

2021年9月2日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

国立大学法人千葉大学

植物球根がヒト病原真菌の薬剤耐性を 多様化させる温床になっている可能性を確認

肺感染症を引き起こす真菌アスペルギルス・フミガタスは、治療が遅れると命に関わる病原性の強い病原菌です。近年、この治療に用いられるアゾール系抗真菌薬に対して耐性を示す株が多数報告されており、その広がりが注視されています。アゾール系の抗菌剤は、医療用だけでなく農薬や木材の防腐剤にも使用されていることから、本菌のアゾール薬耐性株が農業現場、特に、オランダで生産された植物球根から発見された報告例が複数あり、このような薬剤耐性株が、球根の輸出入により国境を超えている可能性が指摘されています。

本研究では、日本で販売されているオランダ産チューリップ球根から分離した、8株のアスペルギルス・フミガタスのゲノム解析を行いました。特定の遺伝子配列やSNP（一塩基多型）データを用いて株間の遺伝的な関係性を解析すると、同一の球根から分離したものであっても、アゾール薬耐性に関わる遺伝子において多様な変異パターンが確認されました。その一方で、染色体ゲノムの配列が部分的に重複しており、ミトコンドリアゲノム配列にも共通性が見られたことから、これらの菌株間で交配のようなゲノムの組換えが生じたと考えられます。このことは、植物球根が、病原真菌にとってゲノムの多様性を獲得する場として機能している可能性を意味します。

治療が困難なアスペルギルス・フミガタスのアゾール薬耐性株が世界中に伝播する状況に加え、遺伝子の交換や融合などでより強力な薬剤耐性株が次々と出現することは、公衆衛生上の大きな脅威です。植物球根がこれらに関与している可能性が示されたことから、今後はより詳細な実態調査と対策が必要になると考えられます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

萩原 大祐 准教授

千葉大学真菌医学研究センター

高橋 弘喜 准教授

研究の背景

真菌による肺感染症（真菌症）は、免疫の低下した人にとっては非常にリスクが高く、治療が遅れると命に関わる疾患です。最近では、インフルエンザや COVID-19 などとの合併の報告も増えており、真菌症対策の重要性は世界的に高まっています。糸状性の病原真菌アスペルギルス・フミガタスは、致死率の高い肺アスペルギルス症の主要な原因菌で、その治療には主にアゾール系抗真菌薬が用いられます。しかし近年、アゾール薬に耐性を示す株の出現が、世界各国で多数報告されていることから、今後はますます治療が困難な感染症になると危惧されています。

アゾール系の抗菌剤は、植物の病気を防ぐ農薬や、木材の防腐剤としても使用されており、現代社会において不可欠な薬剤です。一方で、ヒト病原菌である本菌のアゾール薬耐性株は、アゾール系農薬にも交差耐性^{注1)}を示します。そのため、アゾール系農薬を使用または残留しているコンポストやハウス土壌など、農業現場から発見されるケースも増えています。その中で特に問題視されているのは、植物球根から発見されるもので、オランダで生産されたチューリップ等の球根に付着したヒト病原菌の薬剤耐性株が、輸出入により海を越えて広がっている状況を、日本を含めた複数の研究グループが指摘しています。そこで本研究では、オランダ産の球根から分離されたアスペルギルス・フミガタスのゲノム解析を行い、その遺伝子的な知見の獲得を目指しました。

研究内容と成果

まず、日本で販売されていたオランダ産チューリップ球根から、アゾール薬耐性株を含む多数のアスペルギルス・フミガタスを分離しました。その中で、同一の球根から分離された8株に着眼してゲノム解析を行いました。アゾール薬の標的分子であるタンパク質 Cyp51A をコードする遺伝子には、薬剤耐性に寄与する変異がいくつか知られていますが、解析対象の8株の中には、複数の変異を併せ持つ複雑な変異タイプが存在しました。アゾール系抗真菌薬および農薬に対する感受性を調べると、複数の変異を併せ持つ株で、より強い耐性が見られました（参考図①）。続いて、マイクロサテライト法による遺伝子系統解析を行ったところ、日本の他の研究グループがチューリップ球根から分離した株と、本研究で分離した株が近縁であることが明らかになりました。このことから、同一のルーツをもつ薬剤耐性株が、オランダ産の球根に広まっている可能性が示唆されました。

日本やオランダの環境や臨床検体から分離された株を含めて、SNP（一塩基多型）^{注2)}データを用いて染色体ゲノムを系統解析すると、同一球根から分離された8株のアスペルギルス・フミガタスはいずれも、オランダの株と系統が近いことが示されました。この8株を染色体ゲノム配列によりグルーピングすると、ミトコンドリアゲノムの配列に基づいた分類と一致しないことが分かりました。そこで、これら8株の間で、SNP や共通遺伝子の有無により染色体ゲノムをより詳細に比較しました。その結果、同じ SNP パターンや遺伝子パターンを示す領域が、複数の株の間でモザイク状に存在していることが明らかになりました。これらのことから、今回解析した菌株の間で、交配のようなゲノムの組換えが生じ、染色体ゲノムが多様化したことが考えられます（参考図②）。アスペルギルス・フミガタスは、実験室環境において有性生殖させることができ、ゲノムの組換えによって遺伝子交換が起こることが知られています。異なる菌株に限られた空間に共存するという点で、植物球根は、ゲノムの多様性を獲得する場として機能している可能性があります。

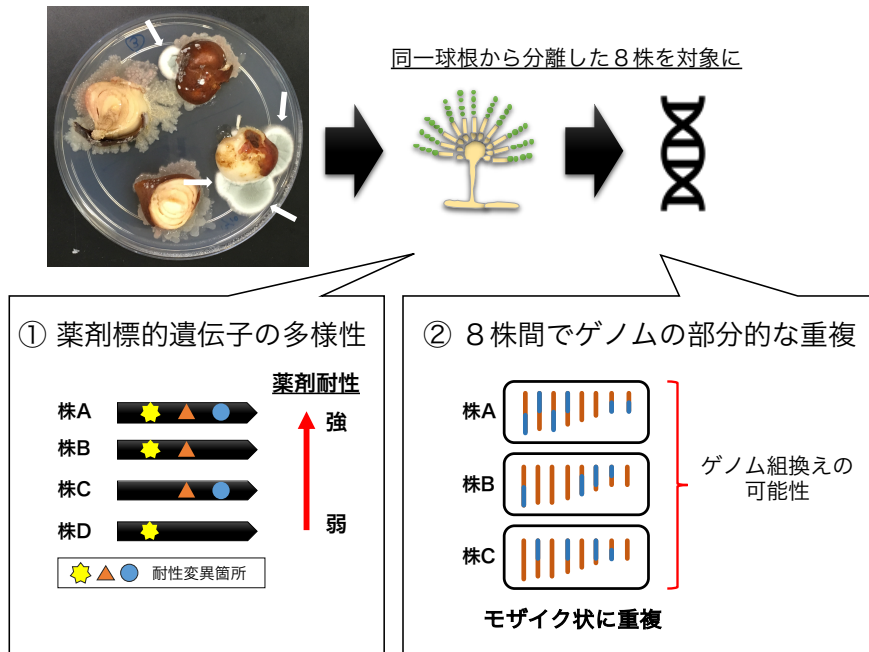
今後の展開

植物球根の輸出入を介して、ヒト病原真菌の薬剤耐性株が世界中に伝播している状況は、まだ一般には広く認知されていないものの、公衆衛生上の極めて重大な問題です。さらに今回、球根がゲノム多様

化の温床となる可能性が示されたことから、将来、より強力な薬剤耐性を示す株が出現することも予想されます。今後、植物球根の薬剤耐性株による汚染状況に関して、より詳細な実態調査と、球根生産における適正な農薬の選択に関する検討が必要になると考えられます。

参考図

◆ 球根から分離されたヒト病原真菌のゲノム解析



➤ 球根が病原真菌の遺伝子やゲノムの多様化の温床となる可能性

図 オランダ産のチューリップ球根より分離したアスペルギルス・フミガタスのゲノム解析

①薬剤標的分子（Cyp51A）の遺伝子においては、耐性に関与する変異が複数存在し、株によって共有する変異も見られるとともに、複数の変異を併せ持つことで薬剤耐性が強い傾向があった。②ゲノム配列を調べると、株ごとに共通する領域があり、それらは株間でモザイク状に存在することから、ゲノム組換えが起こった可能性が考えられる。

用語解説

注1) 交差耐性

ある生物が、1種類の薬物に対して耐性を示すと同時に、同じような構造をもつ別の種類の薬剤に対する耐性も示すことをいう。

注2) SNP (Single Nucleotide Polymorphism、一塩基多型)

ゲノム内の塩基配列の中で一つの塩基が置き換えられる変異。本研究では、参照となるゲノムを一つ定めて、解析対象株が対応する位置において異なる塩基を持つものを検出した。

研究資金

本研究は、発酵研究所（IFO）寄附講座助成、科学技術振興機構（JST）、科研費、日本医療研究開発機構（AMED）、等の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 Intimate genetic relationships and fungicide resistance in multiple strains of *Aspergillus fumigatus* isolated from a plant bulb.

(植物球根から分離されたアスペルギルス・フミガタスの複数の株間における親密的な遺伝的関係と抗菌剤耐性)

【著者名】 Takahashi H, Oiki S, Kusuya Y, Urayama S, Hagiwara D*

【掲載誌】 Environmental Microbiology

【掲載日】 2021年8月31日

【DOI】 10.1111/1462-2920.15724

問い合わせ先

【研究に関すること】

萩原 大祐 (はぎわら だいすけ)

筑波大学生命環境系／微生物サステイナビリティ研究センター 准教授

URL: <http://tsukuba-fungal-interaction.jp>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

千葉大学広報室

TEL: 043-290-2018

E-mail: koho-press@chiba-u.jp