



オーソログ遺伝子による分類の限界？ —始原菌の例—

今中 洋行

年々報告・蓄積されていく研究成果，特にオンラインで得られる莫大なデータの有効活用は研究を進めていく上で重要である。そのなかで頻繁に利用するデータベースの一つとしてゲノム情報が挙げられる。1995年に *Haemophilus influenzae* の全ゲノム配列が決定されて以降，幅広い生物種で全ゲノムが明らかにされ，ゲノム解析によるさまざまな遺伝子の機能解明が進められている。真核生物，細菌と並び第三の生物ドメインを構成する始原菌に関しても，20種について全ゲノム配列が決定され，公開されている（2004/06/30現在）。

それらのゲノム配列をベースとした情報の一つに COG (Clusters of Orthologous Groups of proteins)¹⁾ が知られており，66種類の単細胞生物のゲノム比較によるオーソログ（異なるゲノム中に存在し，機能を共にする相同遺伝子）の存在から種々のタンパクが機能別に系統立てて分類されている。COGの情報を利用すれば，代謝経路や各種機構の推定ができるが，これだけで判断すると誤った解釈や結論を導いてしまうことがある。特に，始原菌においては以下のような例が挙げられる。

1. Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase)

糖新生の鍵酵素の一つである FBPase はいくつかの始原菌において活性が検出されていたものの，真核生物，細菌などでみられる一般的な FBPase (COG0158) と相同性の高い遺伝子がゲノム中にみつかっていなかった。その後，超好熱始原菌 *Methanococcus jannaschii* 由来の inositol monophosphatase (IMPase) が IMPase 活性に加えて非常に高い FBPase 活性を有すると報告された。²⁾ そして，この酵素 (COG0483) が始原菌の生体内で機能している FBPase であると推定され，結晶構造解析など詳細な検討がなされた。ところが，しばらくして Rashid³⁾ らにより始原菌にのみ広く分布する新規な FBPase (COG1980) が見いだされた。現状では生化学的特性や転写特性などからこの COG1980 が始原菌における真の FBPase であると考えられている。COG データベース上ではつい最近 function unknown より Archaeal fructose 1,6-bisphosphatase と分類の変更がなされた。

2. Fructose-1,6-bisphosphate aldolase (Fba)

糖代謝関連酵素である Fba (COG0191) は，FBPase と同様に始原菌のゲノム中にその存在はみられなかった。しかし，大腸菌由来の Fba の一つとしてすでに配列

が明らかにされていた Class II 型 Fba (COG0191) とは異なり，それまで配列が決定されていなかった Class I 型 Fba の一次配列が，意外にも植物由来ストレスタンパクである Dhna の相同遺伝子として登録されていたものとほぼ一致し，新規な構造を有する酵素であることが明らかにされた。⁴⁾ その後，ゲノム解析により始原菌においてこの Dhna 型 aldolase のオーソログの存在が広く認められたことから，アルドラーゼの新規なファミリーの存在が推測され，⁵⁾ さらに研究が進められた。そして，超好熱始原菌 (*Thermoproteus tenax*,⁶⁾ *Pyrococcus furiosus*,⁶⁾ *Thermococcus kodakaraensis*⁷⁾) 由来の Fba についての詳細な生化学的特性の解析により，現在では始原菌に特徴的に存在する Dhna 型 Fba (COG1830) として分類されている。

3. Phosphopentomutase (PPM)

ペントース代謝関連酵素である PPM (DeoB: COG1015) については *T. kodakaraensis* で研究がなされ，活性の基質特異性を調べた結果，COG1015 ではなく COG1109 (phosphomannomutase) に分類される酵素の一つであることが明らかにされた。*T. kodakaraensis* ゲノム中にはこの他に COG1109 のオーソログが3つ存在しており，それらの酵素についても詳細な検討が待たれるところである。

上述のように，ゲノム情報のみを元に，ある機能を担う遺伝子の有無を判定し，代謝経路を推定することは時に難しく，やはり生化学的な裏付けが必要である。特に，系統的に真核生物，原核生物とは異なる第三の生物ドメインに属する始原菌の場合には注意を要する。しかし見方を変えれば，真核生物や原核生物が持つ遺伝子が始原菌のゲノム情報からみつけられなければ，そこにはまだ知られていない新規遺伝子や代謝経路が眠っている可能性があるともいえる。ますます膨大になっていく情報量と共に夢も広がっていくと思いませんか？

- 1) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/COG/>
- 2) Stec, B. et al.: *Nat. Struct. Biol.*, **7**, 1046 (2000).
- 3) Rashid, N. et al.: *J. Biol. Chem.*, **277**, 30649 (2002).
- 4) Thomson, G. J. et al.: *Biochem. J.*, **331**, 437 (1998).
- 5) Galperin, M. Y. et al.: *FEMS Microbiol. Lett.*, **183**, 259 (2000).
- 6) Siebers, B. et al.: *J. Biol. Chem.*, **276**, 28710 (2001).
- 7) Imanaka, H. et al.: *J. Biosci. Bioeng.*, **94**, 237 (2002).