TINKER, BACTERIA, EUKARYOTE, SPY

細菌と真核生物の諜報戦略

Nature Vol. 459(159-161)/14 May 2009

細菌と宿主は、生物分類上の「界」が全く異なる。にもかかわらず、それぞれのグループ内でやりとりされる情報を、互いに傍受し、利用しているのだ。Asher Mullard が潜入取材を行った。

1992年5月、ルイジアナ州ニューオーリンズでは、第92回米国微生物学会総会が開催されていた。全米各地から微生物学者が集まり、最新の研究成果を聞き逃すまいとあちこちの会場を駆け巡っていた。そんな中、たった2人の聴衆の前に、意気揚々と講演する研究者がいた。テキサス工科大学（米国、ラボック）のMark Lyteだった。彼にとって、講演を聴いている人の数は問題ではなかった。自分の新しい研究成果を発表したくてたまらなかつ

たのである。彼の発表は、ある3種類の感染性細菌がヒトのストレス応答ホルモン「ノルアドレナリン」を「傍受」し、増殖を活性化させる合図として利用しており、このために、ストレスを受けた動物は感染症で死にやすくなるというものだった。

講演が始まるとまもなく、1人がすっと立ち上がり出口へと消えていった。残ったのは、Lyteに忠実な助手と2人のセッション進行係だけだった。400人ほど収容できる会場には、Lyteの声だけが高らかに

響いていた。

やがて講演が終わり、進行係の1人が質問した。「いったいどうしてこんな実験をしようと思ったのですか」。細菌とヒトとが、膜受容体や細胞壁に局在する分子を使って互いの存在を確認していることは既に知られていた。しかし当時、ホルモンのような宿主生物の体内で伝えられるシグナル物質を傍受できるほど細菌が高度なものだとは、Lyte以外に誰一人として考えつかなかったのである。

疫応答のスイッチを切ってしまうのだ。生物分類の「界」をまたぐ謀報戦略では、スパイ小説に出てくるような盗聴、陰謀、妨害、偽装、破壊工作など、ありとあらゆる工作活動が展開されているのだ。

こうした工作活動のすべてに見習うべきものがある、と考える研究者もいる。体の細胞が、このようなクロストークで細菌の活動を困惑できるのなら、製薬会社がそれを利用しない手はないだろう。そこで進められているのが、新種の抗菌剤となりそうな低分子や抗体の探索だ。そうした応用研究の頂点(あるいは水面下)には、もっと深い基礎科学的な疑問も存在する。そもそも、細菌とその真核宿主という全く別の生物は、どうやって互いを理解するようになったのだろうか。また、そのクロストークは、「対立」のみならず、「協調」的な作用をする可能性はないのだろうか。

何百年もの間、細菌は仲間内でコミュニケーションしない単独行動生物と考えられていたし、他種生物とのコミュニケーションなど論外だった。プリンストン大学(米国、ニュージャージー州)で細菌のコミュニケーションを研究する Bonnie Bassler は、同僚の多くが「細菌には遺伝的におもしろいことをする能力が何一つなく、ただ食べて、動いて、分裂するだけだ」と考えていた当時を回想する。しかし 1970 年代に入り、イカや魚類の体内、それに外洋に生息する細菌 *Vibrio fischeri* が、仲間の発するシグナル伝達分子のレベルを感知して生体発光を調節していることが発見された¹。このシステムは、のちにクオラムセンシングとよばれるようになった。(クオラムセンシングとは、細菌が、シグナル分子を通じて周囲にいる同種の菌の数や密度を感知し、特定の物質を産生する機構のこと。)このような、仲間の遺伝子発現パターンに同調して集団内の行動を調整するシグナル伝達は、今やあらゆる種類の細菌に認められており、それは感染の確立や毒性の強化など、さまざまな目的に利用されている。

壁を越えて

細菌が下等な生物だという考え方に真っ向勝負を挑み続けてきた Lyte は、1992 年の研究²で、細菌が感染宿主の放出するシグナル伝達分子も傍受していることを初めて明らかにした。2006 年、テキサス大学サウスウェスタン医療センター(米国、ダラス)の微生物学者 Vanessa Sperandio らは、2つのコミュニケーションシステムがいかに密接に統合されているかを明らかにした。研究チームは、自己誘導因子 3 (AI-3) というクオラムセンシングシグナルを検出する細菌の受容体「QseC」が、哺乳類のホルモンであるアドレナリンやノルアドレナリンでも活性化されることを発見した³。どちらのホルモンも、大腸菌に毒性遺伝子を発現させる。Sperandio は、AI-3 とこのヒトホルモンは構造が似ているために QseC 受容体に結合できるのではないかと考えており、ヒトホルモンの受容体も AI-3 を検出できるかどうかを調べている。

こうしたクロストークは、細菌と宿主が進んでコミュニケーションをとるための手段として特別に進化したものではなく、「シグナル伝達」でも何でもなし、という主張もある。しかし、1つの受容体が二役を担っているという事実には、やはり説明が必要だ。ある者は収れん進化をもちだし、細菌と宿主の双方が、機能的な要求からよく似た特徴をもつメッセンジャー物質を進化させたのではないかと考えている。また、同じ受容体が細菌のシグナルでも真核生物のシグナルでも機能するのは、真核細胞が細胞コミュニケーションのための遺伝子を細菌から獲得したことによるものだという可能性もある。これに対しては異論もあるが、Sperandio は支持している。この仮説を 2004 年に提唱したのは、米国立バイオテクノロジー情報センター(メリーランド州ベセスダ)で進化生物学とバイオインフォマティクスを研究する Eugene Koonin らだ⁴。Koonin は、ホルモン代謝に関与する遺伝子の広がり

今日、Lyte の講演は大入り満員で、急速に進歩しているこの分野の研究者たちが、細菌と宿主との化学的クロストークを追究している。Lyte の研究成果から、宿主が体内コミュニケーションに使うシグナル伝達物質に細菌が応答していることは明らかになったが、近年では、細菌に侵入された宿主側も細菌間で交わされるシグナルを傍受していることが発見され、さらに、細菌の悪行をかき乱していると考えられている。細菌も負けてはいない。免

方にに基づき、細胞間コミュニケーション機構が遺伝子の水平伝播によって、細菌から真核生物に何度か伝わったと主張している。

エージェントは誰だ

細菌と宿主のシグナル伝達システムの間には類似点が見つかった。細菌と宿主は、こうした類似システムを使って騙し合いをしているのだ。テキサス工科大学で界を越えたシグナル伝達を研究している Kendra Rumbaugh は、「諜報活動だけでなく、乗っ取り行為を目の当たりにすることもあります」と語る。

微生物のメッセンジャー C12 を例にとろう。これは、火傷の患部や免疫システムが低下している人が感染する緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa*（次ページのメモ参照）の中で、毒性遺伝子の発現を調節しているクオラムセンシングシグナルである。スクリプス研究所（米国、カリフォルニア州ラホヤ）の Gunnar Kaufman が 2005 年に研究を始めたときには既に、哺乳類が C12 を検出できることは知られており、炎症を引き起こす一因であることが複数の研究により示唆されていた。「でも、それは

逆だったのです」と Kaufman は話す。

Kaufman らがマウスに C12 を投与すると、実はそれが NF-kB シグナル伝達経路を阻害することがわかった⁵。この経路は免疫応答に重要なものであり、ヒト細胞を用いた実験でも同じような結果となった。宿主の免疫系がクオラムセンシングシグナルを傍受しようとするのは当然であるが、この場合は細菌の進化のほうが一枚上手だったようだ。「C12 はステルス剤として働いています」と Kaufman は語る。「*P. aeruginosa* は C12 を使って局所的に免疫を停止させてしまうので、宿主がそこに何かいると気づいたときには、もはや手遅れなのでしょう」。

汚いやり口はお互いさまだ。例えば、植物と藻類は、細菌のクオラムセンシングシグナルのマスターコピーになっている。特に有名なのは、紅藻 *Delisea pulchra* の例である。*D. pulchra* は、フラノンというクオラムセンシングシグナルにそっくりな物質を生産する。2002 年、ニューサウスウェールズ大学（オーストラリア、シドニー）の微生物学者である Staffan Kjelleberg らは、フラノンが *P. aeruginosa* と大腸菌のシグナル伝達を妨害することを明らかにした。これは、本来のクオラムセンシングシグナルとの競合、または細菌の受容体の構造変化のいずれかによるものと考えられている⁶。

動物では、経路からただメッセンジャーをかすめ取るだけという別の「諜報活動」が発見されている。ニューメキシコ大学（米国、アルバカーキ）の微生物学者である Hattie Gresham は、宿主がどのように病原性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*；次ページのメモ参照）と対峙しているのかを 15 年近く研究している。約 25% のヒトの鼻の中には常時この細菌があり、おそらく 1% のヒトはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）をもちながら健康に生きている。「宿主は、細菌を監視する手立てをもっているのです」と Gresham は語る。Gresham は、ヒトの

血漿中のある成分が黄色ブドウ球菌のコミュニケーションを妨害しているのではないか、と考えていた。

2008 年、Gresham らは、多大な労力を費やして血清検体をスクリーニングし、その成分を発見した。それは、血流中でコレステロール輸送に関与している、アポリポタンパク質 B（APOB）という巨大な脂質結合タンパク質だった⁷。Gresham は、APOB が自己誘導ペプチド 1（AIP1）という黄色ブドウ球菌のクオラムセンシング分子を抑制し、毒性の発現を調節するコミュニケーション経路を断ち切っていることを発見した。化学的または遺伝的な操作で APOB をなくしたマウスでは、MRSA 抵抗性が弱くなった。

少なくともこの場合は、宿主・細菌ともに得をしている、と Gresham は話す。宿主は感染が病原性のものになることを予防しており、細菌は宿主の免疫系の脅威を受けずに鼻の中に安住できているのだ。相互の監視と工作活動により、宿主と病原体は「緊張緩和の状態に達する」ことができる、と Gresham は話す。ただ、宿主が高齢だったり、病気だったり、免疫不全あるいは抑制状態だったりしてこのバランスが崩れると、感染は暴走を始める。重症患者は健常者よりも APOB レベルが低いことが臨床研究で明らかにされており、重症患者が MRSA 感染に弱い一因ではないかと Gresham は考えている。「そうした患者に APOB や類似ペプチドを投与することにより、MRSA 感染を下げる治療方法はあるのだろうか」と Gresham は自問する。

1990 年代以降、クオラムセンシングに手を加えて抗菌剤を作ろうという研究が進められている。しかし、目立った成果はほとんど出しておらず、その発想から生まれたわずかな新規事業もすぐにつぶれてしまった。問題の 1 つとしては、細菌シグナルと宿主シグナルとの相互作用に関する知識が不足していることが考えられる。「宿主がどうやってクオラムセンシングに対処

赤血球と白血球の間にいる黄色ブドウ球菌（黄色）。盗聴しているのは誰だ？

しているのかを知らずに、クオラムセンシングを狙う薬を開発することなど考えられません」とGreshamは話す。研究者は、宿主が免疫応答の判断にクオラムセンシングシグナルを利用している可能性から、その遮断には慎重的で、細菌・宿主双方の受容体を阻害するリスクを冒すような物質の開発にも消極的だ。

しかし、自然の進化でできたシステムよりも効果的に、微生物のコミュニケーションシステムを妨害したり操作したりする優れた低分子を設計することについては、多くの微生物学者や化学者が今なお希望をもっている。ウィスコンシン大学（米国、マディソン）の化学者 Helen Blackwell は、「この分野は化学者にとっては、わくわくしながらさまざまな絵を描ける白いキャンバスみたいなものです」と語る。「こうしたシグナルを深く理解し、どんな要素が必要なのかを分子レベルで解明することができれば、人為的にあれこれ手を加えて細菌に新しい会話をさせ、さらには細菌を混乱させることも可能なのです」。

Sperandio は、化学者、薬理学者、そしてほかの微生物学者との緊密な共同研究で、15 万種類の分子からクオラムセンシング受容体 QseC の阻害剤をスクリーニングし、強力で比較的毒性の低い低分子として LED209 を発見した。これは、病原性大腸菌には効果を示さなかったが、*Salmonella typhimurium* および *Francisella tularensis*（右のメモ参照）の双方の感染からマウスを守ることができた⁸。2008 年、研究グループは、米国立衛生研究所から 5 年間で 650 万ドル（約 6 億円）の助成金を得て、防御効果がなくて毒性の低い LED209 類似物質を探し始めた。そうした物質は、呼吸補助装置の使用による難治性感染症から患者を守るための、広い範囲の抗菌作用をもつ薬としての利用が見込まれている。なかには、QseC とよく似た受容体をもつ物質も複数存在する。「5 年で前臨床までもっていきたいのです」と Sperandio はいう。

・ *Pseudomonas aeruginosa* : 緑膿菌

自然界に普通に存在する一般的な細菌。目や傷口などから感染し、炎症を起こす。健康な人はほとんど感染しないが、術後や高齢者など、免疫力が低下している人は日和見感染を起こしやすく、感染した場合、敗血症など重篤な症状を引き起こすことがある。多剤耐性菌が多く、医療機関などでは監視体制が取られている。

・ *Staphylococcus aureus* : 黄色ブドウ球菌

人の皮膚や鼻腔に常在する。通常は病気を起こさないが、健康な人でも、菌が傷口や消化管から体内に侵入すると、化膿・炎症のほか、産生毒素による食中毒などの病原性を示す。*P. aeruginosa* 同様、免疫力の低下している人は日和見感染を起こし、敗血症、心内膜炎など深刻な事態を招く。近年、さまざまな抗生物質に耐性をもつものが増え、社会問題になっている。

・ *Salmonella typhimurium* : ネズミチフス菌

サルモネラ的一种で、本来ネズミなどのげっ歯類の腸管に生息しているが、ウマなどの家畜、人にも感染する人畜共通の病原菌。経口感染して、発熱、下痢などの食中毒症状を起こす。薬剤耐性化しやすいので、抗生物質の使い方に注意が必要である。

・ *Francisella tularensis* : 野兎病菌

野兎病を引き起こす原因菌。ウサギなどのげっ歯類や人に感染する。感染動物と直接的な接触や、ノミやダニ、蚊などを媒介して皮膚や消化管、気道などから感染する。感染すると、頭痛、発熱、嘔吐などの風邪のような症状のほか、感染皮膚と関連したリンパ節の腫脹、膿瘍化、潰瘍などの症状がみられる。ヒト-ヒト感染は起こらないが、感染力が強く、生物テロへの使用が懸念されている。

しかし、Nafsika Georgopapadakou は、クオラムセンシングを標的とする方法には致命的な問題があるという。モントリオール（カナダ）で企業の相談役を務める Georgopapadakou は、これまで複数の大企業で抗菌薬の研究を行ってきた。Georgopapadakou によれば、クオラムセンシングは感染の維持ではなく確立のほうに重要と考えられ、そのような治療薬は、感染が起こる前に投与する予防薬に限って使用できるのだという。また、クオラムセンシングを標的とする方法は細菌を殺すのではなく、毒性を下げて抗生物質や免疫

システムが感染症を治す可能性を高めるだけだとも付け加える。「新しい物質を作ろうとするなら、殺菌薬にしたいですね」。

しかし、クオラムセンシングを標的とする方法を支持する者たちは、細菌を殺さない方法には実用的な利点があると主張する。現在の抗生物質の大きな欠点の 1 つは、効率的な殺菌作用ゆえに薬剤耐性が急速に出現することだ、と Sperandio は語る。それに比べ、クオラムセンシングを標的とする薬剤は、はるかに寿命が長いと考えられる。「細菌を殺さなければ、耐性菌の出現はそれほど加速されないで

しょう」と彼はいう。しかし、「十分な効果を得るには、ほかの薬剤との併用が必要でしょうけどね」とも話している。

私を愛したスパイ

細菌と宿主間のコミュニケーションへの介入よりも、コミュニケーションが生じる理由の追究に関心をもつ研究者もいる。「我々を含むあらゆる研究者が、発病のプロセスに注目してきました。しかし残念ながら、この領域は間違った方向に注目している可能性があります」と、Rumbaugh は話す。彼がいうように、「発病にいたるのは例外」なのだ。生物分類の「界」を越えたこのようなコミュニケーションシステムが進化したのは、細菌にも宿主にも都合がいいからで、このコミュニケーションが両者の互惠関係を支えている、と考える微生物学者は多い。「では、その『界を越えたやり取り』の本当の役割は、何でしょうか」と Rumbaugh は考える。

Sperandio も Rumbaugh も、細菌と宿主の間を渡る未発見の低分子が数多く

存在し、界を越えたコミュニケーションの全貌とその目的を理解するには、それらを単離して整理しなければならないとみている。だが、実際問題として、それは困難な作業だ。クオラムセンシングシグナルをほかの水溶性物質の中から分離するのは容易でない。培養皿ではほとんど再現不可能な特定の環境条件でしか作られないものもあれば、ごく微量しか作られないために分析するのが難しいものもあるのだ。例えば、AI-3 の構造がいまだに明らかにされていないのは、後者の理由による、と Sperandio は話す。

細菌と宿主との友好的なコミュニケーションを解明するには、もう1つ障害がある。Rumbaugh によれば、偽装や病原性についての研究のほうが助成金を獲得しやすい、という。犯罪物やスパイ物が映画や小説の市場にあふれているように、一方が得をする「片利共生」や、両方が得をする「相利共生」といった友好的な相互作用についての研究は、片隅に追いやられてしまうのだ。

しかし Lyte は、この「友好的な対話」が広汎に行われているという考え方を追求し続けている。学習や記憶など、宿主の複雑な行動と機能の調節に細菌が自分のシグナルを使っているのかどうか、またその逆もあるのかどうかを調べようとしているのだ。「細菌は我々と会話し、我々も細菌と会話しています」と Lyte は語る。目下の課題は、より多くの会話をどうやって録音するか、そして何が語られているのかを明らかにすることだ。(小林盛方 訳)

Asher Mullard は、英国ロンドンを活動拠点とするフリーランスの科学ライターである。

1. Nealson, K. H., Platt, T. & Hasting, J. W. *J. Bacteriol.* **104**, 313-322 (1970).
2. Lyte, M. & Ernst, S. *Life Sci.* **50**, 203-212 (1992).
3. Clarke, M. B., Hughes, D. T., Zhu, C., Boedeker, E. C. & Sperandio, V. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 10420-10425 (2006).
4. Iyer, L. M., Aravind, L., Coon, S. L., Klein, D. C. & Koonin, E. V. *Trends Genet.* **20**, 292-299 (2004).
5. Kravchenko, V. V. *et al. Science* **321**, 259-263 (2008).
6. Hentzer, M. *et al. Microbiology* **148**, 87-102 (2002).
7. Peterson, M. M. *et al. Cell Host Microbe* **4**, 555-566 (2008).
8. Rasko, D. A. *et al. Science* **321**, 1078-1080 (2008).