

有用酵母研究から病原酵母研究へ

川本 進 (千葉大学 真菌医学研究センター)

「研究者人生」という言葉があるとしたら、私の酵母研究者としての「研究者人生」は、端的に言えば、「有用酵母研究から病原酵母研究へ」と言えます。

私が研究者の卵、大学院生として「研究」というものを見よう見まねで始めたころ (1970 年代) には「石油酵母」という言葉が関係者の間では良く話題に上りました。石油の成分などを炭素源として酵母などの微生物を培養する技術を推進して、将来の食糧・飼料危機に備えるべく、いわゆる、微生物タンパク質 Single Cell Protein (SCP) 生産にあてようという世界的プロジェクトであり、私の所属した研究室 (京都大学工学部生化学講座、福井三郎教授、田中渥夫助手 (現名誉教授)) でも、その一環として、アルカン資化酵母やメタノール資化酵母の研究をスタートさせていたころでした。私自身は、アルカン資化酵母でもある、*Candida tropicalis* やメタノール資化酵母において、それぞれの酵母で炭素源アルカンやメタノールで誘導的にマイクロボデイ (ペルオキシソーム) が出現することを見出し、それらのオルガネラの生化学的解析などの研究を始めました。そして、電子顕微鏡研究の専門家、日本女子大学生物学教室、大隅正子博士の協力も得て、酵母マイクロボデイ (ペルオキシソーム) の形態学的解析も精力的に進めることができ、世界で初めて、酵母細胞からのマイクロボデイ (ペルオキシソーム) の単離に成功し、その局在酵素などを詳細に検索するなどしてそれぞれ、アルカン代謝系、メタノール酸化系でのこのオルガネラの代謝上の役割などの生化学的・形態学的研究を行って考察し、多くの重要な発見を行うことができ、その酵母マイクロボデイ (ペルオキシソーム) に関する研究は、ペルオキシソーム研究として、ほぼ最初の詳細な研究となりました。その後、他の研究グループにより、ヒトのペルオキシソーム形成異常症である、ツェルベーター症候群など、いわゆる「ペルオキシソーム病」の患者が発見されるなど、動物・ヒトのペルオキシソーム研究へと発展し、更に、メタノール資化酵母のペルオキシソーム生合成や選択的分解ペキソファジーの研究などへも大きく展開して行き、我々の上記研究は、その後のペルオキシソーム研究の急発展の先駆けとなったとも言えます。一方、メタノール資化酵母のマイクロボデイ (ペルオキシソーム) に高密度で局在することを見出した、メタノール酸化の初段酵素、Alcohol oxidase (AO) のプロモータは、極めて強力であり、その後、メタノール資化酵母 *Pichia pastoris* の強力な AO プロモータを用いた高効率の遺伝子発現系の構築、開発へと発展して行きました。

そして、現在の医学系の所属 (千葉大学真菌医学研究センター病原機能分野) に赴任してからは、その研究センターのミッションである、病原真菌・真菌症研究のプロジェクトとして、病原酵母 *Cryptococcus neoformans* の研究を始めました。病原酵母 *Cryptococcus neoformans* は、クリプトコックス症の原因真菌であり、ヒトの肺、脳、髄膜などを侵し、易感染性患者、とりわけエイズ患者の直接死因としても世界的に極めて重大な脅威となっており、近年、全世界の HIV/AIDS 死の約 30% が、本菌感染によるとされます。そして病原

酵母 *Cryptococcus neoformans* 細胞の生存、増殖、死滅などに直接、関係する、細胞周期制御の研究課題に挑戦し、細胞周期制御機構の主役を担う鍵分子である 2 分子、「サイクリン依存性キナーゼ」酵素分子とその制御因子「サイクリン」の両遺伝子の遺伝子クローニングに成功し、その分子機能を詳細に解析するとともに、その 2 分子間の相互作用解析を最新の *in silico* バイオインフォマテイクス解析なども駆使して *Cryptococcus neoformans* の病原性についての新しい考察を行うなどの成果を収めました。更に、その研究過程で、発酵能を持たず、いわゆる、偏性好気性酵母であり、酸素がその生存に必須である *Cryptococcus neoformans* の病原因子の一つと考えられる、*Cryptococcus neoformans* の低酸素ストレス応答制御の分子細胞解析を進め、新しい知見を得て来ました。

研究者としては、ひとつの研究領域をひたすら深める研究者人生が理想的かも知れませんが、広い研究領域でさまざまな経験を積んできた、私のような研究者人生も、それはそれで、楽しいものではあります。本講演では、私の「有用酵母研究から病原酵母研究へ」の研究者人生の経験を語りつつ、私どもの研究グループの「病原酵母 *Cryptococcus neoformans* の細胞周期制御と低酸素ストレス応答に関する解析」の、現在までの最新の成果を示したいと思います。