明した。またクラスターの3つの遺伝子を人為的に高発現することにより、ペニシリンを高生産させることもできることが判明した。

また、二次代謝の生産は、それぞれ固有な条件でのみ起こることが一般的である。たとえば、コウジ酸の生産も、培地の栄養条件に強く影響される。また菌の生育が止まった長期の培養時により誘導され、生産される。このような生産条件／非生産条件で発現している遺伝子を比較する研究により、コウジ酸の生産に関わる遺伝子を特定することに成功した。コウジ酸の生産は100年以上前に発見されていたものの、長らく関与する遺伝子は明らかにされて来なかった。しかし、ゲノム解析に基づいたゲノム科学の手法を応用することで、この問題を解決することが初めて可能になった。



麹菌の発現解析

5 結論

ゲノム科学の発展により、麹菌の特性を活かした生産技術の開発に論理的な設計指針が得られ、開発期間の短縮、コストの削減など、研究開発効率の大幅な向上が望める。麹菌は世界的にもその安全性が認められていることから、食品生産以外にも、医薬や人の生活に密着した物質の生産への利用においても優位性が高い。本研究室ではこの技術を利用して、(1)既存の発酵生産条件の改良やモニタリング技術の開発、(2)健康食品などの新たな発酵プロダクトの設計、(3)抗真菌剤の標的遺伝子・レポーター遺伝子の探索とその利用技術の開発などを進めている。

また、今後の課題として、糸状菌が有する多様な代謝パスウェイを利用して、新規な機能性物質・医薬品前駆体、バイオリファイナリーなどへの応用の検討を開始している。麹菌など微生物を利用した生産システムは、人間や環境に優しい新しい産業の創出につながる。

5 参考文献

- 1) Machida, M. et al., 2005. Genome sequencing and analysis of *Aspergillus oryzae*. Nature 438, 1157-1161.
- 2) Tamano K. et al., 2008. Transcriptional regulation of genes on the non-syntenic blocks of *Aspergillus oryzae* and its functional relationship to solid-state cultivation. Fungal Genet Biol. 45, 139-51.