

Candida albicans のバイオフィーム形成における クオラムセンシングと接合の役割

長 環¹

¹ 福岡歯科大学機能生物化学講座感染生物学分野
〒814-0193 福岡市早良区田村 2-15-1

[受理: 2009 年 3 月]

Candida albicans のバイオフィームは、酵母形細胞、仮性菌糸、菌糸、さらに菌体外物質が複雑に絡み合った細胞集団である。その構造の強固さは本菌の多形性と細胞間の接着性によると考えられる。最近バイオフィーム内における細胞間の接着に接合が関与するという考え方が導入されつつある。また菌密度を感知するクオラムセンシング機構が、バイオフィームの成熟期に働き、酵母細胞のバイオフィームからの分散、そして新たな感染場所への転移に寄与している可能性が考えられている。

1. はじめに

日和見真菌 *Candida albicans* はヒトの口腔、消化管、膣、皮膚などに常在するが、糖尿病の存在や免疫抑制剤あるいは抗細菌薬の使用が、本菌による重篤な感染症を誘発することが多い。また留置カテーテルや歯科補綴物などの表面においてバイオフィームを形成しやすいことも、重要な病原因子と目されている。また本菌はエイズ患者などで、アゾール系抗真菌薬に耐性を示す菌株が数多く分離されており、感染を繰り返して難治性になることもある。

C. albicans のいま 1 つの特徴は多形性である。すなわち温度、pH、酸素、二酸化炭素、栄養、菌密度など様々の環境因子の影響を受け、酵母、酵母がソーセージ状に伸長した仮性菌糸、および酵母に発芽管と称する突起が生じた後に形成される管状で分岐を有する菌糸など様々な形態を示す。図 1 に *C. albicans* のバイオフィームの構造を示すが、酵母形中心、多形混在、菌糸形中心の三層が区別される (2, 26)。生体や医療器具表面にまず酵母形細胞が接着し基盤層を作り、その上に酵母形細胞、仮性菌糸、菌糸、菌体外物質等が混ざり合った中間層、さらに菌糸が網目のように発達した最外層が形成される。

本菌のバイオフィームがこのようにいろいろな形の細胞

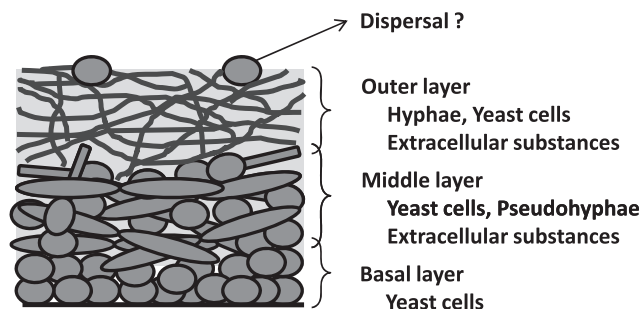


図 1. *C. albicans* のバイオフィームの構造
C. albicans のバイオフィームは、概ね酵母形中心（基底層）、多形混在（中間層）、菌糸形中心（最上層）の三層が区別される。

から構成されるのは、なぜであろうか。ここではそれを理解するために、まず本菌の形態発現機構の概略を説明する。次に、細菌で研究が進んでいるクオラムセンシング機構が本菌にも存在することが報告されたことを受け、菌密度の高いバイオフィームの環境でクオラムセンシングがどのような意味を持つのかを考察する。さらに細菌のバイオフィームでは、もう 1 つの細胞間コミュニケーションシステムとして接合の関わりが報告されているが、本菌では接合とバイオフィームの関わりはありえるのか。本稿ではこれらの点に関する知見や仮説について紹介する。

2. *C. albicans* の形態発現

1999 年以前の本菌の形態発現に関する知見は文献 (10) にまとめられているが、その後 2004 年に *C. albicans* SC5314

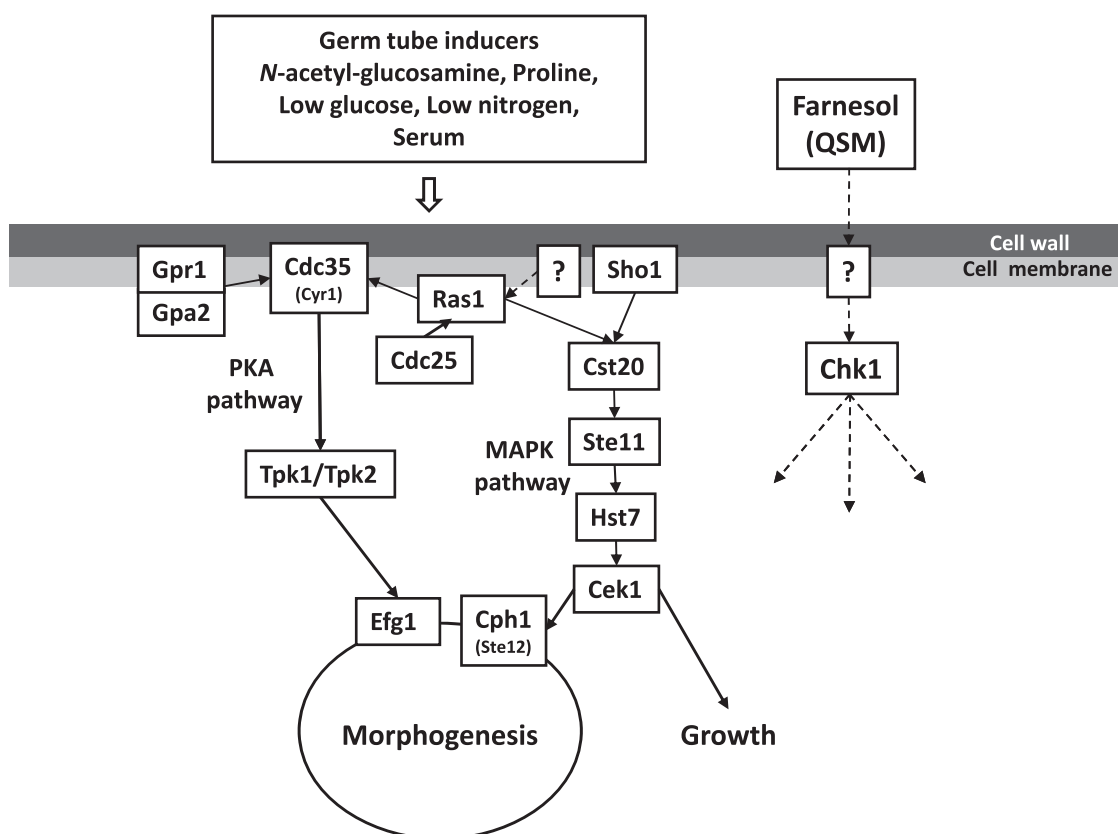


図2. *C. albicans* の発芽管誘導因子と主なシグナル伝達系およびオオラムセンシング分子 farnesol の作用
C. albicans の発芽管を誘導する栄養因子により誘導されるサイクリック AMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) 系と MAP (mitogen-activated protein) キナーゼ MAPK 系は、本菌の形態変換において密接な関係にある。Farnesol の作用機構のうち、二成分制御系の 1 因子 Chk1 へシグナルは伝達される。

の全ゲノムシーケンス (二倍体, ゲノムサイズ 16 Mb, 遺伝子数推定約 6350) が決定され, 形態発現の分子生物学的研究は飛躍的に進んだ。

前述のように本菌は多形性を示すが, 最も多く研究されているのは酵母から菌糸への変換機構である。この変換系においては, 図2に示すように菌糸形の初期段階である発芽管を誘導する強力な栄養因子として, 血清, *N*-アセチルグルコサミン, プロリン, 低濃度のグルコースや窒素などがある (6, 11, 19, 44)。これらの因子によって誘導されるシグナル伝達系は, 主にサイクリック AMP 依存性プロテインキナーゼ (プロテインキナーゼ A, PKA) の系と, MAP (mitogen-activated protein) キナーゼ (MAPK) の系の二つである。

1) *C. albicans* の PKA 系

本菌の PKA 系の上流で細胞膜に存在する Cdc35 (アデニル酸シクラーゼ: Cyr1 の orthologue) の活性化は, Ras1 による場合と Gpr1-Gpa2 による場合が報告されている (22, 36, 39)。菌体内サイクリック AMP 産生量と形態発現の関係に関する解析では, Ras1 の欠損株は酵母形環境下では親株同様の酵母形増殖と菌体内サイクリック AMP 産生を示した。しかし血清などによる菌糸形発現環境下 (液体培地および固形培地) では, Ras1 欠損株は菌糸を誘導するほどの量のサイクリック AMP を産生できなかった (22, 36)。

一方本菌における Gpr1-Gpa2 を介したサイクリック AMP 産生は, 液体培地における菌糸誘導より固形培地上でその効果が見られた (36, 39)。また, *S. cerevisiae* では Gpr1 がグルコースセンサーとして機能し, グルコース依存性サイクリック AMP の産生を示す (30) が, *C. albicans* の Gpr1 にそのような機能があるか否かはまだ完全には解明されていない (36, 39)。

我々は *C. albicans* の発芽管誘導液体培地として *N*-アセチルグルコサミン培地とグルコースおよびアンモニウム塩を含むグルコース培地を提案し, 発芽管形成率と菌体内サイクリック AMP 量を測定, 解析した (9)。*N*-アセチルグルコサミン培地では培養 1 時間後から発芽管が観察され, 3 時間後には 90% 以上の発芽管形成率を示した。サイクリック AMP のレベルは始めから 3 時間後まで増加し続けた。一方グルコース培地では, 培養 40 分後から発芽管が生じ, 3 時間後には 90% 以上の形成率を示した。サイクリック AMP のレベルは培養 1 時間までは *N*-アセチルグルコサミン培地による場合と同レベルの増加を示したが, その後減少に転じ, 2 時間目には始めのレベルまで低下, その後の増加は見られなかった。サイクリック AMP 産生量の時間的变化 (0 ~ 3 時間) は菌糸誘導の有無より, 誘導物質としての *N*-アセチルグルコサミンとグルコースとの違いとして現れた。Maidan ら (36) は, 血清添加によるサイクリック AMP

レベルの変化は、グルコースによる場合と同様の傾向を示すことを報告している (22, 36)。これらの結果から、菌糸誘導因子である *N*-アセチルグルコサミン、グルコースおよび血清の間に、サイクリック AMP 産生促進機構の違いがあるように思われる。

本菌では、産生されたサイクリック AMP はプロテインキナーゼ A の調節サブユニットに結合し、触媒サブユニット Tpk1 と Tpk2 を活性化するが、Tpk1 は固形培地上での菌糸形成、Tpk2 は液体培地での菌糸形成および寒天培地や口腔粘膜細胞への侵入の際に機能するとされている (5)。

PKA 系の下流に位置する転写因子 Efg1 は、本菌の形態発現や代謝における中心的な転写調節の役割を担っている (21, 43, 51)。特に Noffz ら (43) による Efg1 タンパクの機能マップは、basic helix-loop-helix (bHLH) 領域を含む APSES ドメイン (*ASM-1*, *Phd1*, *StuA*, *EFGTF-1*, and *Sok2*) が酵母形、菌糸形、仮性菌糸、厚膜胞子形成を含む形態発現に必須であることを示し、Efg1 が広い範囲で本菌の転写調節を担っていることを証明した。

2) *C. albicans* の MAPK 系

前述のように菌糸誘導に働くもう 1 つのシグナル伝達系の MAPK 系は、*S. cerevisiae* では接合、増殖、細胞壁構築、寒天培地への侵入で働く主要シグナル伝達系で、系の一部はさらに浸透圧に反応する Hog 系ともリンクしている (20) が、*C. albicans* においてもほぼ同様の状況下で働く (3)。*C. albicans* は炭素や窒素の飢餓環境下で菌糸形を誘導する。*S. cerevisiae* では飢餓環境下に *Ras2* から MAPK 系へシグナルが伝達される。*C. albicans* でも菌糸形誘導において *Ras* タンパクの関与した MAPK 系の働きが報告されている (3) が、飢餓のシグナルがどのように *Ras* タンパクを活性化するのか詳細はまだ解明されていない。

CEK1 がコードする MAPK ホモログ *Cek1* は、形態発現、細胞壁構築、寒天培地への侵入と様々な機能の分岐点となる (3)。菌糸形発現のための MAPK 系を介したシグナルは最終的に *Cph1* (*S. cerevisiae* の転写因子 *Ste12* の orthologue) を活性化する。しかし *CPH1* の欠損株の実験からこの系は主に固形培地上での菌糸形成に関与することがわかった (33)。

図 2 では菌糸形誘導因子として栄養成分を取り上げたが、さらに温度、pH、酸素、二酸化炭素、浸透圧ストレス、酸化ストレス等の重要な因子がある。それらについては他の成書を参考にさせていただきたい (6, 11, 19, 44)。

3. *C. albicans* におけるクオラムセンシング

クオラムセンシングとは周囲における同種の微生物の存在密度を感知するシステムで、微生物はこのシステムに依存した様々な表現型を示す。この現象はビブリオ属細菌 *Vibrio fischeri* における菌密度依存性の発光現象 (41) で発見され、その後本システムが病原細菌の病原性発現にも深くかかわることがわかってきた。本誌においても、既に館田らが病原性細菌における本システムについて詳しく解説し

ている (52, 53)。

一方、様々な環境因子で菌糸形発現を示す *C. albicans* では、環境中の菌数が概ね 1×10^6 cells/ml 以上になると菌糸形発現が抑制される (44)。この菌密度に依存した菌糸形成抑制を指標に、2001 年 Hornby ら (27) によって、本菌の培養上清からオートインデューサー様物質として farnesol が単離され、真菌におけるクオラムセンシング研究の幕開けとなった。我々も最近本システム作動初期の遺伝子発現をマイクロアレイ法で解析した実験 (13) を行い、細菌と真菌の本機構の比較や farnesol の活性に関する総説を発表した (12, 14, 15)。

C. albicans のクオラムセンシングが形態発現に絡んでいることから、ここでは異なる形態の細胞から成るバイオフィームにおけるクオラムセンシング分子の関わりを中心に、本菌のクオラムセンシング機構解明の現状を説明する。

1) *C. albicans* のクオラムセンシング分子

C. albicans の増殖や形態発現に影響を与える菌体外物質として、1969 年 Lingappa ら (32) は培養上清から phenethyl alcohol と tryptophol を精製した。これらの物質が本菌の増殖を抑制し、さらに細菌に毒性を示したことから、彼らはこれらの物質を真菌が産生する抗菌活性物質と捉えた。

前述のようにクオラムセンシングの観点から培養上清中のオートインデューサー様物質を探索する研究は、Hornby ら (27) に始まった。単離された farnesol は菌糸形発現を抑制するが、酵母形増殖には影響せず、また温度、pH、培地組成に関係なく産生され、その濃度は増殖曲線に並行して増加する。この物質の合成経路を図 3 に示した。Farnesol は、生物界に広く存在するテルペン類/ステロール生合成経路の中間体である farnesyl pyrophosphate (FPP) が phosphatase (FPPase) で加水分解されて産生される。一般的には細胞内でいくつかの生化学的な働きを示すが、*C. albicans* ではさらに細胞 (菌体) 外へ排出されオートインデューサー様のクオラムセンシング分子としての機能も有する。本物質の排出機構や感知機構はまだ解明されていない。

2004 年に Chen ら (7) は *C. albicans* の高菌密度培養上清からクオラムセンシング分子として tyrosol を単離した。ただし、tyrosol は菌糸形誘導初期に作用して菌糸形成を促進する。2007 年には Martins ら (37) も培養上清から菌糸形抑制物質として farnesol の他に phenethyl alcohol や isoamyl alcohol を単離した。

図 3 に示したように、tyrosol, tryptophol, phenethyl alcohol, isoamyl alcohol は fusel oil と言われ、それぞれ芳香族アミノ酸の tyrosin, tryptophan, phenylalanine, leucine から産生される。*S. cerevisiae* では環境中の窒素源量や菌密度に制御されて産生される tryptophol や phenethyl alcohol は PKA 系を介した仮性菌糸増殖を促進する (8)。しかし、*C. albicans* ではこのような現象は見られないことから、tryptophol や phenethyl alcohol は *S. cerevisiae* に特異的なクオラムセンシング分子であると報告された (8)。

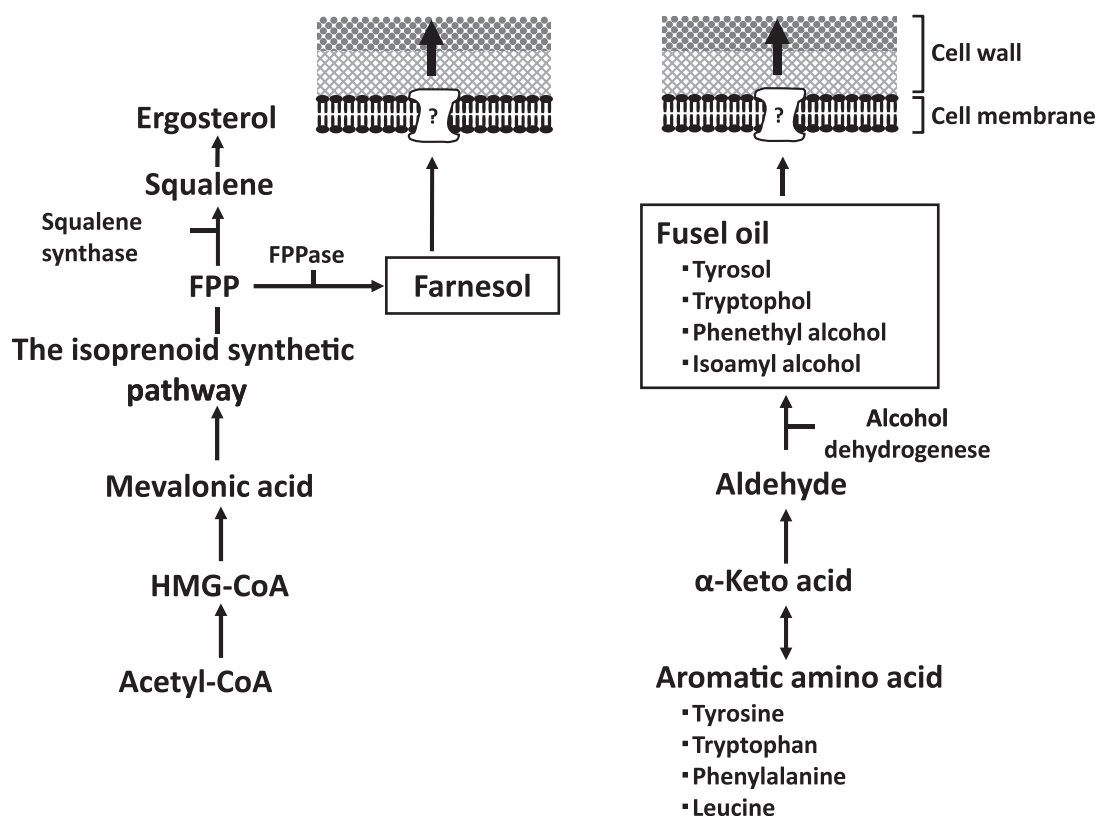


図3. *C. albicans* における farnesol と fusel oil の合成経路
 Farnesol は、テルペン類／ステロール生合成経路の中間体である。Fusel oil は、芳香族アミノ酸から産生される。

C. albicans でも同じ fusel oil 産生系が存在するが、その産生は培地成分、pH、酸素量などの影響を強く受ける (24)。特に嫌気的な状況下ではよく分泌され、低 pH では抑制される。また Cremer ら (16) は、*Candida* 属の菌体から産生されるヒト好中球に対する阻害物質の探索を行い、*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* の培養上清から tyrosol を単離した。Tyrosol は farnesol とは異なり、*C. albicans* に特異的なクオラムセンシング分子とは言い難いようである。

2) *C. albicans* のクオラムセンシング機構

図2に示したように *C. albicans* のクオラムセンシング機構はこれまでのところ主に farnesol を通して解析されているが、感知するタンパクや、シグナル伝達系はまだ不明である。ただし、酸化や浸透圧によるストレスに応答する二成分制御系の1因子 Chk1 の遺伝子欠損株は farnesol による菌糸形抑制を示さないことから、このタンパクが farnesol に反応するシグナル伝達に深く関与すると考えられているが、二成分制御系全体が直接かかわっているわけではないようである (31)。

前述のように PKA 系は *C. albicans* の菌糸形発現のための主たるシグナル伝達系であるが、farnesol で抑制された菌糸形発現は培地中に添加されたジブチリル-サイクリック AMP により約 50% 程度回復した (18)。また *CTA1* (カタラーゼの遺伝子) と *HSP12* (サイクリック AMP の負の制御を受ける遺伝子) は、*Ras1* や *Cdc35* の欠損でその発現

量が増加する。farnesol の作用時にもその発現量が増加する (18) ので、farnesol による菌糸形抑制現象は PKA 系の抑制で起こっていると考えられる。

我々はクオラムセンシングがまだ作動していない対数期中期の *C. albicans* に① farnesol 添加と②高菌密度保持の2つの方法でクオラムセンシングを誘導し、その初期に①と②に共通して発現する遺伝子群をマイクロアレイ法で調べた (13)。*in silico* 解析で選択された遺伝子群はそれぞれの転写因子により3群に分類できた。転写因子 Gcn4 の群はアミノ酸合成関連遺伝子を含み、負の転写因子 Nrg1, Tup1, Ssn6, Mig1 の群は糖新生・クエン酸回路関連遺伝子を含み、いずれにも属さない群には酸化ストレス関連やグルコースセンサー関連の遺伝子が含まれた。クオラムセンシングによる *C. albicans* の遺伝子発現パターンは、本菌が食細胞に貪食された直後の酸化ストレスや飢餓に応答した遺伝子発現パターンと類似した。その意味するところを考えたつ、現在感知機構の解明を行っている。

3) バイオフィーム中でのクオラムセンシング

C. albicans のクオラムセンシング分子 farnesol は菌糸形誘導抑制現象を起こすので、バイオフィーム形成系に farnesol を当初から添加しておくと、バイオフィーム形成は抑制されるが、添加時期を遅らせると抑制は見られなくなる (47)。これは、farnesol による菌糸形誘導抑制効果が菌糸誘導の準備期 (液体培地であれば 30 分以内) に作用する場合に限定されることによる (40)。即ち一旦菌糸形誘

導が始まると farnesol が作用しても抑制効果は見られない。

バイオフィーム形成系での farnesol の産生は、かなり後期 (48 時間以降) に顕著である (1, 37)。この遅い産生時期から考えられる farnesol の働きとして、成熟したバイオフィームから菌が分離、拡散するのに働くのではないかと考えられている (1)。細菌のバイオフィームでもクオラムセンシング分子は菌の拡散に働く (45)。 *C. albicans* の成熟したバイオフィームの最外層では、実際に網の目状の菌糸から酵母形細胞が出芽しているのが観察される (4)。

培養液上清から単離された tyrosol は前述のように菌糸形誘導を促進する機能を有する (7) が、バイオフィーム形成時も比較的初期に産生され、菌糸形増殖を促進しバイオフィームを成長させる (1)。Tyrosol を含む fusel oil の産生は嫌気的状況で促進されることから、tyrosol の産生量は液体培地中よりバイオフィーム中の方が多い (1)。また tyrosol は抗酸化作用を有し、食細胞による殺菌作用を減殺する効果を示す (16)。ラットにカテーテルを留置して形成した *C. albicans* のバイオフィーム中には、基底層に酵母形細胞とともに好中球と思われる大きさの細胞が混在する (2)。生体の中でのバイオフィーム形成時には、tyrosol は食細胞に対して抗酸化作用を及ぼすのかもしれない。

4. *C. albicans* のバイオフィームと接合

Soll らのグループがコロニー形状の変換率研究で発見した WO-1 株が、80 年間不完全菌類とされていた *C. albicans* における接合の発見に結びついた経緯を掻い摘んで説明し、さらに本菌の接合がバイオフィーム形成においてどのような役割を持つと考えられているのかを紹介する。

1) WO-1 株

Slutsky らは、*C. albicans* の実験に汎用される 3153A 株が 7 種のコロニータイプを示すことを突き止め (49)、さらに深在性カンジダ症や膣カンジダ症などの患者から得られた臨床分離株でも同様の現象が起きるか否かを調べた (50)。その臨床分離株の中に色、形、大きさともに通常の実験室株に似ている white コロニーと、色、形 (扁平)、大きさ (より大きい) で異なる opaque コロニーが観察され、その両コロニー間で高頻度の変換が起きていることを発見した。この white-opaque 変換を示す株を WO-1 といい、後述の接合で重要となる。White 株の細胞 (W 細胞) の形状は実験室株の細胞に似ているが、opaque 株の細胞 (O 細胞) の大きさは W 細胞の約 2 倍で、その細胞質の半分程度の体積を W 細胞には見られない液胞が占めている (50)。また WO-1 の培養温度を 25°C から 37°C に上げると、O 細胞は W 型に変換してしまった (50)。即ち 37°C に近い (35°C 以上) ヒトの体内では、O 型では存在しにくいと考えられる。

2) *C. albicans* の接合

1999 年に、Hull らはそれまで不完全菌類とされていた *C. albicans* の染色体上に、*S. cerevisiae* での中心的な sexual cycle 制御因子 $a1$, $\alpha1$, $\alpha2$ に対応する *MTL* (mating type-like) 遺伝子座を発見した (28)。さらに *C. albicans* における接合

の可能性を信じ、各制御因子の欠損株を構築した (29)。その欠損株をマウスに静注、感染後、腎臓から分離した本菌に非常に低頻度ではあるが接合の証拠を見つけた。同時期に Magee らも *MTLa*, *MTL α* 株を構築し、*in vitro* の系で非常に低頻度ではあるが接合の証拠を示した (35)。

ところがその後 *C. albicans* の接合系は、*S. cerevisiae* における単純なシステム、すなわち二倍体 (a/α) が減数分裂を起こして接合可能な一倍体 (a か α) ができるものとは異なることがわかった。即ち *C. albicans* における接合可能な細胞は、単にホモの *MTL* 遺伝子座を持つ (すなわち a/a か α/α) というだけでは不十分で、WO 変換により O 型になった a/a あるいは α/α 細胞であることが必須であった (34, 38)。また逆に WO 変換が起こるのはホモの *MTL* 遺伝子座 (a/a か α/α) を持つ菌に限られることも判明した (34)。すなわち *C. albicans* では接合のシステムに細胞分化のシステムが絡み合った複雑な遺伝的背景を呈することがわかったのである。

WO 変換を起こす *C. albicans* 株の存在頻度であるが、臨床分離株 220 株を調べたところでは、そのうち 3% がこのようなホモ *MTL* 遺伝子座を持つ菌で、残り 97% はヘテロの *MTL* 遺伝子座 (a/α) を持っていた (34)。

なぜ *C. albicans* はこのような複雑な系を獲得したのかという疑問に対する答えとして、本菌がヒト常在菌であることが考えられている。Pendrak ら (46) は宿主因子ヘモグロビンによって発現が誘導される *HBR1* (hemoglobin response gene 1) 座位の対立遺伝子の片方を欠損させたヘテロの *MTL* 遺伝子座 (a/α) をもつ菌が、高頻度の WO 変換と接合を示した。さらに *Hbr1* は *MTL α* 遺伝子の発現抑制をとおして、WO 変換を制御していることも示した (46)。このことからヒトに常在する *C. albicans* においては、WO 変換や接合が宿主因子からのシグナルで抑制されていると考えられる。

前述の O 細胞の温度感受性も考え合わせると、ヒトの体内に常在している *C. albicans* における接合はきわめてまれな現象と思われる。

3) バイオフィームと接合

C. albicans の接合がまれな現象であれば、病原性の観点からは重要視されにくい。しかし最近バイオフィーム形成における接合の役割が注目され、2 つの仮説が提唱された。

Daniels ら (17) は、*in vitro* の系で W 細胞と O 細胞の混合比を 9:1 にするとバイオフィームの成長が促進されることを発見した。同時に α -フェロモンのレセプターが O (a/a) 細胞のみならず W (a/a) 細胞でも発現することを発見した。これらの結果から O 細胞が放出した接合フェロモンにより W 細胞表面は付着性を増し、その結果バイオフィームが成長するのではないかという仮説を立てた。

細菌のバイオフィーム形成における接合の役割として、バイオフィーム中では接合率が非常に高くなっていることが観察され、さらにバイオフィームの成長には細菌の細胞表面に発現する接合接着因子が重要であると報告された

(23, 25, 48)。

C. albicans においても Nobile ら (42) は、菌糸と菌糸が強固に絡み合ってバイオフィームが成長する過程に、接着因子 Als タンパクと Hwp1 による結合が関与するという仮説を提唱した。接合では α 細胞と a 細胞がそれぞれ接合管を伸ばし、それぞれの管先端の α -接着因子と a-接着因子が結合することでそれぞれの細胞由来の核融合が起こる。この管先端の α -接着因子と a-接着因子の強固な結合の実体を、Als タンパクと Hwp1 との結合に求めた。すなわち① Als タンパクと Hwp1 はバイオフィームの成長に強く関与する、② Als タンパクと Hwp1 はバイオフィームの成長に相補的な接着機能を示す、③ Als タンパクは *S. cerevisiae* (α 細胞) の α -接着因子と構造上の類似性があり、また Hwp1 は *C. albicans* (a/a 細胞) の接合管上に発現する、などのことを考え合わせ、Als タンパクと Hwp1 が強固に結合しバイオフィームの成長に寄与しているのではないかと考えるわけである。ただしバイオフィーム中での Als タンパクと Hwp1 との結合の証拠はまだ報告されていない。

5. おわりに

C. albicans のバイオフィームは、本菌の多形性に由来する複雑な構造が特徴である。その複雑な構造を支えるのが細胞同士の強固な接着で、そこには細胞間コミュニケーションの1つである接合の考え方が導入されつつある。さらにもう1つのシステムであるクオラムセンシングは、成熟したバイオフィームから酵母細胞を分散させ、病巣の拡大に寄与している可能性がある。このように考えれば、本菌においてバイオフィームの構築、成長、転移にかかわる形態変換、クオラムセンシング、接着などの諸現象は、新薬や治療法開発における焦点となる可能性を秘めているといっても過言ではないであろう。

謝 辞

執筆の機会を与您いただきました日本細菌学会編集委員 帝京大学医真菌研究センター 西山彌生博士および同委員会諸先生方に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Alem, M.A.S., Oteef, M.D.Y., Flowers, T.H., Douglas, L.J. (2006): Production of tyrosol by *Candida albicans* biofilms and its role in quorum sensing and biofilm development. *Eukaryot. Cell* **5**, 1770–1779.
- 2) Andes, D., Nett, J., Oschel, P., Albrecht, R., Marchillo, K., Pitula, A. (2004): Development and characterization of an *in vivo* central venous catheter *Candida albicans* biofilm model. *Infect. Immun.* **72**, 6023–6031.
- 3) Aronso Monge, R., Roman, E., Nombela, C., Pla, J. (2006): The MAP kinase signal transduction network in *Candida albicans*. *Microbiology* **152**, 905–912.
- 4) Blankenship, J.R., Mitchell, A.P. (2006): How to build a biofilm: a fungal perspective. *Curr. Opin. Microbiol.* **9**, 588–594.
- 5) Bockmuhl, D.P., Krishnamurthy, S., Gerads, M., Sonneborn, A., Ernst, J.F. (2001): Distinct and redundant roles of the two protein kinase A isoforms Tpk1p and Tpk2p in morphogenesis and growth of *Candida albicans*. *Mol. Microbiol.* **42**, 1243–1257.
- 6) Brown, A.J.P. (2002): Morphogenetic signaling pathways in *Candida albicans*. In: *Candida and candidiasis*, ed. by Calderone, R.A., ASM Press, Washington, DC, USA.
- 7) Chen, H., Fujita, M., Feng, Q., Clardy, J., Fink, G.R. (2004): Tyrosol is a quorum-sensing molecule in *Candida albicans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 5048–5052.
- 8) Chen, H., Fink, G.R. (2006): Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols. *Genes Dev.* **20**, 1150–1161.
- 9) Cho, T., Hamatake, H., Kaminishi, H., Hagihara, Y., Watanabe, K. (1992): The relationship between cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and morphology in exponential phase *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.* **30**, 35–42.
- 10) 長 環 (1999): *Candida albicans* の二形性の分子生物学. *日本細菌学雑誌* **54**, 415–421.
- 11) Cho, T. (2004): Morphogenesis in *Candida albicans*. In: *Pathogenic Fungi structural biology and taxonomy*, ed. by San-Blas, G., Calderone, R.A. Caister, Academic Press, Norfolk, England.
- 12) 長 環, 豊田美香, 中山浩伸, 知花博治, 上西秀則 (2006): *Candida albicans* の quorum-sensing 機構. *日本医真菌学会雑誌* **47**, 263–268.
- 13) Cho, T., Aoyama, T., Toyoda, M., Nakayama, H., Chibana, H., Kaminishi, H. (2007): Transcriptional changes in *Candida albicans* genes by both farnesol and high cell density at an early stage of morphogenesis in *N*-acetyl-D-glucosamine medium. *Jpn. J. Med. Mycol.* **48**, 159–167.
- 14) 長 環, 青山俊弘, 豊田美香, 中山浩伸, 知花博治, 上西秀則, Calderone, R.A. (2008): *Candida albicans* の quorum-sensing 分子 farnesol. *日本医真菌学会雑誌* **49**, 281–286.
- 15) 長 環, 青山俊弘 (2008): 病原性発現にかかわる真菌のクオラムセンシング (quorum sensing). *日本臨床* **66**, 2279–2283.
- 16) Cremer, J., Vatou, V., Braveny, I. (1999): 2,4-(Hydroxyphenyl)-ethanol, an antioxidative agent produced by *Candida* spp., impairs neutrophilic yeast killing in vitro. *FEMS Microbiol. Lett.* **170**, 319–325.
- 17) Daniels, K.J., Srikantha, T., Lockhart, S.R., Pujol, C., Soll, D.R. (2006): Opaque cells signal white cells to form biofilms in *Candida albicans*. *EMBO J.* **25**, 2240–2252.
- 18) Davis-Hanna, A., Piispanen, A.E., Stateva, L.I., Hogan, D.A. (2008): Farnesol and dodecanol effects on the *Candida albicans* Ras1-cAMP signaling pathway and the regulation of morphogenesis. *Mol. Microbiol.* **67**, 47–62.
- 19) Eckert, S.E., Sheth, C.C., Muhlschlegel, F.A. (2007): Regulation of morphogenesis in *Candida* species. In: *Candida comparative and functional genomics*, ed. by d'Enfert, C., Hube, B., Caister Academic Press, Norfolk, UK.
- 20) Elion, E.A. (2001): The Ste5p scaffold. *J. Cell Sci.* **114**, 3967–3978.
- 21) Ernst, J.F. (2000): Transcription factors in *Candida albicans*—environmental control of morphogenesis. *Microbiology* **146**, 1763–1774.
- 22) Fang, H.-M., Wang, Y. (2006): RA domain-mediated interaction of Cdc35 with Ras1 is essential for increasing cellular cAMP level for increasing cellular cAMP level for *Candida albicans* hyphal development. *Mol. Microbiol.* **61**, 484–496.
- 23) Ghigo, J.-M. (2001): Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development. *Nature* **412**, 442–445.

- 24) Ghosh, S., Kebaara, B.W., Atkin, A.L., Nickerson, K.W. (2008): Regulation of aromatic alcohol production in *Candida albicans*. *Appl. Environ. Microbiol.* **74**, 7211–7218.
- 25) Hausner, M., Wuertz, S. (1999): High rates of conjugation in bacterial biofilms as determined by quantitative *in situ* analysis. *Appl. Environ. Microbiol.* **65**, 3710–3713.
- 26) Hawser, S.P., Douglas, L.J. (1994): Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials *in vitro*. *Infect. Immun.* **62**, 915–921.
- 27) Hornby, J.M., Jensen, E.C., Lisec, A.D., Tasto, J.J., Jahnke, B., Shoemaker, R., Dussault, P., Nickerson, K.W. (2001): Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Appl. Environ. Microbiol.* **67**, 2982–2992.
- 28) Hull, C.M., Johnson, A.D. (1999): Identification of a mating type-like locus in the asexual pathogenic yeast *Candida albicans*. *Science* **285**, 1271–1275.
- 29) Hull, C.M., Raisner, R.M., Johnson, A.D. (2000): Evidence for mating of the “asexual” yeast *Candida albicans* in a mammalian host. *Science* **289**, 307–310.
- 30) Kraakman, L., Lemaire, K., Ma, P., Teunissen, A.W.R.H., Donaton, M.C.V., Van Dijck, P., Winderickx, J., de Winde, J.H., Thevelein, J.M. (1999): A *Saccharomyces cerevisiae* G-protein coupled receptor, Gpr1, is specifically required for glucose activation of the cAMP pathway during the transition to growth on glucose. *Mol. Microbiol.* **32**, 1002–1012.
- 31) Kruppa, M., Krom, B.P., Chauhan, N., Bambach, A.V., Cihlar, R.L., Calderone, R.A. (2004): The two-component signal transduction protein Chk1p regulates quorum sensing in *Candida albicans*. *Eukaryot. Cell* **3**, 1062–1065.
- 32) Lingappa, B.T., Prasad, M., Lingappa, Y., Hunt, D.F., Biemann, K. (1969): Phenethyl alcohol and tryptophol: autoantibiotics produced by the fungus *Candida albicans*. *Science* **163**, 192–194.
- 33) Liu, H., Kohler, J., Fink, G.R. (1994): Suppression of hyphal formation in *Candida albicans* by mutation of a *STE12* homolog. *Science* **266**, 1723–1726.
- 34) Lockhart, S.R., Pujol, C., Daniels, K.J., Miller, M.G., Johnson, A.D., Pfaller, M.A., Soll, D.R. (2002): In *Candida albicans*, white-opaque switchers are homozygous for mating type. *Genetics* **162**, 737–745.
- 35) Magee, B.B., Magee, P.T. (2000): Induction of mating in *Candida albicans* by construction of *MTLa* and *MTL α* strains. *Science* **289**, 310–313.
- 36) Maidan, M.M., De Rop, L., Serneels, J., Exler, S., Rupp, S., Tournu, H., Thevelein, J.M., Van Dijck, P. (2005): The G protein-coupled receptor Gpr1 and the Ga protein Gpa2 act through the cAMP-protein kinase A pathway to induce morphogenesis in *Candida albicans*. *Mol. Biol. Cell* **16**, 1971–1986.
- 37) Martins, M., Henriques, M., Azeredo, J., Rocha, S.M., Coimbra, M.A., Oliveira, R. (2007): Morphogenesis control in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* through signaling molecules produced by planktonic and biofilm cells. *Eukaryot. Cell* **6**, 2429–2436.
- 38) Miller, M.G., Johnson, A.D. (2002): White-opaque switching in *Candida albicans* is controlled by mating-type locus homeodomain proteins and allows efficient mating. *Cell* **110**, 293–302.
- 39) Miwa, T., Takagi, Y., Shinozaki, M., Yun, C-W., Schell, W.A., Perfect, J.R., Kumagai, H., Tamaki, H. (2004): Gpr1, a putative G-protein-coupled receptor, regulates morphogenesis and hypha formation in the pathogenic fungus *Candida albicans*. *Eukaryot. Cell* **3**, 919–931.
- 40) Mosel, D.D., Dumitru, R., Hornby, J.M., Atkin, A.L., Nickerson, K.W. (2005): Farnesol concentrations required to block germ tube formation in *Candida albicans* in the presence and absence of serum. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 4938–4940.
- 41) Nealson, K.H., Platt, T., Hastings, J.W. (1970): Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *J. Bacteriol.* **104**, 313–322.
- 42) Nobile, C.J., Schneider, H.A., Nett, J.E., Sheppard, D.C., Filler, S.G., Andes, D.R., Mitchell, A.P. (2008): Complementary adhesion function in *C. albicans* biofilm formation. *Curr. Biol.* **18**, 1017–1024.
- 43) Noffz, C.S., Liedschulte, V., Lengeler, K., Ernst, J.F. (2008): Functional mapping of the *Candida albicans* Efg1 regulator. *Eukaryot. Cell* **7**, 881–893.
- 44) Odds, F.C. (1988): *Candida* and candidosis, 2nd ed., pp. 42–59, Bailliere Tindall, London, England.
- 45) Parsek, M.R., Greenberg, E.P. (2005): Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends Microbiol.* **13**, 27–33.
- 46) Pendrak, M.L., Yan, S.S., Roberts, D.D. (2004): Hemoglobin regulates expression of an activator of mating-type locus α genes in *Candida albicans*. *Eukaryot. Cell* **3**, 764–775.
- 47) Ramage, G., Saville, S.P., Wickes, B.L., Lopez-Ribot, J.L. (2002): Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation by farnesol, a quorum-sensing molecule. *Appl. Environ. Microbiol.* **68**, 5459–5463.
- 48) Reisner, A., Haagensen, J.A.J., Schembri, M.A., Zechner, E.L., Molin, S. (2003): Development and maturation of *Escherichia coli* K-12 biofilms. *Mol. Microbiol.* **48**, 933–946.
- 49) Slutsky, B., Buffo, J., Soll, D.R. (1985): High-frequency switching of colony morphology in *Candida albicans*. *Science* **230**, 666–669.
- 50) Slutsky, B., Staebell, M., Anderson, J., Risen, L., Pfaller, M., Soll, D.R. (1987): “White-opaque transition”: a second high-frequency switching system in *Candida albicans*. *J. Bacteriol.* **169**, 189–197.
- 51) Stoldt, V.R., Sonneborn, A., Leuker, C.E., Ernst, J.F. (1997): Efg1p, an essential regulator of morphogenesis of the human pathogen *Candida albicans*, is a member of a conserved class of bHLH proteins regulation morphogenetic processes in fungi. *EMBO J.* **16**, 1982–1991.
- 52) 館田一博, 石井良和, 山口恵三 (2004): 緑膿菌の quorum-sensing 機構—新しい感染症治療のターゲットとして—. *日本細菌学雑誌* **59**, 543–549.
- 53) 館田一博 (2005): Quorum-sensing 機構研究における最近の話題: inter-species, inter-kingdom communication から病原体による生体反応の認識まで. *日本細菌学雑誌* **60**, 545–549.

(担当編集委員 西山彌生)