

2026 年 4 月 22 日

白癬菌（水虫）の薬剤耐性獲得の起因となる遺伝子発現現象を発見  
～ ゲノムに広がる遺伝子の大規模重複構造の全容解明 ～

<概要>

2026 年 3 月 31 日（火）、帝京大学医真菌研究センター准教授 山田剛らの日本・スイス国際共同研究チームが、代表的な真菌症治療薬であるアゾール系抗真菌薬（アゾール）に耐性を示す白癬菌（水虫）のゲノムに広がるアゾールの作用標的分子をコードする遺伝子の大規模重複（tandem duplication）の全容を明らかにしました。

本研究成果は、2026 年 3 月 31 日（火）に米国微生物学会（American Society for Microbiology）が出版する *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* に掲載されました。

<研究の背景>

2022 年に、山田准教授とスイス・ローザンヌ大学生物学・医学部および同大学病院名誉教授 Michel Monod 氏を中心とする国際共同研究チームは、次世代シーケンシング（NGS）技術を用いて、高病原性白癬菌（*Trichophyton indotineae*）がアゾールに耐性を示す仕組みの究明を試みました。そして、アゾールの作用標的分子である *CYP51* タンパク質をコードする *CYP51B* 遺伝子を含むゲノム DNA 領域が多数縦列に重複し、*CYP51* タンパク質が過剰産生されることがアゾール耐性化につながっていること、重複するゲノム DNA 断片の長さを基にアゾール耐性菌を I 型と II 型に分類できることを明らかにしました（Fig. 1）。ただし当時は、ゲノム DNA 断片の重複の規模が大きく、その領域全体の構造までを明らかにすることができませんでした。

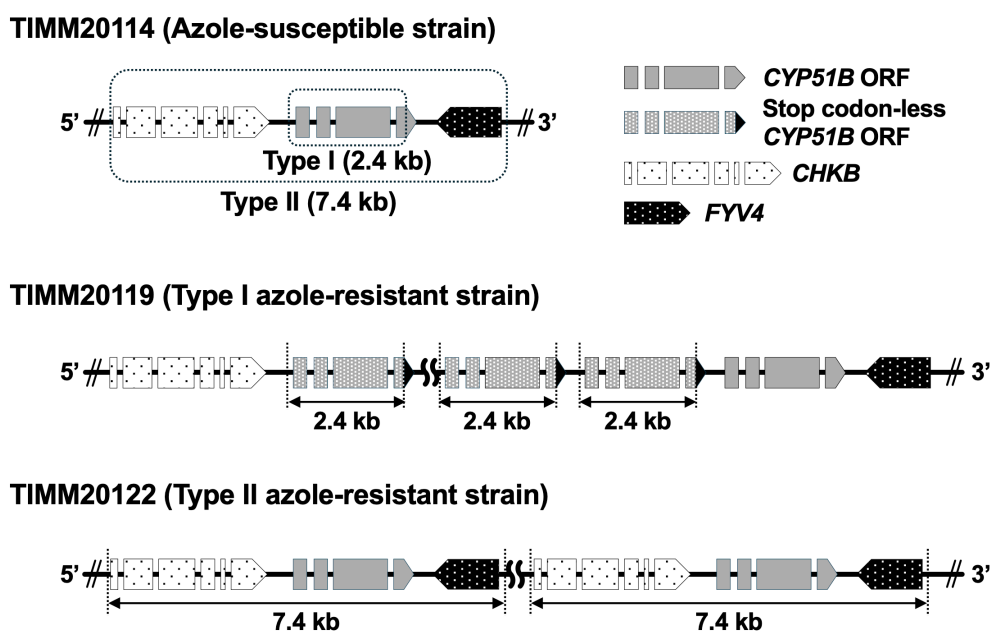


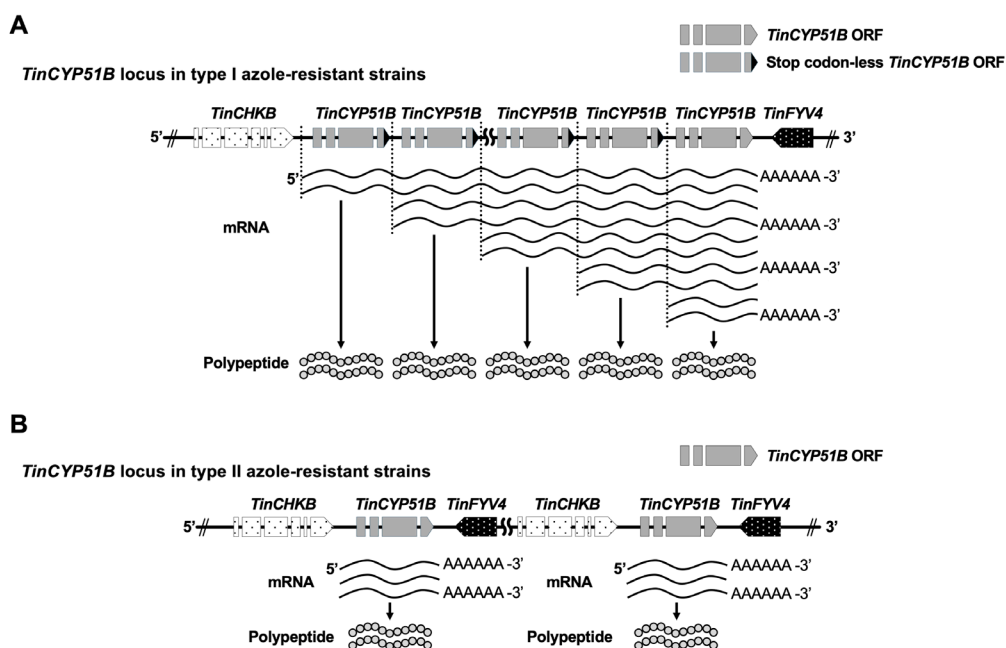
Fig. 1. Organization of the *CYP51B* loci within the genomes of *T. indotineae* type I and type II azole-resistant strains

## <研究の内容>

今回、山田准教授らの国際共同研究グループは、高分子ゲノム DNA を蛍光ラベルし、光学的に読み取ったパターンを基にゲノムの構造的変異を検出するオプティカルゲノムマッピング (OGM) 技術を駆使して、I 型・II 型アゾール耐性菌のゲノムに生じた *CYP51B* 遺伝子の重複数 (コピー数) の特定を試みました。研究の結果、I 型耐性菌 (TIMM20119) では 8 回、II 型耐性菌 (TIMM20122) では 20 回に及ぶ遺伝子の縦列重複を確認しました (Table 1)。*CYP51B* 遺伝子の重複数の特定に伴い、“遺伝子の重複数が II 型耐性菌の半分にも満たない I 型耐性菌の遺伝子発現量が著しく高いのはなぜか (Table 1)” という新たな問いがさらに生まれました。その原因を調べたところ、I 型耐性菌では、単一のプロモーター領域<sup>\*1</sup> から複数個の *CYP51B* 遺伝子 (オープンリーディングフレーム<sup>\*2</sup>) が連続的に 1 本の mRNA として転写されるポリシストロニック転写が行われていることが判明しました (Fig. 2)。ポリシストロニック転写は主に原核生物の遺伝子発現で見られる現象で、オペロン<sup>\*3</sup> として隣り合う一群の遺伝子が 1 本の mRNA に転写されます。一方、真核生物では、通常、1 個の遺伝子が 1 本の mRNA に転写されるモノシストロニック転写が行われます。

**Table 1.** Phenotypic and genotypic characteristics of *T. indotineae* strains

Strain (Strain type)	<i>CYP51B</i> copy no. determined by optical genome mapping	Fold expression of <i>CYP51B</i> (means $\pm$ SD)
TIMM20114 (Azole susceptible)	1	1.0
TIMM20119 (Type I azole resistant)	8	49.4 $\pm$ 7.3
TIMM20122 (Type II azole resistant)	20	22.0 $\pm$ 4.3



**Fig. 2.** Comparison of the transcriptional landscapes in the *TinCYP51B* locus between the type I and II azole-resistant *T. indotineae* strains. (A) Single mRNA (polycistronic mRNA) molecules that carry genetic information for multiple *TinCYP51B* genes, together with mRNA (monocistronic mRNA) molecules that encode just a single *CYP51B* polypeptide, are transcribed in the *TinCYP51B* locus of the type I azole-resistant strains. (B) Only the monocistronic mRNA molecules are transcribed in the *TinCYP51B* locus of the type II azole-resistant strains.

## <研究の成果の意義>

真核生物である白癬菌の細胞で、通常の遺伝子発現と異なるポリシストロニック転写が行われ、それが病原真菌の薬剤耐性の起因となることが明らかになりました。近年、NGS技術の発展に伴い、真核生物におけるポリシストロニック転写の例が徐々に報告されるようになりました。今後、白癬菌のゲノム構造解析をさらに進めることで、興味深い新たな生物現象が見出されることが期待されます。

## <特記事項>

本研究は、文部科学省科学研究助成事業基盤研究（C）（23K07793）および共同研究先企業（日本農薬株式会社）からの助成により行われました。

本研究成果は、山田准教授が筆頭著者・責任著者として論文を取りまとめ、日本時間の2026年3月31日（火）に米国微生物学会（American Society for Microbiology）が出版する *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* に掲載されました。

- ・タイトル: The entire CYP51B locus in azole-resistant isolates of the dermatophyte *Trichophyton indotineae* revealed by optical genome mapping
- ・著者: Yamada T, Maeda M, Nakagawa M, Yaguchi T, Ishii M, Salamin K, Pich-Bavastro C, Monod M
- ・DOI: 10.1128/aac.01817-25.
- ・URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.01817-25>

## <用語説明>

- ※1 **プロモーター**: 遺伝子の転写開始点の上流に位置し、遺伝子発現を制御する DNA 領域。プロモーター領域に RNA 合成酵素を含む転写に必要な分子（転写因子）が結合すると、遺伝子の転写が開始される。
- ※2 **オープンリーディングフレーム**: 遺伝子配列上の開始コドンから終止コドンまでの領域を指し、タンパク質として翻訳される可能性のある読み枠。
- ※3 **オペロン**: 単一のプロモーターで制御される遺伝子のセット。同じオペロンに含まれる遺伝子群はともに1本の mRNA に転写される。

### 【本件に関する問い合わせ先】

帝京大学本部広報課八王子分室 守川  
TEL : 042-678-3311  
E-mail : [h\\_koho@teikyo-u.ac.jp](mailto:h_koho@teikyo-u.ac.jp)