

## 細菌のファージ防御機構

山本 達也

細菌は土壌や水圏、生体内などさまざまな環境に生息しているが、それらの環境には同時に細菌に感染するウイルスであるバクテリオファージ（以降、ファージ）が存在する。ファージは環境中で細菌の個体数の1~10倍程度存在しており、地球上では1秒間に $10^{25}$ 回ものファージ感染が起きていることが推定されている<sup>1)</sup>。そのため、細菌は環境中で常にファージの脅威にさらされている。環境中では1日で20%もの細菌がファージにより死滅し、放出された有機物質は周囲の生物の栄養となるため、ファージの宿主細菌への感染、溶菌は細菌群集の変動や物質循環に大きな役割を果たしている<sup>2)</sup>。また、ファージDNAの取込みは宿主の進化や多様性を生み出す原動力ともなっている。しかしながら、物質循環や自身の進化に重要とはいえ、自身が死ぬことになるファージ感染を、細菌は甘んじて受け入れるわけではなく、細菌はファージに対する防御機構を獲得している。

では、細菌はどのような防御機構でファージ感染に対抗しているのだろうか。よく知られている防御機構を簡単に示すと①「吸着させない」、②「DNAを細胞内に入れさせない」、③「細胞内に入ったDNAの切断」、④「自殺する」である<sup>3)</sup>。ファージ感染の最初のステップは宿主細胞への吸着であり続いて、細胞壁に穴を空け、ファージDNAの注入が起きる。この際、ファージの吸着に必要な宿主レセプターをマスクすることで吸着を抑え、DNAの細胞質への移行を阻害するタンパク質を発現することで細胞内へのDNAの進入を防ぐ。これらの機構は特定の宿主とファージ間においての話になる。一方、「細胞内に入ったDNAの切断」は多くの細菌に存在している。その代表例が制限修飾系であり、90%の細菌に保存されている。これは修飾酵素による宿主DNAのメチル化により、自己非自己の認識を可能とし、制限酵素によるメチル化されていない非自己DNA（ファージDNA）の切断によりファージ増殖を防いでいる。また、CRISPR/Cas系は40%の細菌で保存されているDNA切断によるファージ防御機構である。CRISPR/Cas系ではファージに感染すると細胞内に進入したファージDNA中の30塩基ほどが切り出され、宿主ゲノム中のCRISPR領域に挿入される。CRISPR領域から転写されたRNAはCasタンパク質と複合体を形成、そのRNAがガイドとして働き、同じ配列を持つファージDNAにCasタンパク質を導き切断する。そのため、CRISPR/Cas系は細菌における獲得免疫機構であると

いえる。また、最近10%の細菌に存在しているBREX (bacteriophage exclusion) という新しいファージ防御機構がセレウス菌から見つかった<sup>4)</sup>。詳細な分子機構は不明であるが、制限修飾系のようにDNAのメチル化によって自己非自己の認識をしているようである。しかし、BREXではDNA切断は起こらず、DNAの複製が阻害されている。最後に、「自殺する」ファージ防御機構であるが、これはファージが細胞内で増殖する前に、toxin-antitoxin系などを用いて自ら死を選ぶ防御機構である。これまで述べてきた防御機構はファージに感染した自身を守る防御系であったが、この防御機構は自身を犠牲にすることでファージの拡散を防ぎ、集団を守る利他的な防御機構であり不稔感染と呼ばれている。キナーゼやリボヌクレアーゼなど機能が異なる遺伝子が不稔感染には関与しているが、これらがどのように不稔感染を引き起こしているか未だ不明なものも多い。

このように多様なファージ防御機構が存在しており、複数のファージ防御機構を持っていることも珍しくはない。そのため、細菌はさまざまな防御機構を組み合わせることで、ファージの脅威に立ち向かっていると考えられ、不稔感染のような利他的な防御機構を含めた包括的なファージ防御機構の解析が今後の課題である。

細菌のファージ防御機構の解析は生態系や進化にも関わる学術的に重要な研究であるが、同時に、産業、医学上においても重要である。現在、発酵食品や酵素など細菌を利用した産業は非常に多い。この際、問題となるのが、生産ラインに入り混むファージである。ひとたび、ファージ感染が発生すれば、細菌が死滅し、生産に打撃を与える。上記のファージ防御機構を上手く利用できれば、ファージ感染によるリスクを低減させることが可能であろう。また、ファージが特定の宿主のみに感染することを利用して、ファージを抗生物質に代わる治療薬として用いるファージセラピーも実用化されてきている。ファージセラピーにおいてもファージ防御機構の知見を基に開発することで、より治療効果の高いファージ開発が期待される。

- 1) Lima-Mendez, G. *et al.*: *Virology*, **365**, 241 (2007).
- 2) Thomas, C. M.: *Nat. Rev. Microbiol.*, **3**, 801 (2005).
- 3) Labrie, S. J. *et al.*: *Nat. Rev. Microbiol.*, **8**, 317 (2010).
- 4) Goldfarb, T. *et al.*: *EMBO J.*, **34**, 169 (2015).