

令和7年3月25日

国立大学法人福井大学

カビがウイルス感染によって病気になる新たな仕組みを発見 “糸状菌で保存された抗ウイルス応答 RNA 編集機構の同定” (研究成果)

〈本研究成果のポイント〉

- ◆本研究では、菌類ウイルスに感染したアカパンカビにおいて、ゲノム上で隣り合う遺伝子による RNA 編集機構^{注1}が宿主の病徴を制御していることを明らかにしました。
- ◆この RNA 編集機構は、カビにとって危険なウイルスが集団内へ拡がるのを防ぐために、自ら成長を抑える（病気になる）仕組みとして進化した可能性が示唆されました。

〈概要〉

福井大学医学系部門の本田信治准教授と岡山大学資源植物科学研究所の鈴木信弘教授の共同研究チームは、開発したアカパンカビ^{注2}（学名：*Neurospora crassa*）の菌類ウイルス学のモデル実験系を用いて（Honda et al., *Nature Commun.*, 2020）、抗ウイルス応答を調節する RNA 編集機構を菌類で初めて発見しました。

この RNA 編集機構は、ゲノム上で隣り合う 2 つの遺伝子から構成され、新規の A-to-I RNA 編集酵素^{注3}が、標的であるジンクフィンガードメイン^{注4}を有する転写因子^{注5}を転写後に調節します。この RNA 編集機構は進化的に、悪玉菌を含む糸状菌の広範囲に保存されており、今後の研究の発展により、菌類ウイルスを用いて悪玉菌を弱らせる生物防除法の新たなアプローチにつながる事が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「*Cell Host & Microbe*」オンライン版（2025 年 3 月 24 日付：日本時間 3 月 25 日）に掲載されました。

〈研究の背景と経緯〉

ウイルスはほぼすべての生物に感染し、糸状菌を含む菌類にも感染する菌類ウイルスが存在します。糸状菌には、日本の伝統的発酵食品に関わる麹菌のような有益なものから、病原性を持つものまでさまざまな種類があります。特に病原糸状菌の一部は、ヒトでは免疫機能が低下した際にアスペルギルス症などの日和見感染症を引き起こす一方、植物では作物病害の原因の 7 割以上を占める厄介な存在です。

私たちを取り巻くエコシステム（生態系）では、動植物や微生物が相互作用しながら資源の循環と調和を保っています。しかし、一部の生物が異常に増殖すると、そのバランスが崩れることがあります。例えば、赤潮は海水中の微生物群が連鎖的に異常増殖し、海の色が変わる現象です。

この現象によって他の水生生物が被害を受け、特に魚の養殖産業に深刻な影響を与えます。一方で、赤潮の消滅には、異常増殖した植物プランクトンに感染するウイルスの関与がわかっています。近年、このような自然発生的なウイルス - 菌類 - 動植物間のエコシステムを人為的に応用する生物防除法が、農薬や抗生物質を使用せず環境負荷の少ない手法として注目されています。例えば、アメリカでは、クリの木を絶滅寸前まで追い込んだクリ胴枯病菌に菌類ウイルス CHV1 を感染させ、その病原性を弱めることでクリの木の回復を促す生物防除法が実用化されています。また、抗生物質が効かない薬剤耐性菌に対する切り札として、細菌に感染するファージを利用した治療法の改良も進められています。しかし、こうした生物防除法は、他の病原糸状菌には十分に確立されていません。その要因の一つとして、菌類ウイルスと糸状菌の相互作用を解析する実験系が未整備であり、そもそも「なぜ病気になるのか？」という根本的な問いがほとんど手つかずのままであったことが挙げられます。

一方、菌類ウイルスは宿主を病気にさせることなく持続感染し、自ら細胞外に出芽して他の細胞へ侵入する「細胞外感染ルート」を持ちません（空気感染や飛沫感染がありません）。つまり、多くの菌類ウイルスは、宿主とともにエコシステム内でバランスを取りながら共存する関係を構築していると言えます。しかし、菌類ウイルスは進化速度が速く、その結果、形質が変化していきます。場合によっては、宿主に悪影響を与える菌類ウイルスが出現する可能性もあります。そのため、宿主であるカビも菌類ウイルスに対抗する防御機構を備えています。その一つが **RNA 干渉 (RNAi) 機構^{注6}** であり、非自己である菌類ウイルス RNA を認識し、特異的に分解する仕組みがあります。また、カビは私たちヒトよりも遺伝的な多様性があり、近縁の個体同士のみが菌糸融合できる一方で、遠縁の個体は拒絶される細胞間の自己・非自己認識の仕組みを持っています。この非自己認識の効果は、ヒトの骨髄移植や臓器移植の際に問題となる拒絶反応に似ていますが、カビでは同種内の菌糸融合を介した菌類ウイルスの水平伝播を制限するのに重要な役割を担っています。しかし、これら以外の抗ウイルス防御の仕組みについては、菌類ウイルス学の分野ではまだ十分に解明されていないのが現状です。

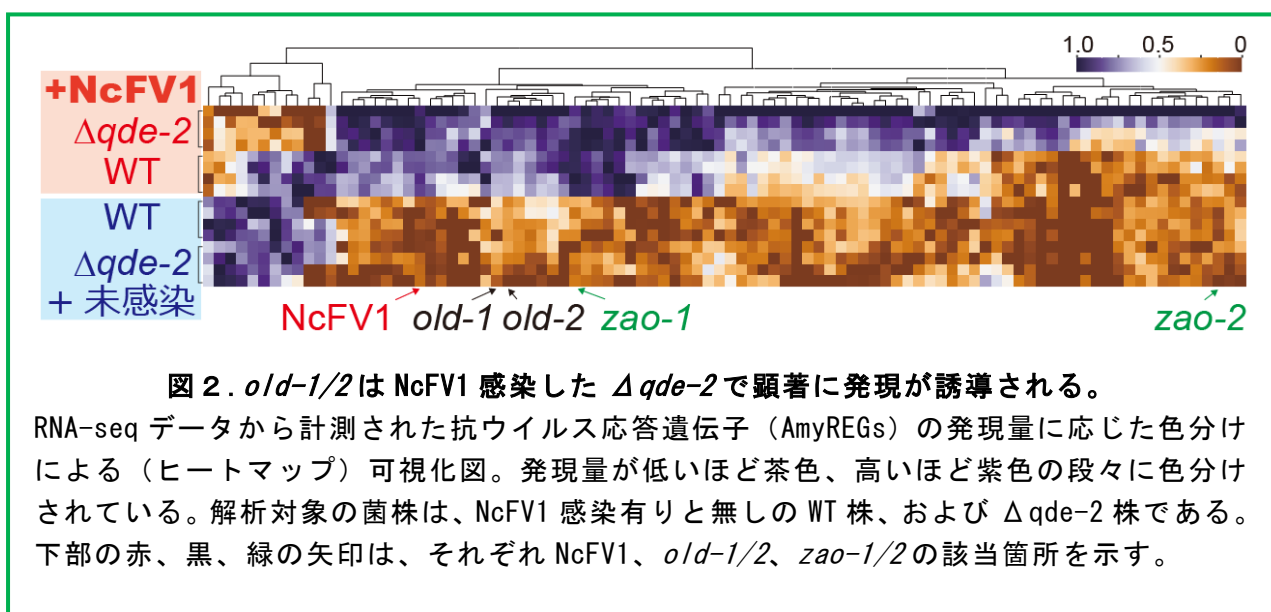
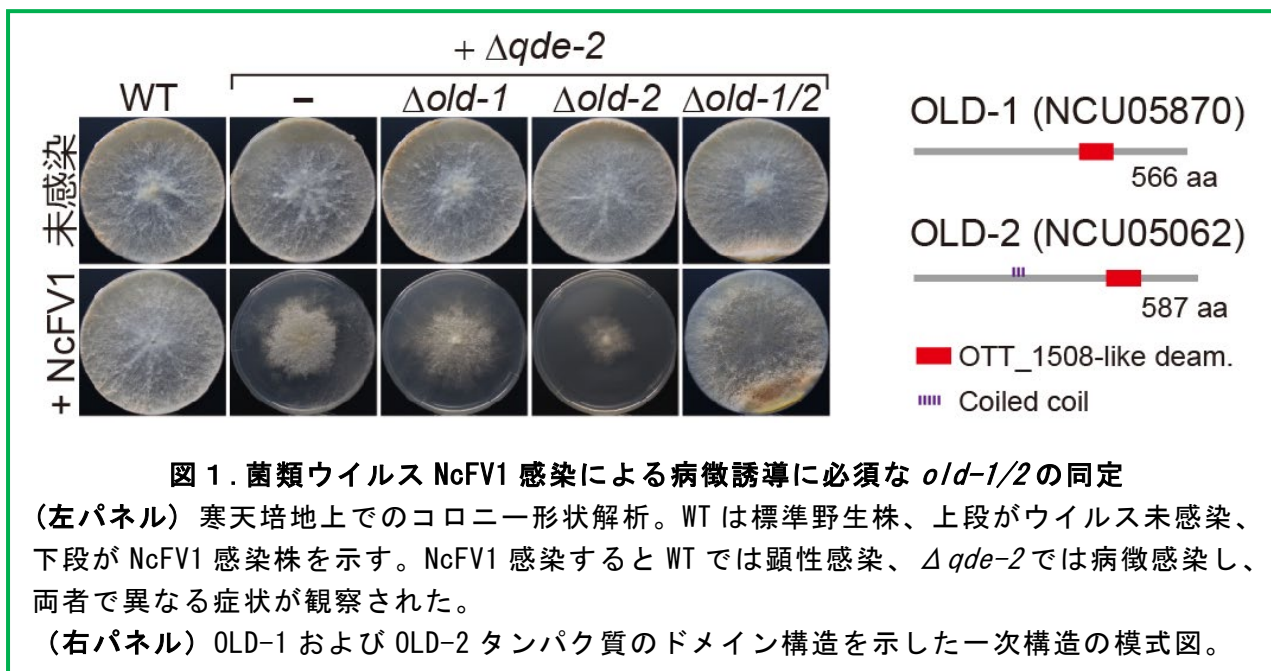
私たちの研究グループは、菌類ウイルス学の根本的な問題を解決するため、糸状菌アカパンカビに着目しました。アカパンカビは、「一遺伝子・一酵素説（1958 年ノーベル生理学・医学賞）」の発見の舞台となったモデル生物であり、その後も基礎研究をリードし、糸状菌として初めてゲノムが解読されるなど、実験系が充実しています。しかし、この菌に感染する菌類ウイルスは、80 年近く確認されていませんでした。まず、2020 年に私たちは世界で初めて野生アカパンカビに自然感染する新規菌類ウイルスを複数発見・単離し、これらを人為的に接種できるモデル実験系を構築しました (Honda et al., *Nature Commun.*, 2020)。そして今回の研究で、RNA 編集が発症を左右する鍵であることを明らかにしました。

RNA 編集とは、遺伝情報の媒介である RNA の塩基配列を改変する仕組みです。DNA の塩基配列を改変する技術であるゲノム編集（2020 年ノーベル化学賞）の「RNA 版」ともいえます。RNA 編集は、ヒトを含む後生動物において抗ウイルス応答に重要な役割を果たします。しかし、後生動物で保存されている RNA 編集酵素 **ADAR^{注7}** や **APOBEC^{注8}** は糸状菌を含む非後生動物には存在しないため、RNA 編集による抗ウイルス応答は後生動物以降に獲得されたと考えられてきました。

本研究では、モデル生物アカパンカビの実験系を用いて、非後生動物において初めてウイルス感染によって発動する RNA 編集機構を発見しました。さらに、この機構が発症を左右する分子メカニズムと、その進化的な保存性について詳細に解析しました。

〈研究の内容〉

私たちは、発症に関与する遺伝子を探索するため、同一の菌類ウイルス NcFV1 に感染しても「顕性感染する標準野生株 (WT)」と「病徴感染する遺伝子欠損株 ($\Delta qde-2$)」で異なる表現型を示すことに着目し、比較解析を行いました (図 1)。



まず、非感染時のコントロール株を含めた **トランスクリプトーム解析^{注9}**を実施し、特に有意性が高い抗ウイルス応答遺伝子 (AmyREGs) を抽出しました (図 2)。その中で、機能未知の 2 つの遺伝子が、推定される脱アミノ酵素ドメイン (OTT_1508-like deaminase domain) を有し、病徴感染株 ($\Delta qde-2$) において顕著に発現が誘導されることを確認しました。そこで、これらの遺伝子をそれぞれ $old-1$ および $old-2$ と命名しました。

次に、 $old-1$ および $old-2$ の発現誘導と病徴との関係を調べるため、病徴感染株 $\Delta qde-2$ から、それぞれの遺伝子を欠損させた株 ($\Delta qde-2/\Delta old-1$ 、 $\Delta qde-2/\Delta old-2$) および両方を欠

損させた株 ($\Delta qde-2/\Delta old-1/\Delta old-2$) を作製し、その表現型を解析しました。その結果、片方のみを欠損させた場合は依然として病徴が持続するものの、両方を欠損させると病徴が消失し、顕性感染へと変化することが明らかになりました (図 1)。

さらに、*old-1* および *old-2* の発現量に対応して、**脱アミノ酵素反応**^{注 1 0} による RNA 編集が生体内で実際に起こるかを調べるため、全転写産物の RNA 編集率の変動を追跡しました。その結果、非感染時には改変率が 0%であったのに対し、顕性感染株では 10~20%、病徴感染株では 60~80% のアデノシン (A) からイノシン (I) への A-to-I RNA 編集部位を 2 ヲ所特定しました。また、これらの部位は、ゲノム上の *old-1* および *old-2* 遺伝子座に隣接する遺伝子のタンパク質コード領域の末端に位置しており、この編集により転写産物の**終止コドン (UAG)**^{注 1 1} が**トリプトファンコドン (UGG)**^{注 1 2} に改変され、ジンクフィンガードメインを含むより長いタンパク質が生成されることを発見しました (図 3)。

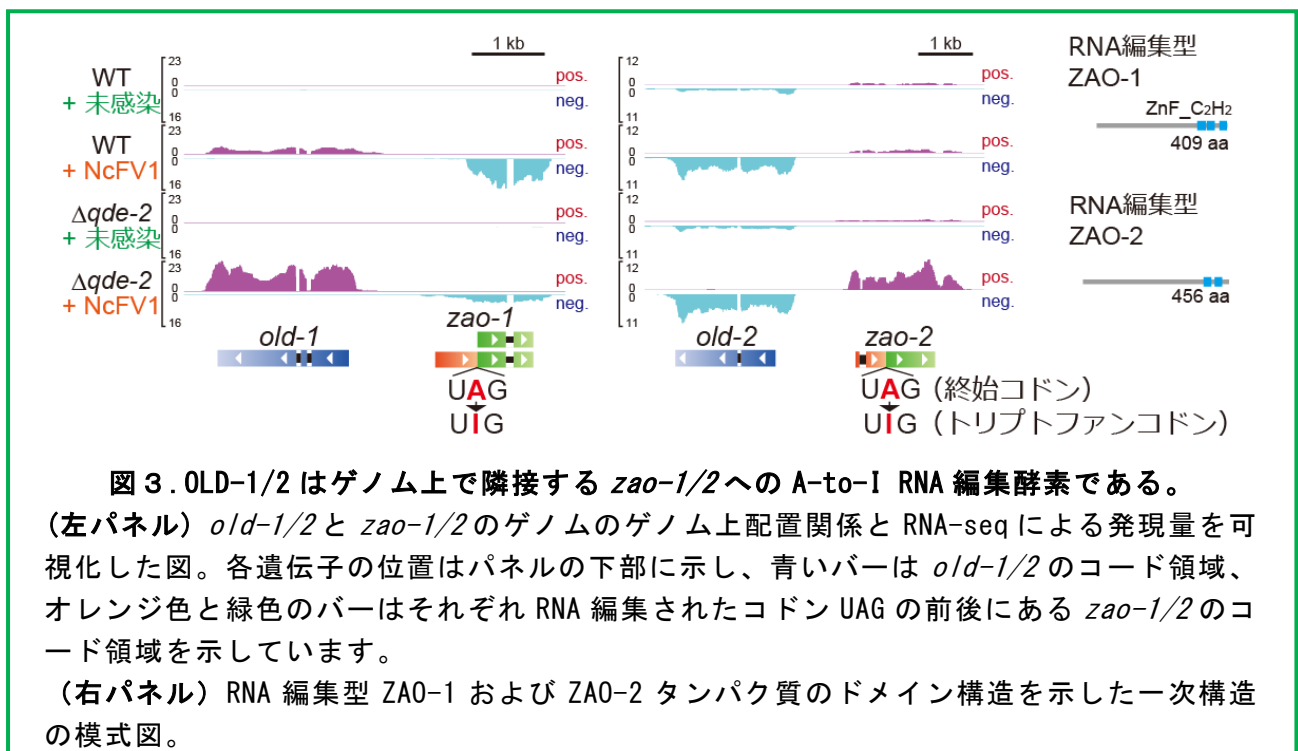


図 3. OLD-1/2 はゲノム上で隣接する *zao-1/2* への A-to-I RNA 編集酵素である。

(左パネル) *old-1/2* と *zao-1/2* のゲノムのゲノム上配置関係と RNA-seq による発現量を可視化した図。各遺伝子の位置はパネルの下部に示し、青いバーは *old-1/2* のコード領域、オレンジ色と緑色のバーはそれぞれ RNA 編集されたコドン UAG の前後にある *zao-1/2* のコード領域を示しています。

(右パネル) RNA 編集型 ZAO-1 および ZAO-2 タンパク質のドメイン構造を示した一次構造の模式図。

そこで、これらの遺伝子を *zao-1* および *zao-2* (*zinc fingers adjacent to old*) と命名しました。さらに、種々の解析により、*old-1* が *zao-1* および *zao-2* の両方、*old-2* が *zao-2* のみを特異的に A-to-I RNA 編集する酵素であることを確かめました。

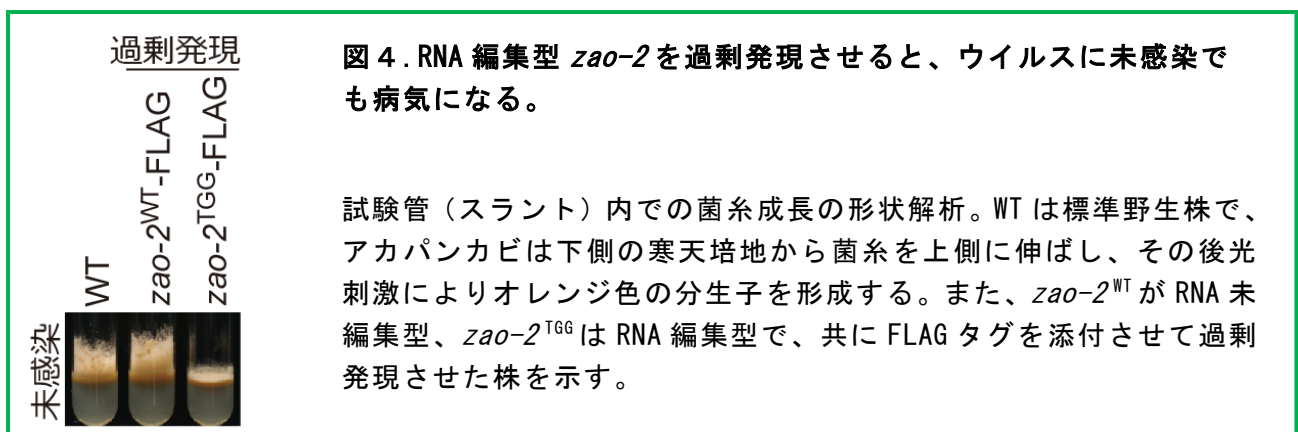


図 4. RNA 編集型 *zao-2* を過剰発現させると、ウイルスに未感染でも病気になる。

試験管 (スラント) 内での菌糸成長の形状解析。WT は標準野生株で、アカパンカビは下側の寒天培地から菌糸を上側に伸ばし、その後光刺激によりオレンジ色の分生子を形成する。また、*zao-2*^{WT} が RNA 未編集型、*zao-2*^{TGG} は RNA 編集型で、共に FLAG タグを添付させて過剰発現させた株を示す。

続いて、この RNA 編集型の翻訳産物が実際に病徴を左右するかを確認するため、*zao-1* および *zao-2* の RNA 編集型を過剰発現する株を作製しました。

その結果、RNA 編集型 *zao-2* 過剰発現株は、ウイルスに感染していなくても病的な特徴を示しました（図 4）。逆に、*zao-1* と *zao-2* の両方を欠損させると、ウイルス感染時の転写応答が完全に消失することが分かりました。

また、RNA 編集型 *zao-2* がタンパク質として翻訳されるとゲノムの特定領域に結合する転写因子になることも実験的に確認しました。これらの結果

と他の解析結果を総合すると、ウイルス感染によって誘導される A-to-I RNA 編集酵素 *old* が、その標的のゲノム上で隣接する *zao* を DNA 結合型 Zinc-finger ドメインを含む病徴を制御するマスター転写因子に改変する仕組みが明らかになりました（図 5）。

最後に、RNA 編集酵素 *old* とその標的である *zao* 転写因子がゲノム上で隣接する関係が進化的に保存されているかを解析しました。その結果、他の糸状菌においても、両者の相同遺伝子がゲノム上で隣接関係を維持しており、その中にはアスペルギルス属やフザリウム属など、多くの病原糸状菌が含まれていました（図 6）。

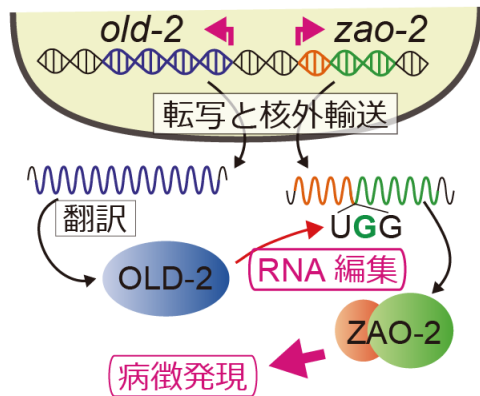


図 5. アカパンカビにおける抗ウイルス応答 RNA 編集機構のモデル図

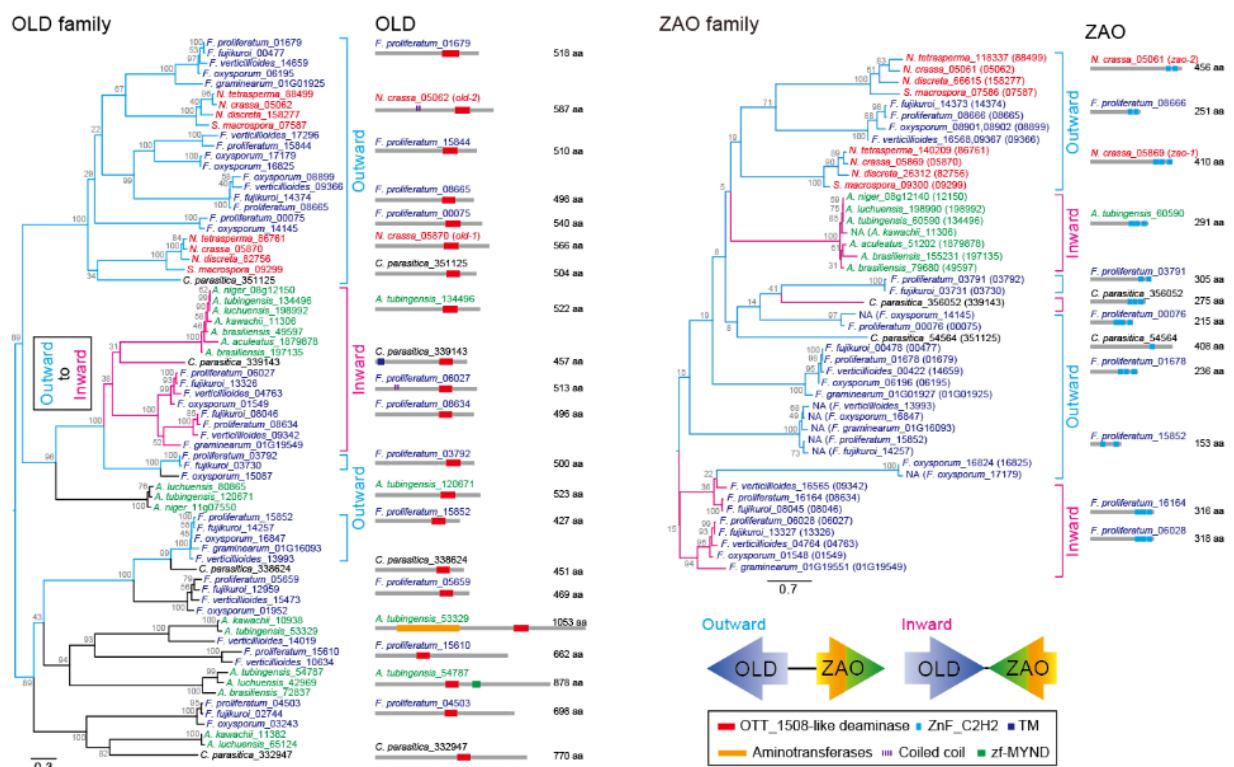


図 6. *old-zao* のゲノム上での隣接位置関係は、主要な糸状菌において進化的に保存されている。

(左パネル) *old-1/2* の相同遺伝子、(右パネル) *zao-1/2* の相同遺伝子の配列アライメントから最大尤度法に基づいて構築された分子系統樹。青、緑、黒、赤の文字は、それぞれフザリウム属、アスペルギルス属、アカパンカビの近縁種の遺伝子を示す。

つまり、本機構は糸状菌に広く保存された病徴制御機構であることが示唆されました。さらに、この RNA 編集機構が、あたかも「自ら病気になる（成長を抑える）」生体システムとして糸状菌内で保存されていることから、進化的なメリットを踏まえると、この機構はカビにとって危険なウイルスが集団内へ拡がるのを防ぐ、新たな抗ウイルス防御機構である可能性が推測されました。

〈今後の展開〉

本研究では、アカパンカビにおいて抗ウイルス応答を制御する RNA 編集機構を発見し、この機構を操作することで擬似的に病気を引き起こすことに成功しました。この機構は、悪玉菌を含む糸状菌の広範にわたって保存されているため、本メカニズムをより深く理解し制御することで、種を超えた新たな生物防除法の開発につながる事が期待されます。

近年、RNA 編集は一過性に遺伝子を改変するため、永久的な改変を伴う **CRISPR-Cas9 システム** **注 1 3** を補完する遺伝子改変技術として注目されています。特に、ヒト内在の RNA 編集酵素 ADAR を利用した技術開発が進められていますが、ADAR は非特異的に二本鎖 RNA を編集し、酵素活性も低いという課題があります。一方、今回同定した新規 RNA 編集酵素 OLD は、特異的に一本鎖 RNA を 80%以上の効率で編集できるという特長を持っています。この特長は、RNA 編集技術の開発において大きな課題となっていた問題を克服する可能性を秘めています。しかし、アカパンカビの抗ウイルス応答 RNA 編集機構には、ウイルス感染によって誘導される未同定の酵素調節因子や、*cis* 制御（ゲノム隣接制御）因子など、依然として多くの未解明の課題が残されています。これらの課題を克服するためには、さらなる基礎研究の推進が必要です。

〈用語解説〉

注 1、RNA 編集機構：私たち生物の遺伝情報であるゲノム DNA から転写された RNA や、新型コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどの RNA ウイルスのゲノム RNA の塩基配列を改変する機構。

注 2、アカパンカビ：子囊菌門に属する糸状菌の一種であり、遺伝学のモデル生物としてショウジョウバエに次いで 2 番目に確立されています。自然界では、山火事や野火の跡地に、オレンジ色の粉の塊として見られることがあります。英語圏では、パンに生えるカビとアカパンカビは異なるため、和訳の語源である「red bread mold」という名称は、誤解を招く表現として避けられています。しかし、日本では依然としてこの表現が定着しています

注 3、A-to-I RNA 編集酵素：RNA 編集酵素の中でも、RNA のアデノシン（A）塩基をイノシン（I）に変換する酵素。このイノシン（I）はグアノシン（G）と化学構造が似ており、タンパク質翻訳機構では同じ情報として認識されます。

注 4、ジンクフィンガードメイン：亜鉛イオン（ Zn^{2+} ）を中心に構造を形成する特定のタンパク質のドメインで、その多くが特定の DNA 配列に結合する能力を持っています。

注 5、転写因子：ゲノム DNA の特定の配列に結合し、遺伝子の転写を調節する因子群の総称です。細胞の状態や外部環境の変化に応じて、特定の遺伝子の発現をオンまたはオフにする役割を果たします。

注 6、RNA 干渉 (RNAi) 機構：細胞内で特定の RNA 分子の発現を抑制する自然免疫的な調節メカニズムである。アンドルー・ファイアー博士とグレイグ・メロー博士はこの発見により、2006 年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

注 7、ADAR：Adenosine Deaminase Acting on RNA の略称で、RNA の二本鎖領域に結合し、アデノシン (A) をイノシン (I) に変換する酵素群です。ヒトにおいて、ADAR による RNA 編集は重要な生物学的過程に関与していることがわかっています。

注 8、APOBEC：Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like の略称で、このファミリーは DNA や RNA 上のシトシン (C) をウラシル (U) に変換する酵素群です。APOBEC は、細胞内でさまざまな役割を果たしており、特に免疫系で重要な役割を担っていることがわかっています。

注 9、トランスクリプトーム解析：次世代シーケンシング技術を用いて、細胞内で発現している全ての RNA の配列情報を取得し、遺伝子発現の変動を網羅的に解析する手法。

注 10、脱アミノ酵素反応：アミノ基 ($-NH_2$) が化学的に除去される反応で、アデノシン (A) が脱アミノ化されると、イノシン (I) が生成されます。つまり、基質が RNA の場合、この反応は RNA 編集酵素反応と同義です。

注 11、終止コドン (UAG)：遺伝子の翻訳過程でタンパク質合成を終了させる特定のコドンで、UAG は 3 種類ある終止コドンの一つです。

注 12、トリプトファンコドン (UGG)：トリプトファンというアミノ酸をコードする mRNA のコドンで、そのコドンは UGG の 1 種類のみです。

注 13、CRISPR-Cas9 システム：細菌が持つ免疫機構で、この発見を行ったジェニファー・ダウドナ博士とエマニュエル・シャルパンティエ博士は、この業績により 2020 年にノーベル化学賞を共同受賞しました。この発見は、ゲノム編集という遺伝子工学の革命をもたらしました。

〈論文タイトル〉

RNA editing of genomic neighbors controls antiviral response in fungi

(日本語タイトル：「菌類においてゲノム上の隣接遺伝子による RNA 編集が抗ウイルス応答を制御する」)

〈著者〉

本田 信治 Shinji Honda^{1,2} (筆頭著者、責任著者)

横山 歩 Ayumi Yokoyama¹

鈴木 信弘 Nobuhiro Suzuki³

¹ 福井大学医学系部門看護学領域

² 福井大学ライフサイエンス支援センター

³ 岡山大学資源植物科学研究所

〈配信先〉

文部科学記者会、科学記者会、福井県教育・スポーツ記者クラブ

〈発表雑誌〉

掲載誌：「*Cell Host & Microbe*」(電子版)

DOI: 10.1016/j.chom.2025.02.016 (令和7年3月24日、日本時間3月25日に掲載)