

微生物も免疫力がつく

平田 章

毎年、特に夏から秋、秋から冬になる季節の変わり目に体調を崩す人が多く見られる。気温の変化に身体がついていけず、体温を調整している自律神経にストレスを与え、その結果、免疫力や抵抗力が低下し風邪をひきやすくなったり、疲れやすくなったりしてしまう。それなら、普段から免疫力をつけるために食生活に気を使ったり、適度な運動をしたりする。一昔前、保育園児の時にさせられた「乾布摩擦」を思い出す。寒い冬になぜこんなことをしているのかまったく理解できなかったが、昨今、この運動をしている園児をあまり見かけない。となると、あれは忍耐力を鍛えることに主眼が置かれていたのだろうかと疑ってしまう。一方、今になって痛い思いをして受けた予防接種にはすごく感謝している。なぜなら、もうほとんど感染の恐れはないし、感染しても軽度の症状で済むのである。いずれにしても、結局のところ、我々は自身の高度な免疫システムのおかげで感染症から護られ生き続けることができる。それに対して、細菌は毎度お馴染みのバクテリオファージに感染するとほぼ確実な死を迎える哀れな奴…と思いきや、なんと驚愕すべきことに、「獲得免疫システム」を持っていることが明らかになり、その研究が生物系産業の利益につながることもあって大流行である¹⁾。

乳酸菌 *Streptococcus thermophilus* はヨーグルトやチーズの製造に利用されるため、バクテリオファージによる感染は生産性の低下や品質のダメージにつながる。そこで、バクテリオファージに非感受性の *S. thermophilus* を効率的に育種すべく、既存の非感受性株を含む *S. thermophilus* 株の近縁種間の比較ゲノム解析を行ったところ、CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) と総称される反復配列領域に多くの違いが見つかった。CRISPRは、細菌ゲノム上の1か所、もしくは複数か所に局在し、通常はヌクレアーゼ複合体をコードする Cas (CRISPR associated) 遺伝子群の下流に存在している。また、約30~40 bp程度の同一の塩基配列 (リピート配列) の間に、同程度の長さの多様な塩基配列 (スパーサー配列) が挿入された繰り返し構造をとり、このスパーサー配列がバクテリオファージやプラスミドの外來性遺伝子と同一であった。さらに、野生株に比べてバクテリオファージ非感受性株にはスパーサー配列が多いCRISPRが見つかり、実験的にも野生株か

ら育種した非感受性株でCRISPRのスパーサー配列が増加することを、2007年、食品用酵素メーカーの当時 Danisco 社の Barrangou らが証明した²⁾。これらの発見から、仕組みは異なるものの微生物にもヒトと同様に「獲得免疫システム」を持つことが明らかになってきた。現在、全ゲノム配列の解読が終了した原核生物において、アーキアの90%、細菌の50%がCRISPRを保持している。なおCRISPRの存在は、その名称³⁾が提案される以前の1987年に、大阪大学の石野良純氏 (現九州大学教授) らにより初めて紹介されている。

CRISPRによる免疫力獲得機構は、Cas 遺伝子群を必要とする以下の三つのステップが中核をなす：1) 外來性遺伝子断片のCRISPRへの封入、2) CRISPRの転写とプロセッシングによる small RNA の産出、3) 外來性標的DNAまたはRNAの切断。Small RNAが相補的に結合し標的配列を除去する点において、CRISPRによる免疫力獲得機構は真核生物におけるRNA干渉 (RNAi) に類似している。CRISPRは、Cas 遺伝子群の種類と並び順の違いでI~III型に分類され、この分類に従って、現在のところ、三つのパターンに集約されている。CRISPRの詳細な免疫力獲得機構については、かなりの情報量のため割愛するが、ご興味のある方は、ぜひ総説を読まれることをお勧めする^{4,5)}。

最後に、近年、II型CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集技術が開発され、ハエ、線虫、植物、ゼブラフィッシュ、マウスにおいて利用可能である¹⁾。とりわけ、これまではマウスのES細胞を用いたターゲット遺伝子の欠損を含めて数年かかっていたノックアウトマウスの作製が、この技術を用いれば数か月で可能になる。この技術がヒトに応用できるかは、倫理的な面を含めて慎重に検討する必要はあるが、この現状が続けばおそらくCRISPR研究でノーベル生理学・医学賞受賞者が出ることになるだろう。このたびも、ヒトはまた微生物から多大な恩恵を受けている。

- 1) Pennisi, E.: *Science*, **341**, 833 (2013).
- 2) Barrangou, R. *et al.*: *Science*, **315**, 1709 (2007).
- 3) Jansen, R. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **43**, 1565 (2002).
- 4) Horvath, P. *et al.*: *Science*, **327**, 167 (2010).
- 5) 渡辺ら：化学と生物, **51**, 441 (2013).