



細菌へのささやき —クオラムセンシングの利用—

富士田 浩二

細菌は会話をする——。といっても、声を発するわけでも、以心伝心で思いを伝えるわけでもない。クオラムセンシング (quorum sensing, QS) と呼ばれる機構を用いて、同種間あるいは種を超えて意思の伝達を行っていることが明らかとなってきたのである。そこで本稿では、QS機構と、その産業利用の可能性について紹介したい。

QSとは、quorum (議会成立に必要な最低人数である定足数) をsense (感知) する機構のことで、菌密度が一定数を超えたときに形質発現する現象を指す。本機構は、自己誘導物質 (autoinducer, AI), 受容体, (転写調節因子), 標的遺伝子から成る。菌密度 (AI濃度) が低いときは活性を示さないが、細菌の増殖に伴ってAI濃度が閾値に達すると受容体に結合する。その後、受容体が直接または転写調節因子を介して、標的遺伝子の転写を制御する。

すなわち、細菌はAIを介して仲間の密度を感知し、数が少ないうちはおとなしくしているが、仲間がある程度そろったところでスイッチをONにして、“個”ではなく“集団”としてさまざまな活動を行う。このQSによる制御はグラム陰性・陽性菌を問わず多数報告されており、その対象は酵素生産、抗菌物質生産、バイオフィーム形成、病原性発現、胞子形成など多岐にわたる¹⁾。またAIは一般的に、グラム陰性細菌の場合は低分子のアシルホモセリナラクトンで、陽性菌の場合は低分子ペプチドである²⁾。AIと受容体のあいだには強い特異性があり、同じ構造のAIであれば異種間でも作用する 경우가多いが、類縁体では弱い活性を示すか拮抗的に作用する。その一方、グラム陰性・陽性菌両方に作用し、“細菌の共通言語”ともいふべきAI-2 (フラノシルホウ酸ジエステル) も見いだされている³⁾。このように細菌は、さまざまなAIを介して同種間・異種間で情報をやり取りしている。

QSの産業上の利用としては、次の三つが考えられる。

① QS自体の利用、② 異種発現への利用、③ 医薬への利用、である。以下、個々について説明する。

① QS自体の利用：ある目的の物質生産や現象がQSによって制御されている場合に当てはまる。細菌は増殖とともに必ずAIを生産するのではなく、栄養源、温度、pHなど環境の影響を多分に受ける。したがって、増殖はするがQSが起こらない場合がある。この際AIを添加することで、QSを起こすことが可能になる。AIは非常に低濃度 (nM程度) で作用するため、少量の化学合成

品や、それを含む培養液上清などの添加で十分である。これにより、増殖はできるがQSが働かない生産性の悪い安価な培地でも、物質生産の改善が期待できる。乳酸菌による抗菌ペプチド (バクテリオシン) 生産が改善された例が報告されており、発酵食品中の細菌叢におけるQSの役割には興味を持たれる。

② 異種発現への利用：QSの制御下に外来の遺伝子を導入し、その発現を自在に制御できる。一例として、*Lactococcus lactis* が生産する抗菌ペプチド nisin を用いた系 (NICE system: nisin-controlled expression) が構築されている⁴⁾。Nisin生産はQSによって制御されており、nisin自体がAIとしても働いている。この系は、nisinの受容体および転写調節因子をコードする遺伝子と、それらによって誘導されるプロモーターを含むプラスミドの2要素から成る。このプロモーター下流に目的の遺伝子を組み込み、両者を適当な宿主へ導入する。この菌の増殖後に少量のnisinを添加すれば、目的遺伝子の発現を制御できる。

③ 医薬への利用：緑膿菌や病原性大腸菌、腸球菌といった病原性細菌のバイオフィーム形成や病原性発現なども、QSの制御を受けている。これらの増殖制御が最重要であるが、日和見感染菌などではそれが困難な場合もある。このケースにおいて、QSを阻害的に制御することで細菌を殺さずに病原性を抑制したり、バイオフィーム形成を抑制して薬剤の感受性を高めることができる。標的にはAIが結合する受容体が有望であり、AIと受容体間の構造活性相関や受容体のX線結晶解析、分子モデリングなどによって認識、結合に関する知見が得られつつある⁵⁾。今後、これらの情報に基づいたQS阻害剤の開発が期待される。

以上、QSにより制御されている現象は、まだまだ数多く存在すると予想され、さまざまな分野への利用の可能性を秘めている。将来的には、QSを用いて人間が細菌間のいろいろな会話に参加し、ささやきかけ、細菌の行動を自在に操ることが可能になるかもしれない。

1) 臨床と微生物, 31(3), 近代出版 (2004).

2) 中山: 酵素工学ニュース, 48, p.16, 酵素工学研究会 (2002).

3) Xavier, K. B. et al.: *Curr. Opin. Microbiol.*, **6**, 191 (2003).

4) Mierau, I. et al.: *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **68**, 705 (2005).

5) Smith, K. M. et al.: *Chem. Biol.*, **10**, 563 (2003).