



環境微生物の増殖メカニズム

青井 議輝

自然環境中に存在する微生物のほとんどが培養できないことは広く知られている。しかし、微生物を研究対象とする人なら、“そういった微生物をまとめて培養化させる手法は開発可能か?”, “培養できない現象をなんらかの統一的な理論で説明可能か?” と考えたことが一度はあるのではないだろうか。この微生物学における実に大きな命題に真っ向から勝負を挑むには、二つの異なるアプローチを同時に進めることが有効かもしれない。すなわち、1) 今までにないタイプの新規培養手法の開発を出発点とするアプローチ (トップダウン的) と、2) モデル微生物を用いた増殖化メカニズムの探究を出発点とするアプローチ (ボトムアップ的) である。

環境中では常に多種多様な微生物が異種・同種間の相互作用を介して存在していると推察され、それが少なからず微生物の増殖に影響を与えていることは想像に難くない。Epstein は、多くの環境微生物において、確率的にたまたま増殖を開始した細胞が増殖誘導因子を産出し休眠状態にある他の微生物細胞 (同種または異種) を覚醒させるという現象が増殖をコントロールしているというモデルを提唱している¹⁾。

その相互作用を高く保持しながらの分離培養に有効なのは、微生物が通過できない孔径の膜を用いて培養器そのものを実環境に投入することで、実際に微生物が生育する環境中で分離培養を行う *in situ* 培養である²⁾。これまでに多くのバリエーションが開発され、どれも従来法より *culturability* (摂取した全菌体数のうち、得られた純菌サンプルの割合) が高いこと、新規性の高い微生物が得られる割合の高いことが、幅広いサンプルで実証されている^{3,4)}。

では具体的に、どのような相互作用が未培養微生物の増殖をコントロールしている可能性があるのか。D'Onofrio らは、あるヘルパー微生物が産出するシデロフォアが他の微生物 (異種) の増殖因子として働くこと、また多様なシデロフォアが他のさまざまな微生物種やそれらの組み合わせにも同様の働きを有していることを報告している⁵⁾。ただし、シデロフォア、またはそれによって獲得された金属イオンが微生物を休眠状態から脱却させるトリガーとして働くのか、あるいは栄養素として微生物の増殖を促すのかについては明らかにされていない。

一方、環境微生物を対象とした解析には制約が多いため、モデル微生物を用いた検討も重要である。Shah らは *Bacillus subtilis* の培養上清に含まれる細胞壁由来のペプチドグリカン断片 (ムロペプチド) が自身の休眠状態の胞子を発芽させる直接的な誘導因子であること、そしてムロペプチドは真核生物様セリン/トレオニン膜タンパク質キナーゼ (PrkC) を介して発芽誘導のシグナルを伝達していることを報告している⁶⁾。他方、高GCグラム陽性細菌において休眠状態の細胞を増殖可能な状態に誘導する機能を持つタンパク質 Rpf はペプチドグリカンの分解活性を有していることが判明している⁷⁾。したがって上記二つの知見を統合すると、Rpf はペプチドグリカンの分解を通じ、直接の誘導因子であるムロペプチドの産出を促す役割を担っているといえる。rpf 様遺伝子は幅広い細菌種で見いだされていることから、ペプチドグリカン断片に応答する覚醒メカニズムは環境中の微生物に普遍的な現象である可能性があり、もしそうであるならば、難培養性微生物の培養化に対する新しい戦略も見えてくるという意義深い示唆である。

このように、新規手法 (*in situ* 培養) で起きているのではないかと想定される現象を、一部切り取ったかたちでモデル系にて再現することは可能であり、両方のアプローチ (トップダウンとボトムアップ) を同時に比較しながら進めることで、環境微生物の増殖に関わる「真相」へさらに近づくのではないかと考えられる。また、環境微生物の増殖メカニズムを明らかにすることは、未培養微生物へ効率的にアクセスすることにつながるため、学術的・産業的に大きなインパクトをもたらすことは疑いの余地がない。また、細菌感染症における新しい概念の登場を意味し、新規な治療・予防法の開発にもつながることも予測でき、今後の発展がおおいに期待される。

- 1) Epstein, S. S.: *Nature*, **457**, 1083 (2009).
- 2) Kaerberlein, T. *et al.*: *Science*, **296**, 1127 (2002).
- 3) Aoi, Y. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 2445 (2009).
- 4) Nichols, D. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 2445 (2010).
- 5) D'Onofrio, A. *et al.*: *Chem. Biol.*, **17**, 254 (2010).
- 6) Shah, I. M. *et al.*: *Cell*, **135**, 486 (2008).
- 7) Mukamolova, G. V. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **59**, 84 (2006).