

微生物における共存と二次代謝生産

手島 愛子¹・荒川 賢治^{2*}

生物自身が生きていくために必要なタンパク質や糖、脂質などを生成する代謝を一次代謝といい、アミノ酸やアセチルCoAなど一次代謝における中間代謝物を材料に、生命現象に直接関与しない物質を生合成する代謝を二次代謝という。我々が病院で処方される抗生物質の多くは、カビや放線菌などの微生物に由来する二次代謝産物である。

放線菌は土壌など自然界に広く分布する微生物で、多種多様な二次代謝産物を生産することで知られている。既知の微生物由来生理活性物質の約7割が放線菌由来であり、結核の特効薬であるストレプトマイシン、免疫抑制剤のFK506、10億人もの人々を寄生虫病から救ったエバメクチンなど、人類の健康長寿に貢献してきたものも多い。これらは単一菌株を純粋培養した際にその代謝物として単離同定されたものであるが、放線菌が生産する二次代謝産物全体から見れば、ほんの一部に過ぎない。実際、純粋培養において発現する二次代謝遺伝子の数は全体の約2割であり、残り8割の遺伝子はまだ「眠っている状態」である。放線菌が本来持つ“能力”をもっと引き出すにはどうすれば良いのだろうか？現在の微生物学では純粋培養が基本となっているが、自然界では多様な微生物種が“共存”している。ここから、複数微生物の共培養によりその生存環境を自然界に近づけることで、放線菌の持つ潜在能力を引き出せるのではないかと考えられた。

Imaiらは、*Streptomyces coelicolor* A3(2)において*Saccharopolyspora erythraea*との共培養により二次代謝産物（アクチノロージン）の生産量が顕著に増加することを明らかにした¹⁾。これは、*S. erythraea*が生産する微量の抗生物質リノコマイシンが、*S. coelicolor* A3(2)の生育や二次代謝を促進・誘導したためである。「微生物は自身の身を守るために抗生物質を生産する」という概念はイメージしやすく、自然に感じられる。しかしながら、高濃度の抗生物質は他の微生物に対して攻撃的に働く一方で、低濃度であればむしろポジティブに働くという現象は、クロラムフェニコールなど翻訳系を標的とした抗生物質でも報告されている²⁾。私たちのイメージから考えると不思議な気もするが、“共存”を基本とする微生物なら、普通の現象なのかもしれない。

さらに尾仲らの研究グループは、二種類の色素性抗生物質、アクチノロージン（青色）とウンデシルプロディ

ギオシン（赤色）を生産する*Streptomyces lividans*を被験菌とし、共培養によりその色素生産を誘導する微生物種を探索した。どちらの抗生物質も純粋培養では生産されないが、*Tsukamurella pulmonis*をはじめとする細胞表面層にミコール酸を持つ複数の微生物種との共培養で、赤色色素の生産が確認された。さらに、他種放線菌を*T. pulmonis*と共培養したところ、供試株の9割で代謝プロファイルの変化が確認され、純粋培養では生産されない抗生物質の生産が誘導されていた³⁾。この二次代謝活性化には、ミコール酸含有細菌および放線菌間における物理的接触が必要であると示唆されており⁴⁾、先述の低濃度抗生物質とは異なる機序を介した活性化である。

また放線菌は、低分子量のシグナル分子を介した二次代謝制御系を有している。培養初期では、二次代謝遺伝子群の発現に必須な転写因子をコードする遺伝子のプロモーター領域に、上記シグナル分子に対する受容体タンパク質が結合しており、その転写が抑制されている。培養中期以降、十分な量のシグナル分子が生合成されると、このシグナル分子と特異的に結合した受容体タンパク質はプロモーター領域から解離する。これにより、転写因子の発現が開始され、最終的に二次代謝が活性化される。放線菌の遺伝子解析を進めると、興味深いことに1菌株あたり複数個の受容体ホモログを持つことが明らかとなった。このことから、放線菌はこれら受容体タンパク質を介し他種放線菌由来のシグナル分子も認識しており、土壌中のような多数の微生物種が共存する環境では、互いに二次代謝を活性化していることが示唆された。

このように、異なる微生物種の共培養により、その生存環境をより自然界に近づけたとき、我々の予想を超えた機構を介して潜在能力の活性化が行われていることが明らかとなった。したがって、これら微生物は自然界において“共存”しながら生存できるよう進化してきたものと考えられる。本稿ではその一例を紹介したが、今後のさらなる解析で、微生物たちのより洗練された“共存”関係が解明されるものと期待される。

- 1) Imai, Y. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **81**, 3869 (2015).
- 2) Romero, D. *et al.*: *Chem. Rev.*, **111**, 5492 (2011).
- 3) Onaka, H. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **77**, 200 (2011).
- 4) 尾仲宏康：化学と生物, **52**, 685 (2014).