

## クオラムセンシング研究の最前線 —孤立したシグナル受容体の役割を考える—

老沼 研一

自然界において、生物は日夜熾烈な生存競争を繰り返しながら生きている。それぞれの生物は競争力を高めるためのあらゆる方法を実践しているが、同種の仲間と会話し、集団行動を取ることは、最も効果的な戦略の一つと言えよう。仲間との会話は、声帯を持った動物だけが行う特殊技能ではない。アリやハチなどの昆虫はもちろん、たった一個の細胞から成る細菌さえも、クオラムセンシング (QS) と名付けられた細胞密度検知機構を介して、周囲の仲間と集団行動を取ることが知られている<sup>1)</sup>。

細菌の言語は、彼らが産生し定常的に細胞外に放出している低分子化合物である。化合物の濃度と細胞密度には相関があり、細菌は化合物濃度を検知することにより、仲間の密度を間接的に察知し、行動パターンを変える。細菌がQSシグナルとして使用する化学物質としてさまざまなものが発見されているが、最も研究が進んでいるのは、多くのグラム陰性細菌が使用するアシルホモセリンラクトン (AHL) である。AHLにはアシル基側鎖の長さや飽和度、置換基の有無などの点で異なる様々な種類が存在するが、AHL合成酵素と受容体 (転写調節因子) はある種類のAHLを特異的に合成し、またはそれに結合して応答する。これら合成酵素と受容体のタンパク質は通常、ゲノム上の隣接した位置にコードされているが、このような構成は、常にセットでなければ機能を果たせない遺伝子のペアとしては理に適っていると言える。ところが近年、細菌のゲノム中には、近傍に (あるいはゲノム中のどこにも) ペアを成すAHL合成酵素遺伝子を持たないAHL受容体のホモログ遺伝子がかんりの頻度で存在することが明らかとなった<sup>2)</sup>。このようなAHL受容体はオーファン (orphan) あるいはソロ (solo) と呼ばれ、その存在意義については様々な議論が展開されている<sup>3)</sup>。

オーファンを保持する細菌としては、様々な動植物に感染症を引き起こす緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) が有名である。本菌は、LasI, LasR, およびRhlI, RhlRという2つのAHL合成酵素・受容体のペアに加え、QscRと名付けられたオーファンを保持している。本タンパク質の機能については未解明の部分も多いが、LasIが合成したAHLに反応し、LasIの発現レベルを低く抑えることでQSのスイッチが入る時期を遅らせることが、主要な役割の一つと考えられている<sup>3)</sup>。このような例では、オーファンの存在意義は、QSによる行動パターンの制御をより細分化したり、厳密なものにしたりできるという点に見出すことができる。しかしながら、ゲノム上にオーファン受容体遺伝子を持つがAHL合成酵素遺伝子を全く持たない細菌も相当数存在する<sup>2)</sup>。このような場合、オーファンの役割としてはどのようなものが考えられるだろうか？

もしかしたら、一部のオーファンはAHL以外のシグナル化合物を結合する受容体として機能するのかも知れ

ない。一般的なAHL受容体と全長に渡って有意な相同性を示すにもかかわらず、AHL以外の化合物を生理的なリガンドとして結合するタンパク質の例は、植物病原菌において既に知られている<sup>3)</sup>。*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* と *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* はそれぞれOryR, XccRというオーファンを保持しており、それら受容体は菌のイネやキャベツに対する病原性に関わっている。これらのタンパク質は、AHLの結合に関わる重要なアミノ酸残基に変異を有しAHLを結合することができないが、植物が産生する何らかの成分で活性化されることが示されている。

オーファンの役割に関してもう一つ有力な説は、他の細菌が産生したAHLを感知するというものである。例えば、AHLを産生しないとされる大腸菌 (*Escherichia coli*) やサルモネラ (*Salmonella enterica*) はSdiAというオーファンを保持しているが、他の典型的なAHL受容体と比較すると顕著に広いシグナル特異性を示し、側鎖の長さが異なる様々なタイプのAHLを結合して、特定遺伝子の転写を促進あるいは抑制する<sup>4)</sup>。目下、研究者の目標は、自然界においてSdiAが機能を果たす場所や状況を特定するということにある。サルモネラを用いた実験では、これまでのところ、AHL産生菌 *Aeromonas hydrophila* が常在するカメの消化管や、同じくAHLを産生する病原性腸内細菌 *Yersinia enterocolitica* に感染させたマウスの消化管内でSdiAが動作したとの報告がなされているが<sup>4)</sup>、これらが本当にSdiAが機能を果たすべき自然な場所であるのかは、はっきりしていない。一方、最近の研究により、腸管出血性大腸菌がウシの消化管内に入り込み定着するには、SdiAが必要であることが示された<sup>5)</sup>。これは一部には、SdiAがウシの反芻胃で他の細菌が作り出すAHLを受容し、酸耐性に関わる遺伝子を活性化することによると考えられる。

最近の微生物間コミュニケーションに関する研究の進展は目覚ましいが、現段階では、我々は微生物が日夜繰り返しているであろうやり取りのほんの一部を垣間見たに過ぎない。ミクロな社会のありようを真に理解できる日はまだまだ遠そうである。

- 1) Miller, M. B. and Bassler, B. L.: *Annu. Rev. Microbiol.*, **55**, 165 (2001).
- 2) Case, R. J. *et al.*: *ISME J.*, **2**, 345 (2008).
- 3) Subramoni, S. and Venturi, V.: *Microbiology*, **155**, 1377 (2009).
- 4) Soares, J. A. and Ahmer, B. M. M.: *Curr. Opin. Microbiol.*, **14**, 188 (2011).
- 5) Hughes, D. T. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 9831 (2010).