

転移因子対策最終兵器：repeat-induced point mutation(RIP)

細胞生物は自己ゲノム上で非協調的に増殖する可動因子を抑制するために様々な手段を進化させてきた。転写を阻害する methylation、RNA を分解、あるいは翻訳を阻害する RNAi/RNA silencing はその例である。しかし、アカパンカビ *Neurospora crassa* は更に強力な防御機構を備えている。それが、repeat-induced point mutation、略称 RIP である (Galagan and Selker 2004)。

RIP では、長さが 400bp 以上で配列の相同性が 80% 以上の反復配列を認識し、C:G 対から T:A 対への塩基置換を導入する。この効率は非常に高く、1 回有性生殖を経由すると 30% の C:G 対が置換される (RIP は無性生殖期間中には起こらず、有性生殖の時期にのみ誘発される)。アカパンカビでも Tad や Punt など転移因子はいくつか知られているが、どれもが不活性化されてしまっており、解読されたゲノム中にも転移可能な転移因子は 1 つも見つからないほどである。しかもこれらの壊れた転移因子の配列の多くに RIP の形跡が認められる。このように RIP は非常に強力な対転移因子防御機構である。が、その対価は相当高いようだ。

RIP で認識される反復配列は、転移因子に限らず、ゲノム重複や遺伝子重複も例外ではない。転写の有無も問題にならない。このため、アカパンカビでは解読されたゲノムの約 1 万遺伝子中にも相同性 80% 以上の遺伝子の組み合わせは 6 組しか見つからなかった。このうち、5 組は長さの短いヒストンやリボソームタンパク質 L40e など RIP の認識する長さ未満であったために見過ごされたらしい。残る 1 組はグルタミン合成酵素遺伝子で、コード領域の長さは長い、エクソン-イントロン構造が互いに全く異なり、ゲノム上では長い相同配列が無い。このようなわずかな例外はあるものの、かなり短い時間でほとんど全ての重複遺伝子は両方とも不活性化される。RIP の好む配列が CpA であることも効率的に遺伝子を破壊する役割を果たしている。CA から TA への塩基置換は終止コドン TAA/TAG を作りやすいため、計算では RIP が 1 回働くと 80% 程度の遺伝子には終止コドンが出来てしまう。必須遺伝子が重複すると両方の遺伝子が破壊されるので、その菌は死滅することになる。大野乾の提唱するように遺伝子重複が進化の原動力だとするならば、アカパンカビはその可能性をほとんど閉ざしてしまっていることになる。重複遺伝子の内、ごくわずかは RIP によって急速に新しい遺伝子として分化するかもしれないが。

さて、新しい重複遺伝子は進化しないわけだが、元からある重複遺伝子はどのようなのであろうか？ 5S rRNA 遺伝子や tRNA 遺伝子は短いため RIP の影響を受けない。しかし、17S、5.8S、25S rRNA をコードする rDNA は 9kb 程度の長さがあり、平均してハプロイド当たり 175 コピーがタンデムに並んでいる。rDNA も

RIP を受けている例が見られるので、rDNA だけが特別な訳ではなく、RIP を受けつつも壊れないように維持されているのだろうが、その機構はまだよくわからない。

RIP が発見されたのは 1989 年まで遡るが、未だに RIP に関わる遺伝子は 1 つしか見つかっていない。解析に苦しんでいる理由の一つは、アカパンカビには自家不和合性があるため、異なる系統のアカパンカビの両者で同じ変異を導入しなければ表現型として現れてこないことである。唯一報告されている遺伝子は *RIP defective (rid)* と名付けられた DNA methyltransferase である。このことから、RIP は DNA のメチル化と深い関わりがありそうだ。まず、DNA methyltransferase 活性によってシトシンをメチル化し、後に deaminase 活性によってアミノ基を除去すればチミンに置換できる。また、RIP によって C→T 置換される配列の多くは無性世代ではメチル化されて転写抑制されている。しかし、RID がどのようにして RIP に機能しているのかはまだ明らかではない。

RIP はアカパンカビの他、イネいもち病菌 *Magnaporthe grisea* や *Aspergillus fumigatus* など近縁な糸状菌でも認められる。*rid* 遺伝子もこれらの菌類から見つかっている。しかし、他の糸状菌での RIP はアカパンカビほど強力ではないらしい。というのは、これらの糸状菌では反復配列に入っている変異の量が少ないし、アカパンカビではほとんど無かったパラログ遺伝子対も見つかる。アカパンカビの強力な RIP はアカパンカビが他の糸状菌と分かれた約 2 億年前以降に、より弱い RIP から進化して来たらしい。更には、RIP そのものは、他の子囊菌 *Ascobolus immersus* や担子菌のウシグソヒトヨタケ *Coprinus cinereus* などで見られる methylation induced premeiotically (MIP) から派生したという仮説が有力である。MIP では有性世代に限定して重複配列のメチル化が起こる。仮説では、もともと重複配列のメチル化によって転写抑制がされていたものが、ある時点からメチル化されたシトシンを脱アミノしてチミンに変える反応が進化し、その活性がアカパンカビの系統で特に強化された、と想定している。これならば重複配列の機能阻害から始まって RIP のような強力な対転移因子防御機構が進化した流れを理解しやすい。RIP は転移因子対策のリーサルウェポンなのかもしれない。

Galagan JE, Selker EU.

RIP: the evolutionary cost of genome defense.

Trends Genet. 2004 Sep;20(9):417-23. Review.

2007/10/05

小島 健司 著

禁 無断複写転載