

やられたらやりかえす —6型分泌装置を介した細菌同士の死闘—

杉本 真也

生物は地球上に誕生して以来、しばしば生育環境をとにもする別の生物との生存競争に晒され、ときに相手を攻撃することで自身に有利な環境を確保し、あるいは寄生・共生関係を保ちながら独自の生存戦略を進化させてきた。細菌の世界にも細菌同士の生存競争があり、相手の生育を妨げたり、攻撃したりする物質を産生することで、自分たちに有利な環境を作り出している。病原細菌の場合は、宿主に対して生理機能を攪乱させる分泌タンパク質（エフェクターと称す）などを分泌、あるいは注入することで病原性を発揮する。これらの分泌タンパク質は細菌内で合成され、何らかの分泌（透過）装置を介して菌体外へ運ばれる。これまでに2つの膜透過装置（Sec膜透過装置とTat膜透過装置）と7つの分泌装置（1型～7型分泌装置）がグラム陰性および陽性細菌において報告されている。なかでも3型分泌装置は腸管病原性大腸菌、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、赤痢菌などの毒素分泌と病原性に深く関わっており、もっとも解析が進んでいる。3型分泌装置は注射器のような構造であり、エフェクター分子を宿主細胞へ直接注入する機能を有している。細菌の運動に用いる鞭毛と相同性が高いため鞭毛が変化したものだと考えられている。同じような針状構造を持つ4型分泌装置についてもよく研究されており、接合線毛（性線毛）から進化した装置であると考えられている。4型分泌装置は胃癌発症の一因として知られるピロリ菌のCagAなどのエフェクター分子やDNA（遺伝子）のデリバリーという2つの役割を持ち、形質転換にも関与する。一方、6型分泌装置についても、2006年Pukatzkiらによって病原性の発揮に関与することが報告され¹⁾、近年の6型分泌装置研究ブームの火付け役となった。

Russellらは、体力や免疫力が低下した易感染宿主に日和見感染する緑膿菌が6型分泌装置を用いてエフェクターを注入し、生存競争相手の細菌を攻撃することを発見した²⁾。エフェクターは細胞壁溶解活性や脂質溶解活性を持つため、緑膿菌から攻撃された細菌は細胞壁や細胞膜が溶解されて死んでしまう。一方、緑膿菌自身はエフェクターに対する免疫タンパク質を保有しているため、エフェクターの攻撃から回避できるらしい。6型分泌装置によるエフェクターの分泌には、収縮性のあるバクテリオファージの尾鞘と構造的・機能的に類似した細胞内管状構造の働きが重要である。Baslerらは微速度蛍光顕微鏡を用いたライブセルイメージング

により、6型分泌装置の鞘構造が形成・収縮・消失そして再び形成する様子を繰り返し撮影することに成功した³⁾。さらに、低温電子断層撮影により、鞘構造は細菌の細胞内で長く伸びた状態か、収縮した状態のいずれかをとっている長い筒状構造として観察され、基盤構造によって内膜に結合していることが明らかとなった。鞘構造の脱会合は細胞質に存在するAAA⁺型（ATPases associated with diverse cellular activities）ファミリーに属す分子シャペロンClpVによって制御されている⁴⁾。

このように巧妙に制御された6型分泌装置であるが、その発動の引き金については不明であった。2013年Baslerらは、緑膿菌が他の細菌（コレラ菌やアシネトバクター）の6型分泌装置を介した攻撃を感知し、今度はその相手方を自身の6型分泌装置を使って攻撃し返すことを報告した⁵⁾。いわば、“やられたらやりかえす”戦略である。倍返しなのかそれ以上に仕返すのかは、相手方の攻撃の程度や自身の6型分泌装置の能力に依存するのであるが、どうやら他の菌の6型分泌装置による刺激は外膜と内膜に存在するセンサータンパク質群によって感知され、下流の制御タンパク質群にシグナルが伝達されることで6型分泌装置が発動するようである。このとき、細胞外被の物理的な構造変化（攪乱）が一連のシグナルの引き金となっているらしく、6型分泌装置と同様の効果をもたらす4型分泌装置の刺激もまた6型分泌装置の発動を促すことが報告された⁶⁾。つまり、他の細菌の4型分泌装置が介す遺伝子の伝達（攻撃）に対しても6型分泌装置が免疫として機能して相手方を殺す（仕返す）ことで、外来DNAの侵入を未然に防ぎ、自身の遺伝的恒常性を維持するのである。

6型分泌装置の研究は、傍から見ていてもエキサイティングである。研究グループ間の競争も激化しているようであり、研究者同士も“やられたらやりかえす”くらの気概を持って競い合っているに違いない……。今後も一大潮流となりつつある本研究分野の進展に期待したい。

- 1) Pukatzki, S. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1528 (2006).
- 2) Russell, A.: *Nature*, **475**, 343 (2011).
- 3) Basler, M. *et al.*: *Nature*, **483**, 182 (2012).
- 4) Bönemann, G. *et al.*: *EMBO J.*, **28**, 315 (2009).
- 5) Basler, M. *et al.*: *Cell*, **152**, 884 (2013).
- 6) Brian, T.: *Science*, **342**, 250 (2013).