

粘液細菌；この可憐で賢き狩人たち

不藤 亮介

粘液細菌 (myxobacteria) は、自然界のどこにでも生息するありふれた細菌である。グラム陰性のやや細長い桿状の細胞形状をもつ細菌で、その細胞一つひとつを眺めた場合は、大腸菌などと大きな違いはない。粘液細菌の特徴は、自然界で生存するための捕食活動 (栄養獲得) や子孫伝播 (胞子形成) などを行う上で、多数の細胞が集団として協力しあう戦略をとっていることといえよう。そのもっとも顕著な例が多数の胞子を包含する子実体の形成であり、図1に示すように、細菌とは思えないユニークな形態をとる。また多くは橙、黄色の美しい色彩を持つことから古くから注目を集めてきた。なお、粘液細菌と一見類似した子実体形成を伴ったライフスタイルをもつ土壌微生物として粘菌 (slime mold, myxomycetes) が知られている。名称も似ているためしばしば両者は混同されるが、粘菌は真核性のアメーバ生物でありまったく異なる生物である。

社会性細菌とも呼ばれる粘液細菌の活動を仔細に観察するとあたかも多細胞生物であるかのように多くの細胞が秩序だった振る舞いをするにしばしば驚か

される。以下に、その生き様の特徴をいくつか紹介してみよう^{1,2)}。

①集団で動いて巧みに獲物を狩る

粘液細菌は寒天などの固体表面を滑るように (あるいは言うように) 動く滑走細菌の仲間である。粘液細菌の場合は細胞集団となって動き、栄養寒天培地上ではスワーム (swarm) と呼ばれる拡散性の薄いコロニーを形成する。粘液細菌の代表種でよく研究に使われる *Myxococcus xanthus* のコロニーを観察すると規則的な縞状の構造が観察される (図2A, B)。これは細胞の密度 (重なり) の異なる部分が規則的に交互に存在するために観察されるものであるが、時間とともに波のような動きに見えることから、“rippling” (さざ波の意) と呼ばれる。一方低栄養培地で培養したコロニーの先端部を観察すると、アリの群れを思い起こさせるように細菌が隊列を組みながら移動する様子がみられる (図2C)。と同時に、集団から外れて、明らかに単独で動いているように思われるいくつかの細菌 (図2C, 黒矢印) も観察

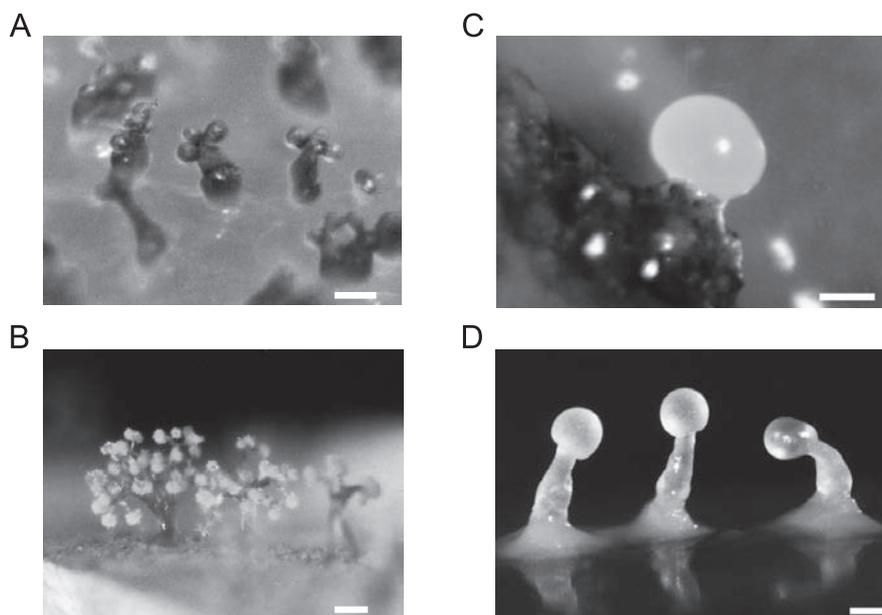


図1. 粘液細菌の子実体. (A) *Stigmatella aurantiaca*, (B) *Chondromyces* sp., (C) *Myxococcus fulvus*, (D) *Myxococcus stipitatus* (Bar = 100 μ m).

著者紹介 一般財団法人バイオインダストリー協会企画部 (部長) E-mail: fudoursk@jba.or.jp

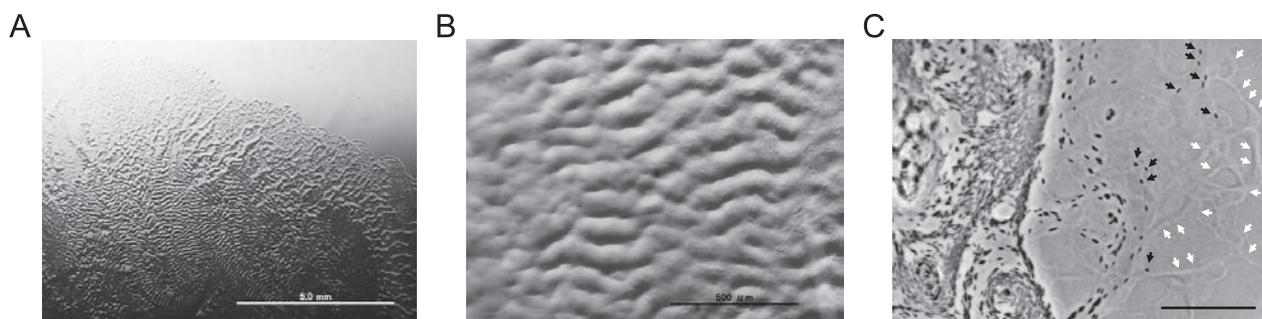


図2. *M. xanthus*のコロニー：(A, B) 実体顕微鏡写真(斜光照) 1%ペプトン寒天培地使用 (A, Bar = 5 mm ; B, Bar = 500 μm), (C) コロニー先端部の位相差顕微鏡写真 無機塩寒天培地使用 (Bar = 100 μm).

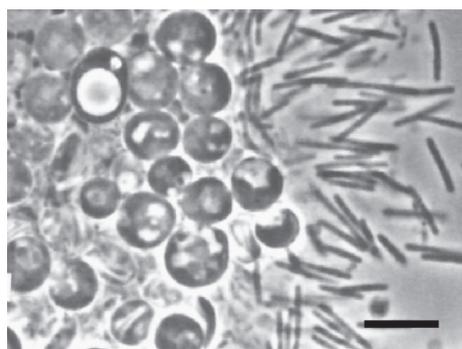


図3. *M. Xanthus* (小型桿状細胞) と酵母 *Rhodotorula glutinis* (大型球状細胞) の混合培養 (Bar = 5 μm).

される。この独立心(冒険心)の強い細菌の行動パターンを adventurous motility (A-motility) と呼び、前者の集団で動く social motility (S-motility) と区別している。この二つの運動の機能や機構の分子基盤が明らかにされつつあり、このあと紹介する採餌や子実体形成など粘液細菌特有の行動に大きく関与することが分かってきている。また子細に観察すると細菌が動いた跡に白い“足跡”ができていくのに気づく(図2C, 白矢印)。これは多糖などからなる粘液物質 (slime) を大量に放出しながら動くためであり、このことから“粘液”細菌の名称が与えられた (myxo=ギリシャ語で粘質slimeの意)。

一般に細菌が動く目的は、餌・栄養素を求めると考えられるが、粘液細菌の場合は、他の微生物菌体や植物遺体(セルロース)といった一般の細菌にとって利用しにくい固形の餌を好んで捕食する。この餌菌体を溶解し栄養を吸収して生育するが、そのために後述する溶菌酵素や抗菌物質を分泌することが知られている。この捕食を効率的に行うには上述した細胞の集団行動は都合が良い。図3に示した例では餌菌体(この場合は酵母細胞)の周りに粘液細菌が集まり接着しているように見えるが、このことで餌菌の近傍局所の酵素や抗菌物質の濃度を高く維持でき、効率的に溶菌反応を起こすことができると

考えられる。この際、同時に分泌する粘質物が酵素や抗菌物質を取り込んで、周囲に拡散するのを防いでいる。

ところで、粘液細菌のA-motility細胞は固体表面を、行きつ戻りつしながら餌となる微生物を求めて動き回りますが、餌に出会うと、後続の細胞群が行き先をこの餌場に向けて集まってくるように見える。どうやら先頭が餌と接触したという情報が後方の細胞集団に何らかの方法で伝達されているらしい。このような細胞間の情報伝達や上述のripplingのような制御された集団運動の仕組みは明らかにされてはいないが、細胞同士を結ぶ線毛 (pilus) のような構造物が関与していると考えられている。その他に細胞表層タンパクのシグナル分子も関与していると考えられている³⁾。また、このような統制の取れた集団で移動しつつ巧みに狩をすることから、粘液細菌のコロニーのことを Wolf pack (狼の群れ) と呼ぶことがある。

②戦うための武器としての酵素と抗菌物質

捕食活動の武器・道具立てとしては、まず溶菌酵素が重要である。粘液質とともに大量に分泌されるプロテアーゼ、ペプチダーゼなどのタンパク質分解酵素や、グルカナーゼなどの細胞壁(多糖)分解酵素が溶菌作用の主役を担っていると考えられる。その他にリパーゼ、ホスホリパーゼ、(ヘミ)セルラーゼ、アミダーゼなどの多数の分解系酵素を生産する。最近のゲノム解析の結果から、たとえばタンパク分解系(プロテアーゼ系)の酵素遺伝子は、*M. xanthus*で146個もあると推定されている。ひとつの細菌がこれほど多種のプロテアーゼを持つ例を筆者は知らない。ちなみにセルロース分解性の *Sorangium cellulosum* は70個と少ない⁴⁾。一方で、糖質代謝関連酵素遺伝子に関しては、*S. cellulosum* は504個もの遺伝子を持つのに対して、*M. xanthus* は270個と少ない。*M. xanthus* は溶菌性グループの菌種で菌体由来タンパクの分解物(すなわちアミノ酸)からおもにC源を得ているのに対して、*S. cellulosum* ではセルロースの分解

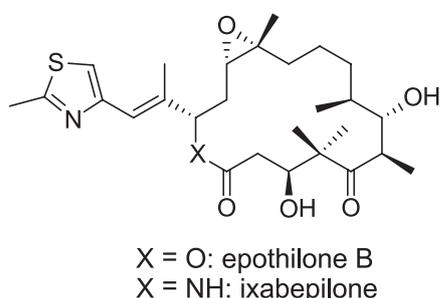


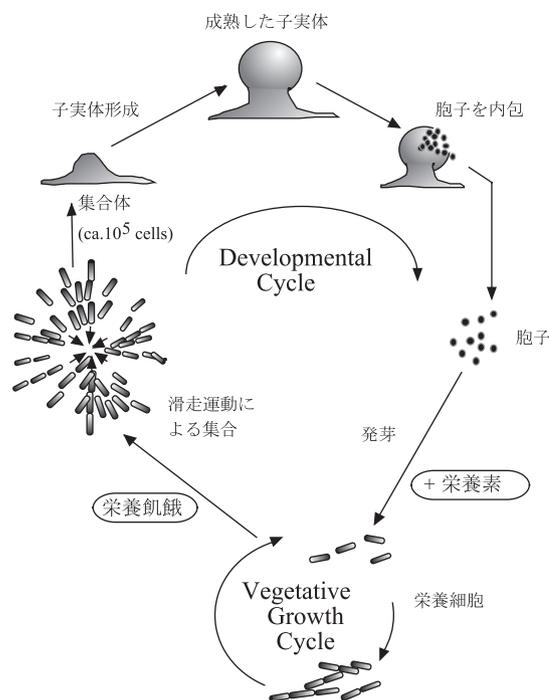
図4. 抗腫瘍化合物epothiloneとその誘導体ixabepiloneの構造

物やその他の糖質を主たる栄養とする。このように同じ粘液細菌でも餌の好みを反映した異なる代謝遺伝子構成を持つようである。

もう一つの武器である抗菌物質を含む二次代謝産物もまた多種多様である^{5,6)}。これまでに、100種以上の基本骨格と500以上の誘導体が発見されている。この数は報告されている微生物二次代謝産物全体の5%に達する。またその作用機構も糸状菌などへの呼吸阻害、細胞骨格形成阻害（微小管脱重合の阻害/過促進）などが特徴的であるがその他にもDNA結合、浸透圧調節、タンパク質合成阻害、DNA (RNA) ポリメラーゼ阻害、プロテアソーム阻害、鉄キレーターなど多様である。このように酵素や抗生物質を豊富に生産する能力は、粘液細菌が自然界で出会うさまざまな外敵微生物に拮抗し、捕食活動をしていくために、長い進化の過程で獲得してきたものであろう。

驚くべきことに上述した粘液細菌由来の化合物のほとんどが発見時点で新規化合物であった。このことは粘液細菌を二次代謝産物の探索ソースとして考えた場合、重要な意味を持つ。また生合成様式から見た場合ポリケチド、ペプチド（非リボゾーム性）、あるいはそれらのハイブリッド型と多彩であるのも魅力である。実用化されたものはまだ少ないがその一つ、エポチロン（epothilone）は図4に示すように環状ポリケチドと非リボゾームペプチド（側鎖のチアゾール部分）のハイブリッド型構造を持ち、チューブリン重合を就職する活性を持つ。その誘導体ixabepiloneが米国で2007年より新抗腫瘍剤として認可販売されている。

粘液細菌の二次代謝産物の探索ソースとしての可能性を遺伝子の面から確認するため、粘液細菌のI型ポリケチド生合成（PKS）遺伝子の多様性が調べられた⁷⁾。その結果、固有のPKS遺伝子数は平均9個程度持つことが明らかとなり、その数は抗生物質の生産者として実績のある放線菌や*Aspergillus*属糸状菌に匹敵していた。さらにその遺伝子配列は海洋性菌（後述）では、ほぼ100%新規配列であることが明らかになり、抗生物質の生産者

図5. 粘液細菌 (*M. xanthus*) のライフサイクル (模式図)

としての高い潜在能力を持っていると考えている。

③子実体：子孫の繁栄のためのしくみ

粘液細菌のもう一つの特徴は子実体形成を伴う複雑な生活環を持つことである（図5に*M. xanthus*の生活環を模式的に示す）。餌（栄養）が豊富であれば通常の二分裂により増殖する。餌が枯渇すると、細胞同士が凝集を始め、塊を作り、ついで子実体と呼ばれる細胞と粘質物からなる精緻な多細胞的な構造体へと分化する（図5）。子実体には、乾燥耐性を持つ孢子細胞が多数（数千～数万個）包含されており、細胞を休眠状態に保つことで乾燥や高温下で長期間生きながらえることができる。菌株は一度孢子にしておけば常温で数10年保存できる。孢子は栄養状態が回復すれば発芽し再び栄養増殖を行う。また、子実体内に多数の孢子細胞を含むことにより、発芽後の増殖を始める際に、細胞密度を高くすることができ、①で述べたことと同じ理由でその後の捕食活動を有利に進められると考えられる。

子実体の形態は単純な球状（*Myxococcus*属など）、嚢胞状から、珊瑚状、柄（stalk）をもった樹状のものまでさまざまそのサイズは20～500 μm。多くは黄、ピンク、橙、赤、紫、茶、暗緑、黒など多彩な色調を示す。これら子実体の形態的特徴は、研究者の関心を集めてきたと同時に、本菌群の重要な分類の指標として利用されてきた。

先に触れた粘菌と粘液細菌の二つの生物は単に子実体の形態的な類似性だけでなく、同じ土壌環境中で微生物を捕食して栄養とするという行動様式においても類似している。微生物における収斂進化の一例といえよう。

④コレクターの悩み：分離・培養について

ここまで粘液細菌の特徴（ユニークさ）について述べてきたが、実験材料として大きな問題がある。それは分離、培養が難しく時間がかかることである。粘液細菌は、一部の例外を除いて単一細胞だけでは生育が困難である。そのため通常の単コロニー分離法が利用できないので、自然サンプル上の子実体から胞子を直接分離する。また子実体を培地上で作らない株も多いが、その場合は餌細菌を塗布した培地上にスワームを形成させ、その先端部から分離する方法を用いる（カビの分離法に似る）²⁾。粘液細菌は周りの粘質物に他の細菌などを抱えていることが多く、この狭雑菌を取り除く純化作業に手間と時間がかかる。これらは実体顕微鏡観察下、細い針を扱って行う根気の必要な作業であるが、生育が遅い菌の場合は、この純化作業に半年以上要することがある。さらにこのように苦勞して取得した株を実験に用いるためにフラスコなどで大量に培養しようとしても、生育が遅いために雑菌に汚染される危険性が高い。また培養液中で、菌が凝集し塊になってよく増えなかったりする場合が多い。このように粘液細菌は扱いにくい手のかかる生物ではあるが、この難敵を飼い慣らして正確な実験データを出すことが粘液細菌研究者の腕の見せ所である。

さて、分離試料は、餌となる微生物・バイオマスが存在するあらゆる自然サンプルが対象となる。通常は土壌や植物遺体などを野外で採集してラボに持ち帰り分離に供する。経験上、耳かき一杯の土壌から2～6種程度の異なる種類のコロニーが出現する。従来、粘液細菌は典型的な陸棲生物とされていたが、近年、我々は海岸試料から海洋環境に適応した、すなわち生育に食塩が必要な菌株（*Haliangium*属など）を多数分離した^{8,9)}。その後、他の研究者の研究により、深海を含む海洋環境に適応した数多くの粘液細菌と思われる系統群（そのほとんどが未知で未培養）が存在することが明らかにされている。また粘液細菌は絶対好気性菌と考えられていたが、米国の研究者が数年前に土壌深部より嫌気性の新属 *Anaeromyxobacter* を報告している¹⁰⁾。粘液細菌はすべて中温性菌と考えられてきたが、我々は温泉から高温性菌の報告も行っている¹¹⁾。このように粘液細菌は従来考えられていたよりもはるかに多様な生態群を持つことが明らかにされつつあり、旧来の教科書における粘液細菌の記述は大きく書き換えられることになった。

最後に

粘液細菌の子実体は古くは18世紀初頭からその存在が知られていた。ただし、R. Thaxter (1892年)によって初めてその正体が細菌であると報告されるまで、小型のキノコの仲間と考えられていたようである。20世紀半ばに培養株（*M. xanthus* FB株）が確立されてからは、細胞運動や形態形成などのモデル生物として用いられ欧米で活発に研究が進められてきた。また1977年に最初の粘液細菌由来抗真菌物質（ambruticin）が発見されて以来、抗生物質探索の対象生物として広くスクリーニング研究がなされてきた。毎年、国際的な専門の研究会が行われるなど世界中で研究活動が行われている。翻って日本では研究者は少なく寂しい限りである。粘液細菌のゲノムサイズは9.4 Mb～13 Mbと原核生物では放線菌と並んで最大クラスである。この遺伝情報量の多さが、そのユニークな性質の源泉である。今回紹介したこと以外にも、細胞“内”情報伝達系の分子機構、粘液細菌の多様性とゲノム進化、細菌集団における社会的役割（寄生と協調）、藻類と共生する菌など、研究ネタも豊富である^{12,13)}。読者の皆さんがこの“美系&肉食系”細菌に興味を持っていただき一人でも多くの研究仲間が増えてくれれば筆者として望外の喜びである。

なお、本菌の運動や形態形成の様子が撮影されたビデオがYouTubeで見ることができる。百聞は一見に如かず、是非ご覧いただきたい^{14,15)}。

文 献

- 1) Reichenbach, H.: Biology of the myxobacteria ecology and taxonomy, In "Myxobacteria II", eds. Dworkin, M. and Kaiser, D., American Society for Microbiology, p. 13 (1993).
- 2) Reichenbach, H. and Dworkin, M.: The myxobacteria, In "The Prokaryotes, 2nd", eds. A. Balows *et al.*, Springer-Verlag, p.3416 (1992).
- 3) Nan, B. and Zusman, D. R., *Annu. Rev. Genet.*, **45**, 21 (2011).
- 4) Susanne, S. *et al.*: *Nature Biotechnol.*, **25**, 1281 (2007).
- 5) Gerth, K. *et al.*: *J. Biotechnol.*, **106**, 233 (2003).
- 6) 小鹿 一, 不藤亮介: *ファルマシア*, **45**, 899 (2009).
- 7) Komaki, H. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 5571 (2008).
- 8) Iizuka, T. *et al.*: *FEMS Microbiol. Lett.*, **169**, 317 (1998).
- 9) Fudou, R. *et al.*: *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **48**, 109 (2002).
- 10) Sanford, R. A. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 893 (2002).
- 11) Iizuka, T. *et al.*: *Microbes Environ.*, **21**, 189 (2006).
- 12) Fiegna, F. *et al.*: *Nature*, **441**, 310 (2006).
- 13) Jacobi, C. A. *et al.*: *Int. J. Syst. Bacteriol.*, **46**, 119 (1996).
- 14) <http://www.youtube.com/watch?v=ZHGEi2JzXso>
- 15) <http://www.youtube.com/watch?v=tstc6doiNCU>