細菌の「言葉」に耳を傾ける

細菌は感染症をはじめ、悪い面が大きく取り上げられがちですが、その一方で、地球環境や私たちの健康を守っています。そんな細菌の「生き様」について分かってきたのは、ここ最近の話です。細菌は様々な場所にこびりついて集団を形成しますが、私たちは、細菌がそのような集団の中でどのように過ごしているのかについて研究しています。そこから、細菌がお互いにコミュニケーションを取りながら集団生活を送っている様子や、コミュニケーションのツールとして、“小包”を用いていることが分かってきました。すぐに役に立つ類の研究ではないのですが、細菌の基礎的な理解の中に私たちがよりよく生きるためのヒントとなる、自然の摂理が隠されているかもしれません。

筑波大学　生命環境系
准教授
豊福　雅典
（とよふく　まさのり）

目に見えない世界

感染症が我々の社会に与える影響を否応がなく実感した3年間でした。その状況を生み出したのは、目に見えないウイルスでした。この目に見えない構造体の正体を明らかにできたからこそ、その後のワクチン開発を含め、対策が打たれました。基礎的な知見は、日々蓄積しておくことにより、急事に役立つことがあります。さて、目に見えない生物の生き様をどのようにして理解するか？これが私の研究です。私が対象としているのは、細菌と呼ばれる微生物の一種です。細菌というと、名前こそ聞いたことがあるものの、あまり馴染みがない方もいらっしゃるかもしれません。しかしながら、実はこの地球上は細菌で覆われています。身近なところでは、お風呂場のタイルがいつの間にか、ピンク色になっているのをご覧になったことはないでしょうか？これは、ピンク色の細菌がタイルに張りついてバイオフィルムと呼ばれる集合体を形成したからです。私もお風呂掃除当番として、日々ピンク汚れと戦っています。排水溝のヌメリも、バイオフィルムの一種です（図1）。今度は、家の外に目を向けてみてください。土壌を1g採取すると、その中には、この地球の人口に匹敵する数の細菌が存在すると言われています。ただご安心ください。細菌はいわゆるバイキンとして、忌み嫌われてきた傾向がありますが、感染症を引き起こす細菌は、全体のごく一部であり、我々の生活に役立っている細菌も多く存在します。例えば、我々が使った水はそのまま環境中に放出されるのではなく、水処理場で集められて、綺麗にしてから、環境に戻されます。この際に水の「お掃除」を担っているのが細菌です。

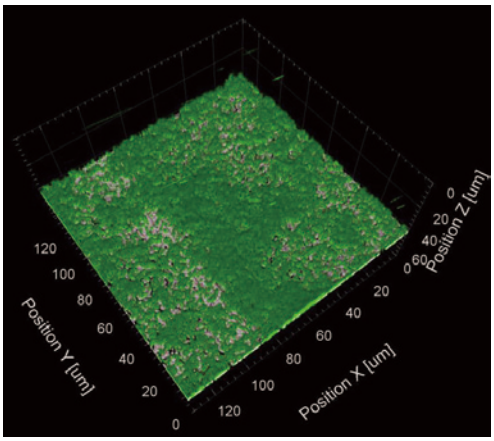

図1 バイオフィルムの顕微鏡画像。緑は細菌、灰色は細菌が付着しているステンレス（1）。

人類の長い歴史の中でも、細菌はヨーグルトや茨城県が誇る納豆など、発酵食品を生産するのに役立つ、我々のパートナーとして、活躍してきました。さらには、私たちの腸内には、およそ100兆、1,000種の細菌が存在しており、その数は、なんとヒトの細胞の数を上回ります。こうした細菌はいわゆる体質に影響を及ぼしており、まさに、我々のパートナーであると言えます。

Information

細菌は環境・食・健康に関わっていますが、その生態については多くが謎に包まれています。細菌の生態の理解は、それを利用した微生物利用･制御にも繋がります。

細菌間でコミュニケーションを行っているということにまず注目です。近年の研究により、細菌は自ら産生した化合物を言葉として、周囲の細菌に伝達することで、仲間とコミュニケーションをとっていることが明らかとなりました。このコミュニケーションによって、細菌は様々な良いこと悪いこと（人間にとって）をやっています。

病原性細菌が宿主に感染した場合、一匹だけでは、とても宿主に太刀打ちできないので、コミュニケーションをしながら仲間が増えたのを見計らって、一気に宿主を攻撃します。多数の細菌の集合体であるバイオフィルムの形成にもコミュニケーションが関与しており、一度これができると容易には取り除けず、感染症の場合には細菌まで抗生物質が届かなくなる問題も生じます。排水処理においては細菌の呼吸（脱窒）がうまく働くのに役立つという良いことにも関与しています。

一方、コミュニケーションのメカニズムに関して、水に溶けづらい化合物が用いられる場合に、どのように相手に伝わるのかは未解明でした。本稿寄稿者らは、細菌が細胞膜小胞（メンブレンベシクル：MV）というものを作り、その中にシグナル化合物を包み込んで運搬し、周囲の細菌に到達できるようになることを明らかにしました。MVはシグナル物質以外にも、細菌間での遺伝子のやり取り、宿主への毒素の運搬や、抗生物質などに対する防除など、その機能が多岐に渡っています。

このような興味深いメカニズムが色々わかってきましたが、環境中に存在する細菌の1%程度しか研究室での培養に成功しておらず、残りの99%の実体はわかっていない状態です。まだまだ未開拓の分野であり、今後のいっそうの進展が期待されます。

ナビゲーター　つくばサイエンス・アカデミー
コーディネータ　渡辺 正信

従って、良きパートナーをどのようにして、育むかということが重要になってきます。実はこれが非常に難しく、雑多な細菌の群衆の中で、我々にとって都合の良い細菌のみを如何にして育むか、あるいは、都合の悪い細菌のみを抑えるか、は微生物学全体の課題ともなっています。

細菌間のコミュニケーション

細菌と言葉を交わすことができれば、そんなことも可能になるかもしれません。そもそも細菌に言葉を理解できるはずがない、と皆様はお考えではないでしょうか？実は、驚くべくことに、細菌は言葉を理解できます。しかしながら、我々ヒトが用いる言葉とは異なり、細菌にとっての言葉は、化合物です。細菌は自ら、この化合物を産生し、それを周囲の細菌に伝達することで、仲間とコミュニケーションをとっています。細菌種によって、どのような化合物を言葉として用いるかは異なっており、それぞれの種に固有な言葉もあれば、種間で共通して用いられる言葉も存在します。細菌が言葉を理解するために、言葉であるシグナル化合物を受けとるアンテナとして、受容体と呼ばれるタンパク質が働いています。つまり、シグナル化合物と受容体がセットとなり、コミュニケーションが成り立っています。受容体によってシグナルを受け取ると、多くの遺伝子の発現が制御されます。細菌は刻一刻と変化する環境に適応するために、絶えず環境状態をモニタリングしながら、どの遺伝子が必要かを見極めて、その環境に最適な遺伝子のセットを発現させています。例えば、大腸菌は試験管の中では、二十分に一回の頻度で細胞分裂し、一つの細胞から二つの細胞が生じます。細胞分裂は、一見単純に見えますが、それを進行するために極めて精緻な制御機構が数多く働いています。工場の生産ラインのように、細胞に必要な材料を調達し、そこから各パーツを合成し、組み立てていきます。また、その工程でもし不良品が見つかれば、それに対応して、修復します。これに加えて、それぞれの環境で必要な“道具”を合成し、環境変化に対応しています。こうした工程の多くは遺伝子発現の調節によって進行していきます。

それでは、細菌間コミュニケーションによって遺伝子発現が調節されると、細菌にとって何が良いのでしょうか？そこには、数は力の理論が働きます。例えば、病原性細菌が宿主に感染した場合、一匹だけでは、とても宿主に太刀打ちできません。そこで、仲間が増えたのを見計らって、一気に宿主を攻撃します。この仲間が増えたタイミングを計るのに、細菌間コミュニケーションは関与しています。これは、私たちにとっては厄介なことですが、細菌にとっては生存戦略の一種になります。我々がこの生存戦略を逆手にとって、細菌間コミュニ

ケーションを遮断することで、細菌の病原性を抑制する研究も世界中で行われています。細菌間コミュニケーションを理解することは、その介入手段の開発に繋がり、異なった観点からの細菌制御へと展開されます。

細菌がつくる要塞、バイオフィルム

細菌間コミュニケーションは、先ほどお風呂場のピンク汚れで紹介したバイオフィルムの形成にも関わっています。バイオフィルムを顕微鏡で観察してみると、それはまるで細菌が築いた要塞です。この要塞は、細菌と細菌同士を繋ぎ止める細胞外マトリクスによって主に形成されています。細胞外マトリクスは、身近な例でいうと、排水溝のヌメリや納豆のネバネバです。このバイオフィルムがどのように形成され、なかで何が起きているのか、未解明な部分が多く、私たちも独自の技術を構築しながら日々基礎的な研究をしております（1）。一度要塞がつくられると、容易には取り除けなくなります。また、感染症においては細胞外マトリクスがバリアとなり、細菌まで抗生物質が届かないことが問題ともなっております。一方で、排水処理で使われる活性汚泥もバイオフィルムの一種で、我々の生活に役立っている面もあります。

排水処理において、窒素の除去には細菌の呼吸が関係しています。私たちは、この細菌の呼吸（脱窒）が細菌間コミュニケーションによって調節されていることを見出しました。呼吸は多くの生物が生きていく上での根幹を成しますが、細菌間コミュニケーションがいかに細菌にとって重要な現象であるかを示せたと言えます。具体的には、緑膿菌と呼ばれる細菌で、細菌間コミュニケーションができない株を作製して、バイオフィルムを形成させると、脱窒を行う環境下では、リミッターが外れたように、モリモリとバイオフィルムが形成されました。これは、一見すると緑膿菌にとって良いように思えます。しかしながら、そのバイオフィルムを詳細に観察すると、ほとんどの細菌は死んでしまっていました。これは、限りある資源を使い尽くしたのに加えて、有害な老廃物が蓄積した結果だと考えられます。この結果は、細菌間コミュニケーションを介して、適切な細胞数が保たれていたことを示しています。細菌とヒトを単純に比較することはできませんが、私たちが現在直面している地球規模の課題にも通じるところがあると思うのは私だけでしょうか。社会性の研究はヒト以外の様々な生物でも行われていますが、最近では、細菌も社会性を持っていると言われており、社会性の成り立ちを遺伝子レベルで解明できる数少ないモデル生物となっています。

細菌が送る小包

細菌間コミュニケーションは、化合物を介して行われることを紹介しましたが、その化合物の中には、油のように、水に極めて溶けにくい性質のものも含まれています。言葉というのは、相手に伝わってはじめてコミュニケーションが成り立ちますが、水に溶けづらい化合物だと、水環境中では、うまく相手に伝わりません。それでは、一体どのようにして相手にシグナル化合物を渡しているのでしょうか？私たちは、シグナル化合物が細菌のつくる小包によって運搬されることを明らかにしました。この小包は、メンブレンベシクル（MV）と呼ばれており、細菌の細胞膜から形成されます（図2）（2）。MVは水環境で分散できるため、MVを利用することで、水に溶けづらいシグナル化合物でも周囲の細菌に伝わるようになります（図3）。

小包にシグナルが包まれる利点は他にもあります（3）。シグナル化合物が単純に拡散すると、徐々に希釈されていきます。その結果、遺伝子発現を調節するのに必要な濃度を下回ります。これは、相手から遠くなるにつれ、声が聞こえづらくなるのに似ています。一方、小包によってシグナルが運ばれると希釈を免れます。さらに、小包と受け手の細菌の間には相性があること

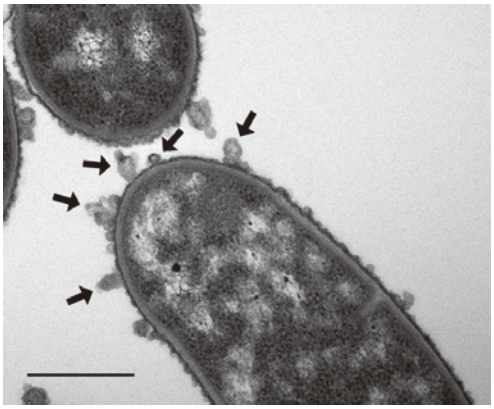

図2 細胞の端に観察された細胞外膜小胞(MV)。矢印はMVを指している(2)。

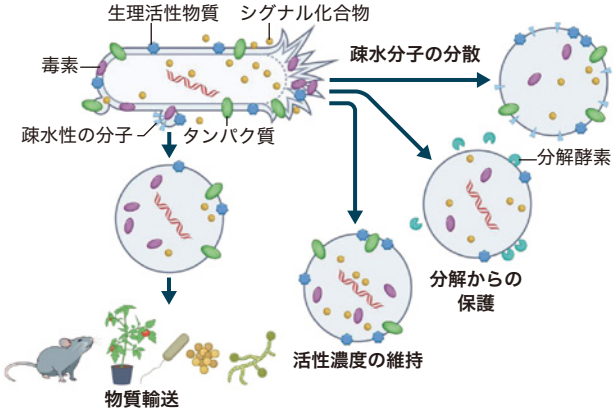

図3 MVの働きのイメージ図。文献（3）から一部改変。

がわかりました。この相性がどのようにして決定されるかは今後の研究の課題ですが、それを解明することで、特定の細菌に的を絞って物質を送り込むことができるかもしれません。MVは細菌間コミュニケーション以外にも、宿主への毒素の運搬や、細菌間での遺伝子のやり取り、抗生物質などに対する防除にも関わっていることが明らかとなっています。また、それを利用したワクチンやドラッグデリバリーシステムの開発も行われており、応用への関心が高まっています。

死してなお、仲間の役に立つ

多くの機能を持ち、バイオ素材としての高いポテンシャルを持つMVですが、それがどのように形成されるのかについては、多くの部分が解明されていませんでした。その解明は、基礎的に重要なだけでなく、MVを用いる応用技術に、MVの人為的な改良、といった次の展開をもたらします。従来の研究では、細胞膜がたわんでMVが形成される経路が知られていました。百聞は一見に如かず、という言葉があるように、生命科学の分野でも「可視化」が一つのキーワードとなっています。MVは直径がおよそ40~400nmであり、それを可視化するのは困難です。そこで私たちは、超解像ライブセルイメージングという可視化技術を用いて、MVが細菌から放出される瞬間を捉えることに挑戦しました。その結果、細菌が破裂しながらMVを形成する経路を明らかにできました（図4）（4）。こうした成果により、環境に応じてMVを作り分けていることがわかってきています。ところで、破裂するのは集団中の一部の細菌であるため、残った仲間がMVを利用することになります。実は、集団中の一部の細菌が破裂して死ぬことは、遺伝子の発現制御機構にプログラミングされています。これが細菌の「利他的な行動」なのかどうは分からないのですが、ここでも細菌の生き様の一面が見てとれます。

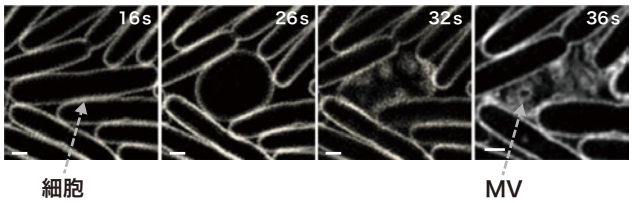

図4 細菌が破裂しながらMVを形成する様子。文献（4）から一部改変。

最後に

細菌は私たちが想像もつかないような特殊能力を持ち、環境に応じてダイナミックな生活環をとっていることも分かってきています。それを深く理解することが、予期せずして、革新的なバイオテクノロジー技術を生み出すことに繋がるのは、細菌の免疫システムであるCRISPR-Casがゲノム編集技術を発展させたことでも記憶に新しいところです。現代の科学技術をもってしても、環境中に存在する細菌の1%程度しか研究室での培養に成功しておらず、残りの99%の実体はわかっていない状態です。まだまだ私たちの足元には未開拓のフロンティアが広がっており、そこには大きな可能性が秘められています。

<参考文献>

1. Kiyokawa T, Usuba R, Obana N, Yokokawa M, Toyofuku M, Suzuki H, Nomura N. 2017. A Versatile and Rapidly Deployable Device to Enable Spatiotemporal Observations of the Sessile Microbes and Environmental Surfaces. *Microbes Environ* 32:88-91.
2. Nagakubo T, Tahara YO, Miyata M, Nomura N, Toyofuku M. 2021. Mycolic acid-containing bacteria trigger distinct types of membrane vesicles through different routes. *iScience* 24:102015.
3. Toyofuku M, Schild S, Kaparakis-Liaskos M, Eberl L. 2023. Composition and functions of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol* doi:10.1038/s41579-023-00875-5.
4. Turnbull L, Toyofuku M, Hynen AL, Kurosawa M, Pessi G, Petty NK, Osvath SR, Cárcamo-Oyarce G, Gloag ES, Shimoni R, Omasits U, Ito S, Yap X, Monahan LG, Cavaliere R, Ahrens CH, Charles IG, Nomura N, Eberl L, Whitchurch CB. 2016. Explosive cell lysis as a mechanism for the biogenesis of bacterial membrane vesicles and biofilms. *Nat Commun* 7:11220.

連絡先：toyofuku.masanori.gf@u.tsukuba.ac.jp