

## 「プラスミドパラドックス」～プラスミドはなぜ「生き残って」いる？～

新谷 政己

本誌を読まれる多くの方は、よくご存じと思うが、プラスミドは、微生物の生存に必須な染色体とは物理的に別個に存在する、環状または直鎖状の自律複製可能な複製単位（レプリコン）である。プラスミド上に、薬剤耐性遺伝子群や病原性遺伝子群、物質代謝遺伝子群など（宿主の生存に必須ではないためアクセサリ遺伝子群とよぶ）が含まれる場合、それを受け取る微生物は、新たな能力を獲得する。プラスミドは、その性質から生物工学の必須ツールとして利用されるとともに、深刻な院内感染を引き起こす多剤耐性菌の出現と蔓延の一端を担う遺伝因子でもあり、人類と密接に関わってきた。本稿では、プラスミドの生存戦略にまつわるパラドックスと、その解明に向けた近年の報告について触れたい。

ある環境における微生物の生存しやすさ（適応度）を fitness とすれば、プラスミドの宿主の fitness は、プラスミドを持たない場合と比べ、多くの環境下では低下する。これは宿主の生存に必須な遺伝子を含む染色体とは別に、数千から数十万塩基対のプラスミドDNAを複製・維持しなければならないからだ。もちろん、特定の選択圧のある環境（抗生物質耐性遺伝子を含むプラスミドを持つ宿主の場合なら抗生物質を含む培地上）では、宿主の fitness は増大する。しかし、その特定環境下であっても、耐性遺伝子のみを染色体上に持つ菌株の方が、プラスミド全体を持つ菌株よりも fitness は高くなる。つまり宿主にとっては、必要な遺伝子（群）を染色体に取り込んでしまえば、プラスミドの残りの部分は不要なはずであり、長い微生物の進化の過程でプラスミドが淘汰され消滅してしまっても不思議はない。それにもかかわらず、アクセサリ遺伝子群を持たないプラスミドも含め、数多くのプラスミドが次々に見いだされてきている。なぜ今もプラスミドが存在しているのか明確に説明することは未だに難しい。これを「プラスミドパラドックス」とよぶ。

近年、このパラドックスの解明を目指した研究がなされている。プラスミドを持つ宿主を、選択圧のない培地で培養し、培養液の一部を新たな培地に移して再度培養することを繰り返す（継代培養する）と、元の宿主に比べて、その fitness が向上した変異株を得ることができる。このような変異は、元の菌株の fitness を必ずしも増大させず、プラスミドをもつことで「やむを得ず」生じたと考えられることから、compensated mutation（代償的

変異）とよばれる（ただし、その変異によって宿主の fitness が向上する分子機構はほとんどわかっていない）。Harrisonらは大型のプラスミド（400 kb超）を保持する *Pseudomonas fluorescens* から、宿主の fitness が向上した変異株を取得した<sup>1)</sup>。その代償的変異は、染色体上の複数の遺伝子発現を制御する GacA/GacC システムをコードする遺伝子に生じ、その結果、プラスミド・染色体上双方の遺伝子の発現量が減少し、宿主の fitness の低下を抑えていることが判明した。また、San Millanらは、宿主（*P. aeruginosa*）の fitness を低下させる小型のプラスミドの宿主の継代培養をしたところ、元の宿主よりも fitness が向上した変異株を取得し、その代償的変異が、染色体上の helicase と kinase をコードすると推測される遺伝子内に生じたことを見いだした<sup>2)</sup>。これらの変異株では、プラスミドを持たない菌株と比べて、染色体上の遺伝子の転写変動がほぼなく、プラスミド上の複製開始を担う RepA の遺伝子の転写量が顕著に減少していた。Yanoらは多くのグラム陰性菌内で複製されるプラスミド pBP136 を安定に維持できない *Shewanella oneidensis* を宿主として継代培養を続けたところ、プラスミド上に存在する、自身の複製開始タンパク質 TrfA1 の遺伝子に変異が入り、プラスミドが安定に維持されるようになることを示した<sup>3)</sup>。さらに変異型の TrfA1 は、DNA複製に寄与する宿主由来の helicase（DnaB）との相互作用が、野生型の TrfA1 よりも弱いことを見だし、プラスミドと染色体の複製機構が、fitness の変化に影響していることを示した。続く報告で Stalderらは、本宿主が pBP136 由来のミニレプリコンを安定に維持するために、TrfA1 上の代償的変異を含め、三つのパターンで進化・適応すると報告した<sup>4)</sup>。

以上のことは、少なくとも複数のプラスミドの宿主は、たとえ選択圧がなくとも、染色体・プラスミドの遺伝子に代償的変異を生じさせ、プラスミドを「生き残らせる」よう進化することを示唆している。しかし、その理由や実態の多くはまだ不明である。プラスミドの存在に意味があるのかなのか、今後の研究成果が期待される。

- 1) Harrison, E. *et al.*: *Curr. Biol.*, **25**, 2034 (2015).
- 2) San Millan, A. *et al.*: *Nat. Commun.*, **6**, 6845 (2015).
- 3) Yano, H. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **101**, 743 (2016).
- 4) Stalder, T. *et al.*: *Sci. Rep.*, **7**, 4853 (2017).