

カイメン（海綿）に共生する製薬工場

藤田 雅紀

干潮時の潮だまりを覗くと普段目にする機会の少ない、実に多様な生き物を観察できる。棘のあるウニ、硬い殻を持つ貝、素早く逃げるカニ、触手を伸ばすイソギンチャク。もう少しよく見ると、岩になにやらへばりついている。カラフルで柔らかく不規則な形をした、得体の知れない動かない生き物たち。今回の主役、カイメン（海綿動物）である。

目立つのに逃げることも身を守ることもできない彼らが、多細胞生物の歴史の最初期から現在まで繁栄を続ける理由は、その保有する多様な有毒物質によると考えられる。カイメンは医薬品候補ともなる生理活性天然物（有毒物質）の探索源として大きな地位を占めており、これまでに10,000を超える化合物がカイメンから単離されている¹⁾。しかしながら、カイメン由来生理活性物質の多くは微量成分であり、また、カイメンの採集や養殖も困難なことから、その有効利用が進まないのが現状である。

ところで、カイメンはその体積の40%を共生細菌が占めることもあり、その細菌叢も非常に多様性に富んでいることが知られている。また、カイメン由来の活性物質は、その共生細菌画分に局在していることから、実際には共生細菌が生産していると指摘されてきた²⁾。しかし、カイメン共生細菌の多くは実験室環境で培養困難であり、発酵法による化合物供給はおろか、真の生産者であることの直接的な証拠を得ることもできていなかった。

そのような中、培養に依存せず、当該環境中に存在するすべてのDNAを取得し解析するメタゲノム法を利用することで、*Theonella*属カイメンの共生細菌から抗腫瘍物質 onnamide 類の生合成遺伝子が同定され、その生産起源が細菌であることがDNAレベルで明らかにされた³⁾。*Theonella*属カイメンは、際立った二次代謝の多様性で知られており、これまでに300を超える化合物が *Theonella*属カイメンから報告されている¹⁾。また膨大な共生細菌が存在するが、この時点ではいずれの細菌が onnamide 類を生産するか特定はできていなかった。

その後、細菌を単一細胞レベルで分取しDNAを解析するシングルセルゲノミクスにより、カイメン *Theonella swinhoei* から回収された未培養菌である *Entotheonella* 属細菌のゲノムに onnamide 類の生合成遺伝子が確認され、ついにカイメン由来の生理活性物質の真の生産者の特定が達成された⁴⁾。それにとどまらず、カイメン *T. swinhoei* から得られる主だった生理活性物質のほとんど

を *Entotheonella* 属細菌が生産していることが明らかになり、この細菌こそが *Theonella* 属カイメンの化合物生産工場であると判明したのである⁴⁾。*Entotheonella* 属細菌は蛍光を示す、特徴的なフィラメント状の細菌であり、以前から *Theonella* 属カイメンへの共生が知られていた²⁾。その16S rRNA 遺伝子の配列は既知の細菌との相同性が最大で82%と低く、Nitrospinae 門に近縁関係がある暫定的な系統、Tectomicrobia 門に属するとされた。*Entotheonella* 属細菌のゲノムは約9 Mbと原核生物としては最大級であり、また未知の化合物を含め、30近い二次代謝産物の生合成遺伝子クラスターを持つなど、その生合成能の高さは生物工学的に重要な放線菌に匹敵するものであった⁴⁾。ほぼ同時期に、強力な細胞毒性物質 calyculin 類の生合成遺伝子も、カイメン *Discodermia calyx* に共生する *Entotheonella* 属細菌から見つかり、*Theonella* 属だけでなく、この細菌が広くカイメン動物に分布し主要な生理活性物質の生産に関与することが明らかにされた⁵⁾。

これまで、多くの有望な生理活性物質が見いだされながら、その供給の問題から有効利用が進まなかったカイメン由来の天然物において、その真の生産者である *Entotheonella* 属細菌の発見のインパクトは大きい。今後、その生合成遺伝子の利用および培養可能化の検討が進むと期待される。

一方、カイメンには *Entotheonella* 属細菌を含まないものも多く、すべての海洋天然物の起源が単一の細菌では説明がつかないのも事実である。また、その他の膨大な共生細菌はいったい何をしているのか？カイメンはどうやって *Entotheonella* 属を維持・継代しているのか？カイメンに並ぶ海洋天然物の探索源である軟サンゴ（刺胞動物）やホヤ（脊索動物）にも、このようなマルチな能力を持った共生菌がいるのか？今後も海洋天然物の真の生産者に関する疑問は当分尽きそうにない。

- 1) Marinlit (有料データベース): <http://pubs.rsc.org/marinlit/> (2018/7/5).
- 2) Bewley, C. A. and Faulkner, D. J.: *Angew. Chem. Intl. Ed.*, **37**, 2162 (1998).
- 3) Piel, J. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 16222 (2004).
- 4) Wilson, M. C. et al.: *Nature*, **506**, 58 (2014).
- 5) Wakimoto, T. et al.: *Nat. Chem. Biol.*, **10**, 648 (2014).