【解説】

病憎んで菌を憎まず クオラム・センシングを利用した新規な病害防止法

篠原 信

抗生物質は多くの人命を救い、農業生産を安定させてきた。しかし乱用のあまり、耐性菌の出現が大きな問題になっている。病原菌の存在そのものを「悪」として捉え、殺そうとする限り、耐性菌が出現し続ける悪循環は断ち切れないだろう。しかし近年、病原細菌は生きているのに病気が発生しない、そんな技術開発の可能性が示されている。病原細菌との「共存」を可能にするかも知れない新現象と、それを利用する新技術を展望する。

病原菌によって引き起こされる動植物の病気はかつて、今よりもずっと大きな脅威として恐れられていた。しかし、さまざまな抗生物質の登場のおかげで多くの感染症が怖い病気ではなくなり、農業分野でも作物を健全に育てることができ、安定した食料生産が可能になってきた。しかし一方、抗生物質を大量に使用し続けた結果、病原菌が耐性を獲得するという厄介な問題が浮上している。耐性菌に効く、新しい抗生物質を開発しても、またそれに耐性の菌が出現するというイタチゴッコの展開になっている。このため、現在は抗菌物質の乱用を控えることが求められている⁽¹⁾。病原菌にしてみれば耐性を獲

得し生き延びようとするのは当然のことで、人類の都合だけで撲滅しようということは、そもそも無理のある発想なのかも知れない。

しかし、近年は生態系や生物多様性の重要性が認識されるようになり、一概に有害な生物だからといって排除するのは問題があると考えられるようになりつつある。オオカミやクマなどは人間に危害を及ぼす恐れがあるものの、生態系の中では一定の役割を果たしており、絶滅すると生態系全体に影響を及ぼし、やがて人間にも不利益として跳ね返ってくる、ということが共通の認識になり始めている。抗生物質の乱用に対して一種の拒否感があらわれ始めているのも、こうした時代の変化が関係しているのだろう。

だが、こと病原菌に関しては「生態系の一員」として認める寛容な態度は望み薄である。食料を安定生産し、病から身を守るには、病原菌を敵視するのもやむを得ない。だが抗生物質を乱用すれば微生物生態系を破壊し、本来病原性が低いはずの日和見感染菌まで耐性を獲得するという皮肉な結果も生んでしまう。要は病気を起こさなければよいのだから、病原菌が生きていても病気にならずに済む、そんな病原菌との「共存」を図る方法はないものだろうか。

そのヒントになる現象が、近年注目を集めている。病

The Possibility of Pest Control by Regulating Cell-cell Communication in Phytopathogenic Bacteria
Makoto SHINOHARA, 農業・食品産業技術総合研究機構野菜茶業研究所

用語解説

クオラム・センシング: quorum とは定足数、閾値を意味し、細菌が自らの菌密度を感知し、菌密度に応じた遺伝子発現を行なうメカニズムのこと。菌密度が閾値以上になると各種遺伝子の発現を誘導する。病原細菌では病原性遺伝子を誘導する。

クオルモン: 細菌が分泌する、クオラム・センシングの制御因子の総称。オートインデューサー、オートレギュレーターともいう。菌密度に比例して濃度が上昇し、一定濃度以上に達すると各細胞に遺伝子の発現を

促す。病原細菌では病原性誘導因子として働く。

青枯病菌: 学名 *Ralstonia solanacearum*。トマトなどナス科植物をはじめ 200 種以上の宿主植物に感染し、被害の大きい重要病害細菌。

バイオフィーム: 細胞外多糖に包摂された微生物群集の構造。複数種の微生物が混在することが多く、その内部でクオルモンによる情報伝達が行なわれていると考えられている。口中の菌垢や台所のヌメリなど身近なところで見られる。

病原細菌は「衆を待む」、つまり自分たちの仲間が十分増えないと、病原性を示さないことが明らかになりつつある。細菌が自らの菌密度を感知し、集団的な行動を始めるメカニズムを、クオラム・センシング quorum-sensing (菌体密度感知機構)⁽²⁾という。低菌密度では細胞ごとにバラバラに活動するが、一定以上の菌密度に達するとそれに応じた諸性質を集団として示すという、一種多細胞生物的な挙動が見られるのである。病原細菌もこのクオラム・センシングのメカニズムを備え、低菌密度の間は毒性物質の生産を抑えているが、一定以上の菌密度に達すると病原性を発現する⁽³⁾。これは、病原細菌の生存戦略上、興味深い。仲間が少ない間は勝てない戦いを仕掛けずにおとなしく振る舞うが、菌密度が高まり、勝てる戦いと踏んでから初めて病原性を示すのである⁽⁴⁾。

ここで注意が必要なのは、細菌がどのようにして自らの菌密度をモニターしているかである。それが、クオルモン quormone (オートインデューサー、オートレギュレーターともいう) と総称されるシグナル分子である⁽⁴⁾。クオルモンは細胞外へ分泌され、菌の増殖に伴い濃度が上昇する。その濃度が閾値 (約 1 nM で閾値を迎えるものがある) を超えると各細胞は信号として感知し、各種遺伝子の発現を誘導するのである。したがって病原細菌では、クオルモンが病原性発現を誘導する物質として働く。このようなメカニズムが明らかになっている病原細菌は、植物病原細菌だけでも根頭がんしゅ病菌 *Agrobacterium tumefaciens*、軟腐病菌 *Erwinia carotovora*、斑点細菌病菌 *Xanthomonas campestris*、青枯病菌 *Ralstonia solanacearum* など、多数に上る⁽³⁾。

クオルモンにより病原細菌は菌密度を感知し、病原性を発現する。であるならば、クオルモンの受信を妨げれば病原細菌は病原性を発現できず、結果的に病気が発生せずに済むはずである。クオルモンによる情報伝達システムをかく乱するという戦略は、病原細菌が生きたままでも病気を防ぐことができる、そんな技術につながるかも知れない。まさにそんな技術の端緒となる報告が、2001 年の *Nature* 誌に掲載された⁽⁵⁾。

クオラム・センシング阻害による病気の抑制

軟腐病菌はアシルホモセリンラクトン (AHL, 図 1) をクオルモンとして病原性を誘導する⁽⁶⁾。そこで Zhang らのグループは、AHL を分解する酵素 (AHL ラクトナーゼ) の遺伝子をタバコとジャガイモに導入し、クオルモン分解能を付与した組換え植物を作出した⁽⁵⁾。AHL を分解するようになったタバコやジャガイモは、軟腐病菌を接種しても強い抵抗性を示すようになった。これは、植物細胞の産生する AHL ラクトナーゼが軟腐病菌の分泌するクオルモンを分解し、軟腐病菌がペクチン分解酵素などの病原性を発現できなくなったためである。

病原性の発現さえ抑えれば、たとえ病原細菌が生きていても病気は起きない。クオラム・センシングを阻害するというこの新手法は、病原細菌との「共存」を図る、新たな防除法につながる可能性を示している⁽⁴⁾。

クオラム・センシングとクオルモン

ここで改めて、クオラム・センシングのメカニズムについて説明したい。クオラム quorum とは閾値、定足数を意味する言葉で、菌密度が閾値を超えたことを感知し細菌が集団的に性質を変えることから、菌体密度を感知する機構、クオラム・センシングと呼ぶようになった。クオルモンはオートインデューサー (自己誘導因子) とも呼ばれるが、後で説明するように自己の遺伝子発現を制御するばかりでなく、異種の細菌間との情報伝達物質としても働く、微生物フェロモンともいえる物質であることから、クオルモンの名称が提唱されている⁽⁴⁾。

クオラム・センシングのメカニズムは基本的に次のようなものである⁽³⁾。細胞内のクオルモン生合成酵素がクオルモンを生合成し、細胞外に分泌する (図 2)。細胞外のクオルモンは容易に拡散するため、低菌密度の条件ではクオルモンの濃度は低いままだが、増殖するに随い菌密度が高まると、比例してクオルモンの濃度も高まる。クオルモンの濃度が約 1~5 nM の閾値を超えると、細胞

図1 ■ アシルホモセリンラクトン (AHL) の基本構造と具体例

ホモセリンラクトン(右側の環状の部分)と脂肪酸(左側直鎖状の部分)がアミド結合した基本骨格をもつ。アシル基の構造が異なる複数種のアシルホモセリンラクトンが知られている。AHL ラクトナーゼはラクトンの環状構造を開環する活性を示す。

図2 ■ クオラム・センシングの基本的なメカニズム

細胞内のクオールモン生合成酵素がクオールモンを合成し、クオールモンが細胞外へと拡散する。菌密度上昇に伴いクオールモンが一定以上の濃度に達すると、クオールモン受容体に結合する。クオールモンと結合した複合体は、各種遺伝子の転写を促す。

膜あるいは細胞内に存在する受容体に結合する。クオールモンと受容体の複合体は各種遺伝子の転写を促進、発現させる。病原細菌の場合、クオールモンの受信により病原性に関する遺伝子群が誘導される。

クオールモンが遺伝子を誘導する閾値の濃度は細菌の種類によって異なるが、約1 nM という超低濃度で閾値に達するものもあり⁽⁷⁾、あまりの低濃度であることからクオールモンの精製にはかなりの困難が伴う。そのため、存在が早くから指摘されながら化学構造の決定に困難を極めた AI-2⁽⁸⁾、いまだに構造が不明な AI-3⁽⁹⁾ など、クオールモンの研究はまだまだ発展途上である。

最も研究の進んでいるクオールモンの一つが、AHL である。AHL はホモセリンラクトンと脂肪酸がアミド結合した基本構造をなし、アシル基の化学構造が異なる複数種の AHL が存在する (図1)。AHL はグラム陰性細

菌に普遍的に認められるクオールモンで、異種細菌間の情報伝達が行なわれていると考えられている⁽¹⁰⁾。細菌の種類によって分泌する AHL の化学構造が異なり、複数種の AHL を1種類の細菌が産生することも珍しくない⁽³⁾。AHL の化学構造が異なれば誘導する遺伝子群は異なるが、異なる構造の AHL でも同じ誘導活性を示すこともあり、逆に阻害的に働くこともある⁽¹¹⁾。こうして、異種細菌間で AHL を介した情報伝達が行なわれ、互いに影響を及ぼし合っていると考えられている。

AHL 以外のクオールモンも数多く報告されている (図3)。トマトなどナス科植物に深刻な病害をもたらす青枯病菌 *R. solanacearum* は 3-hydroxypalmitic acid methyl ester (3-OH PAME) というエステルをクオールモンとし⁽⁷⁾、病原性因子の発現を制御している。斑点細菌病の病原細菌 *Xanthomonas campestris* は遊離脂肪酸をクオ

図3 ■ 多種多様な構造のクオルモン
細菌の種により、利用するクオルモンの化学構造は様々である。

ルモンとする⁽¹²⁾。その他、病原性大腸菌 O-157 やサルモネラなどのクオルモンは AI-2 と呼ばれ、長らく構造が不明だったが、ホウ素を含んだ化学構造であることが判明した⁽⁸⁾。

グラム陽性菌ではペプチド様のクオルモンがよく見いだされる⁽¹³⁾。乳酸菌の産生するペプチド様物質は抗菌性を示すことからバクテリオシンと呼ばれ注目されてきたが、これがクオルモンとして機能する⁽¹⁴⁾。クオルモンが抗菌性を示すこの現象は、クオルモンが異種微生物に影響を及ぼす具体例として興味深い。グラム陽性菌のクオルモンとしては、*Streptomyces* 属の産生する A-factor が古くから知られている⁽¹⁵⁾。A-factor は孢子形成や抗生物質生産の誘導物質として働く。

以上のように、クオルモンには様々な化学構造のものがあり、青枯病菌のように 3-OH PAME と 2 種類の AHL という、まったく異なる化学構造のクオルモンを複数分泌する細菌もある。細菌はこうした複数のクオルモンを分泌することで環境に適応した遺伝子発現を行なうとともに、異種細菌とのコミュニケーションを行なっているものと考えられる。

異種生物間のコミュニケーション

クオルモンは別名オートインデューサー（自己誘導因子）と呼ばれることからわかるように、自らの遺伝子

群を制御する働きもある一方、同じクオルモンを利用する異種細菌にも影響を与えるであろうことは、想像するに難くない。グラム陰性菌の多くが AHL という共通した化学構造のクオルモンを分泌するのは、異種細菌とのコミュニケーションに利用されていることのあらわれであろう。近年、微生物の群集構造として注目を集めているバイオフィームの中でも AHL を介した情報伝達が盛んに行なわれていると考えられている⁽¹⁶⁾。それはまさに、ヒトのような多細胞生物がホルモンにより各組織細胞との調和を図るように、クオルモンが機能するということである。

クオルモンによる異種細菌間のコミュニケーションは、AHL 以外のクオルモンでも行なわれているようである。青枯病菌は 3-OH PAME をクオルモンとして病原性発現を制御するが、*Agrobacterium tumefaciens* は 3-OH PAME と同様の活性を示す物質を分泌する⁽¹⁷⁾。乳酸菌 *Lactobacillus fermentum* は黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* の増殖を妨げずに、病原性の発現を阻害することが報告されている⁽¹⁸⁾。このように、クオルモンを介して異種細菌の遺伝子発現を誘導したり、逆に阻害する現象が報告されている。

クオルモンを介した情報伝達は細菌間だけでとどまらない。タマイタダキという紅藻は、フラノンという AHL と似た化学構造の物質を生産し、AHL によるクオラム・センシングを強く阻害する⁽¹⁹⁾。また、病原性大腸

菌 O-157 は哺乳類のホルモンであるエピネフリン（アドレナリン）をクオルモンのように受信し、病原性遺伝子を誘導する⁽²⁰⁾。マメなどの植物の抽出物をセラチア菌に供すると、AHL を受信したように反応する⁽²¹⁾。斑点細菌病の病原細菌 *Xanthomonas campestris* のクオルモンはカンジダ感染症の病原性真菌 *Candida albicans* の形態変化を誘導する物質と化学構造が類似し、同様の活性を示すことが報告されている⁽¹²⁾。このように、生物界を超えた（cross-kingdom）情報伝達が、クオルモンを介して行なわれていることが明らかになりつつある。

クオルモンの分解

クオルモンを分泌し異種細菌の活動に影響を及ぼすだけでなく、クオルモンを分解することで影響を与えるという現象もある。*Bacillus* 属細菌は AHL 分解酵素を生産し、軟腐病などに対し拮抗菌として働く⁽²²⁾。哺乳類に認められるパラオキシナーゼという酵素は、農薬の酸化物質であるパラオキシソンを加水分解する酵素として知られていたものの、生体内での機能は不明であったが、近年になって AHL に対し分解活性を示すことが判明した⁽²³⁾。クオルモンを分解する酵素をヒトが生産するということは、免疫機構とは別の感染阻止機構が存在する可能性を示唆するものである。植物にもクオルモン分解酵素の存在が予想されるが、AHL の分解活性は低いようである⁽⁵⁾。

病害抑制の研究

上述のように細菌どうし、あるいは細菌と異種生物との間では、クオルモンを介した cross-talk が行なわれている。その様式は様々で、クオルモンを分泌して異種細菌の遺伝子発現を誘導したり、逆にアンタゴニスト物質によって阻害したり、あるいは分解酵素によってクオルモンによる情報伝達をかく乱するなど、まさに情報戦が繰り広げられている。この「情報戦」を人為的に制すれば、病害の発生を抑制することが可能となるであろう。Zhang らのグループが示したクオルモン分解酵素による病原性発現阻止の結果は、その好例である⁽⁵⁾。

クオルモンを酵素分解するほかに、アンタゴニスト物質によりクオルモンの受信を妨げる方法も考えられる。タマイタダキの生産するフラノンが AHL の阻害剤として働くように、安全で有効性の高いアンタゴニスト物質を発見できれば、病原細菌を死滅させなくても病気を防ぐ農業を開発することができるかも知れない。

ただし、クオルモンを介した病害防除を研究しようとするれば、その前段となる基礎研究が欠かせない。対象とする病原細菌がどのようなクオルモンを利用しているのかがわからないでは、対策の立てようがない。まずは「敵を知る」ことが肝要である。そのためにはどのような手順で研究を進めればよいのか、青枯病を例に考えてみよう。

主要な病原性因子を特定する

青枯病菌について初めて聞く方も多いことと思う。トマトを同じ土地で連作すると病気が起きやすいといわれるが、青枯病はその原因の一つである。トマトなどナス科植物を中心に被害の大きい病害で、青枯病を発病するといくら水を与えても凋れが回復しなくなり、葉の青いうちに急速に枯死する。青枯病菌はポリガラクトナーゼ（植物組織の構成成分であるペクチンを分解する酵素）やエンドグルカナーゼ（セルロース分解酵素）、細胞外多糖など、複数の病原性因子を生産する⁽²⁴⁾が、どれが主たる病原性因子であるかはわかっていなかった。

Denny らのグループは、どの病原性因子が青枯病の主要な病原性因子なのか、検討を加えた（クオルモンの受信を阻害し病気を防ぐ技術を開発するには、主たる病原性因子の確定が重要である。あまり重要でない病原性因子を抑えても病気を防ぐ効果が期待できないからである）。トランスポゾンを用いて青枯病菌の変異株を多数作出し、トマト苗に接種し病原性の強さを調べた。その結果、ポリガラクトナーゼ⁽²⁵⁾やエンドグルカナーゼ⁽²⁶⁾を生産しない変異株は病原性が低下するものの、トマト苗に接種すると青枯病を発病させることから、主要な病原性因子ではないと考えられた。他方、細胞外多糖生産遺伝子を欠損した変異株は病原性が大きく低下し、トマト苗に大量に付傷接種しない限り発病しなかった⁽²⁷⁾。以前より、寒天培地上で細胞外多糖の生産能力が低下し流動性の低いコロニーを形成する青枯病菌は病原性が低いことで知られており、青枯病菌の主要な病原性因子は細胞外多糖の生産であると考えられた。

病原性発現を制御するクオルモンの同定

青枯病菌の野生株は大量の細胞外多糖を生産するため、寒天培地上で流動性の高いコロニーを形成するが、細胞外多糖を生産しない変異株は流動性の低いコロニーを形成し、病原性がほとんどない。ただし、流動性の低いコロニーを形成する変異株の中に、野生株のコロニー

と隣接させると細胞外多糖を大量生産して流動性の高いコロニーを形成するもの（AW1-83株）が見つかった⁽¹⁷⁾。これは、野生株のコロニーから何らかのシグナル物質が出ており、AW1-83株がこれを受信して、潜在的に備えていた病原性遺伝子を誘導したものと考えられた。

その他、流動性の低いコロニーの変異株の中に、AW1-83株の細胞外多糖生産を促すもの（AW1-2株）が見つかった⁽¹⁷⁾。AW1-2株、AW1-83株は、それぞれ単独でトマト苗に接種しても病原性を示さないが、混合して接種すると野生株の青枯病菌と同等の病原性を示した。これは、AW1-2株は病原性遺伝子が破壊されているがクオルモンを分泌する能力を維持し、AW1-83株はクオルモンを分泌できないが病原性遺伝子を正常に備えているためと考えられた。

Dennyらは、AW1-3株（AW1-83株の細胞外多糖生産遺伝子を *lacZ* に置換した株）を作出してクオルモンのバイオセンサーとし、青枯病菌の大量の培養液を有機溶媒で抽出してAW1-3株の *lacZ* 活性を誘導する画分を選び、精製を進めた⁽⁷⁾。その結果、青枯病菌の細胞外多糖生産を誘導するクオルモンの化学構造が3-hydroxypalmitic acid methyl ester (3-OH PAME) であると同定された⁽⁷⁾。なお、この他に2種類の AHL を

生産することも確かめられたが、これらは病原性因子の誘導に関与していないことがわかった⁽²⁸⁾。

クオルモン分解酵素の取得

クオルモンの化学構造が決定されれば、クオルモン分解酵素を得ることは比較的容易である（図4）。クオルモンを単一炭素源（窒素原子を含むクオルモンであれば単一窒素源）とする培地を作製し、土などの微生物源を集積培養すれば、クオルモンを分解する菌を容易に得ることができる⁽²⁹⁾。

希釈平板法によりコロニーを単離し、それぞれの微生物についてクオルモン分解活性をガスクロや液クロにより測定すれば、クオルモン分解活性の最も高い微生物を選抜することができる。こうして得られた高クオルモン分解菌から、クオルモン分解酵素を精製し、その遺伝子をクローニングすればよい。クローニングしたクオルモン分解酵素遺伝子を植物体に導入すれば、クオルモン分解能を付与した組換え作物を得ることができる。これが目的とする病原細菌に対し抵抗性を示せば、もくろみ通りの結果を得たことになる⁽⁵⁾。

図4 ■ 青枯病菌の病原性発現抑制

右：青枯病菌を培養すると、日がたつごとに細胞外多糖が大量生産され、コロニーの流動性が増す。左：寒天培地にクオルモン分解酵素を混和し、青枯病菌を培養した。コロニーは大きくなるが、細胞外多糖の生産は抑制され、流動性の低いコロニーが形成された。

アンタゴニスト物質の利用

対象となる病原細菌の主要病原性因子が明らかであり、その発現を制御するクオルモンも明らかになっていれば、アンタゴニスト物質の探索を行なうことも可能になる⁽¹⁹⁾。候補物質を病原細菌に供与し、主要病原性因子の発現が抑制されるものを探索すればよい。AW1-3株のようなバイオセンサー株を使用すれば、アンタゴニスト物質の探索はさらに容易になる⁽⁶⁾。

近年は、受容体タンパク質の三次元立体構造から効果的なアンタゴニスト物質を設計する手法が急速に進歩している。クオルモン受容体の X 線結晶構造解析が、アンタゴニスト開発の大きな力となるだろう。しかし残念ながら、クオルモン受容体のうち立体構造が明らかなのは *Agrobacterium tumefaciens* の TraR のみである⁽³⁰⁾。今後、重要病害細菌については、クオルモン受容体の立体構造を解析する研究が必要となるだろう。

アンタゴニストの開発は、受容体タンパク質を分子標的とするほかに、クオルモン生合成酵素を分子標的とすることも可能である。青枯病菌のクオルモン生合成酵素 PhcB はメチルトランスフェラーゼの一種であり⁽⁷⁾、AHL 生合成酵素は SAM とアシル化 ACP を基質とする酵素である⁽³¹⁾。このような基質特異性を利用し、生合成を阻害するアンタゴニスト物質を開発するのも有効な手段と思われる。

農業現場で利用するために

効果的にクオラム・センシングを阻害するアンタゴニスト物質が見つければ、新規なタイプの農薬として利用することができるだろう⁽³²⁾。アンタゴニスト開発はクオラム・センシング研究の最も力を注ぐべき研究の一つであり、今後の成果を期待したい。

酵素によりクオルモンを分解する方法は、Zhang らがすでに行なったように、遺伝子組換えを利用すれば病気に強い作物をつくることができる⁽⁵⁾。だが、組換え作物に対する拒否感は日本で根強く、その受容にはまだまだ時間がかかるだろう。現在の日本で利用を考えるならば、遺伝子組換えによらない手法も視野に入れる必要がある。

新たなタイプの拮抗菌

遺伝子組換え技術によらない方法としては、クオルモンを分解する微生物を拮抗菌として利用することが考え

られる。植物体に定着しクオルモン分解活性を示す微生物がいれば、病原細菌が病原性を発現できず、結果的に病気を起こさせないことが可能になるだろう。すでにシンガポール大のグループは AHL 分解菌を軟腐病に対する拮抗菌として利用できることを報告している⁽³³⁾。

クオルモン生産菌も病原細菌を抑える拮抗菌として有望である。アンタゴニスト活性を示すクオルモンを生産する微生物が見つければ、病原細菌のクオルモン受信を妨げ、病気を防ぐことができるものと思われる⁽³⁴⁾。病原細菌によっては、青枯病菌のように菌密度が低いときは感染モード、菌密度が高くなると病原性発現モードに切り替わるものがある。こうした病原細菌は、高濃度のクオルモン存在下では鞭毛が失われ運動性が低下し、宿主認識に重要な *hrp* 遺伝子の活性が低下するなど、感染能力が低下する。したがって、クオルモンを供することで感染力を低下させ、病気を防ぐことも考えられる⁽³⁵⁾。今後、拮抗菌を探索するメルクマールとして、クオルモンの分解能や生産能を考えることが有望であろう。

ただし注意が必要なのは、拮抗菌が目的の場所（植物体上）で目的の性質（クオルモン生産あるいは分解）を発揮してくれるとは限らないことである。染谷氏ら⁽³⁶⁾が本誌で解説したように、微生物は環境要因によって発揮する性質が変化し、試験管内で確認された性質が現われてくれるとは限らない。異種の細菌と共存すると性質が変化してしまう現象こそ、クオラム・センシングのメカニズムが関与するものなのだが、拮抗菌の能力がクオラム・センシングの制御下にある可能性も十分考えられる。その点に十分な注意が必要であろう。

一つの方法として考えられるのは、拮抗菌の能力を引き出すクオルモンを人為的に供与することである。自然界の微生物と共存してもその特性が失われないよう、クオルモンを供与することで強制的に目的の性質を発現させるのである。しかしこれを可能にするには、拮抗菌のクオラム・センシングのメカニズムも十分に理解しておく必要がある。

無機イオンとの関係

土壌肥料の観点から、無機イオンの重要性も指摘しておきたい。クオラム・センシングと無機イオンとの関係は十分な証拠が積み上げられているわけではないが、今後注意が必要だと思われるからである。

軟腐病菌はクオルモンを分解されるとポリガラクトロナーゼの生産が抑制されるが、これと似たような現象がカルシウムイオンの供与によっても起こる⁽³⁷⁾。高濃度

のカルシウムイオンによってポリガラクトナーゼの生産が抑制されるメカニズムについてははっきりしていないが、結果として起こっている現象の類似性には注意しておきたい。カルシウム施肥によってトマトの青枯病抵抗性が向上する現象⁽³⁸⁾も、あるいは似たような現象なのかも知れない。セラチア菌はクオルモンの信号を細胞内部に伝える際、受容体タンパク質がキナーゼ活性を示し、細胞内に信号を伝えるが、このキナーゼの活性化にはカルシウムイオンを必要とする⁽³⁹⁾。カルシウムイオンがクオラム・センシングのメカニズムで重要な働きを示す例であり、今後、カルシウムイオンとクオラム・センシングとの関連が解明されることを期待したい。

また、クオルモン分解酵素の補酵素として、無機イオンが関係する可能性もある。AHL ラクトナーゼは2つの亜鉛原子を含む酵素であり、亜鉛原子を除くとAHL分解活性を失うことが明らかになっている⁽⁴⁰⁾。無機イオンのバランスが微生物生態系に影響を与えることが十分考えられる⁽⁴¹⁾。

「使えるライブラリ」の作製

最後に、クオラム・センシングの研究を容易にするために、「菌体酵素ライブラリ」と「培養上清ライブラリ」の構築を提案したい。

日本にはすでに、膨大な数の微生物のストックが存在する。だが、現在の凍結乾燥アンプルは長期の保存には向いていても、有用な性質を示す菌の探索に利用するには不向きである。そこで、「菌体酵素ライブラリ」を作製し、有用微生物の探索を容易にすることを提案したい。保存の菌を培養して大量の菌体を得、凍結乾燥して粉体化し、それをボトルに入れて冷蔵（あるいは冷凍）し、菌体粉末をいつでも利用できるようにするのである。菌が活着している必要はないので、真空で封入する必要はない。ボトルから少量の菌体粉末をとり、クオルモン分解活性を測定するなどに用いれば、クオルモン分解菌の探索はきわめて容易になる。「菌体酵素ライブラリ」は、クオラム・センシングの研究を加速させるものになるだろう。

「培養上清ライブラリ」も同様の発想である。培養液上清を凍結乾燥し、クオルモン物質やアントゴニスト物質の探索に利用するのである。これらライブラリを研究者が自由に利用できるようになれば、有用細菌、有用酵素、有用物質の探索は容易になり、研究は大幅に加速することになるだろう。「保存するだけのストック」ではなく、「使えるストック」を構築することで、日本の微生物研究

は大きく飛躍することになると考える。

*

感染症を撲滅しようとこれまで多くの努力が払われてきたが、撲滅できたのは変異がほとんど起きない天然痘ウイルスのみである。多くの病原体が生き残りをかけて変異し、耐性を獲得し、撲滅を難しくしている。むしろたたけばたたくほど耐性菌が蔓延し、抑えの効かない状態になりかねない。病原菌がどこかで生き延びるのはやむを得ない。しかし病気を起こしては困る。ギリギリの「共存」を図る方法として、クオラム・センシングに注目することは興味深い視座である⁽³²⁾。病原性を示さないのならば病原細菌は必ずしも「悪」ではない。クオルモンを通じ、「病原細菌とのコミュニケーション」を図ることで、病気を防ぐことが可能なのではないか。近年の研究成果は、その可能性を示唆してくれている。「病憎んで菌を憎まず」、そんな技術が可能になったときこそ、病原菌との「共存」を達成したときだということができるだろう。

文献

- 1) 日本感染症学会・日本化学療法学会(編): “抗菌薬使用のガイドライン”, 協企画, 2005.
- 2) N. C. Reading & V. Sperandio: *FEMS Microbiol. Lett.*, **254**, 1 (2006).
- 3) N. A. Whitehead, A. M. Barnard, H. Slater, N. J. Simpson & G. P. Salmond: *FEMS Microbiol. Rev.*, **25**, 365 (2001).
- 4) L. H. Zhang: *Trends Plant Sci.*, **8**, 238 (2003).
- 5) Y. H. Dong, L. H. Wang, J. L. Xu, H. B. Zhang, X. F. Zhang & L. H. Zhang: *Nature*, **411**, 813 (2001).
- 6) Y. H. Dong, J. L. Xu, X. Z. Li & L. H. Zhang: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 3526 (2000).
- 7) A. B. Flavies, S. J. Clough, M. A. Schell & T. P. Denny: *Mol. Microbiol.*, **26**, 251 (1997).
- 8) X. Chen, S. Schauder, N. Potier, A. Van Dorsselaer, I. Pelczar, B. L. Bassler & F. M. Hughson: *Nature*, **415**, 545 (2002).
- 9) V. Sperandio, A. G. Torres, B. Jarvis, J. P. Nataro & J. B. Kaper: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 8951 (2003).
- 10) D. McDougald, S. Srinivasan, S. A. Rice & S. Kjelleberg: *Microbiology*, **149**, 1923 (2003).
- 11) A. Wilkinson, V. Danino, F. Wisniewski-Dye, J. K. Lithgow & J. A. Downie: *J. Bacteriol.*, **184**, 4510 (2002).
- 12) L. H. Wang, Y. He, Y. Gao, J. E. Wu, Y. H. Dong, C. He, S. X. Wang, L. X. Weng, J. L. Xu, L. Tay, R. X. Fang & L. H. Zhang: *Mol. Microbiol.*, **51**, 903 (2004).
- 13) M. Kleerebezem & L. E. Quadri: *Peptides*, **22**, 1579 (2001).
- 14) A. Maldonado, R. Jimenez-Diaz & J. L. Ruiz-Barba: *J. Bacteriol.*, **186**, 1556 (2004).
- 15) Y. Ohnishi, S. Kameyama, H. Onaka & S. Horinouchi: *Mol. Microbiol.*, **34**, 102 (1999).
- 16) Y. H. Dong & L. H. Zhang: *J. Microbiol.*, **43**, 101 (2005).
- 17) S. J. Clough, M. A. Schell & T. P. Denny: *Mol. Plant-*

- Microbe Interact.*, **7**, 621 (1994).
- 18) B. S. Gan, J. Kim, G. Reid, P. Cadieux & J. C. Howard : *J. Infect. Dis.*, **185**, 1369 (2002).
 - 19) M. Manefield, T. B. Rasmussen, M. Henzter, J. B. Andersen, P. Steinberg, S. Kjelleberg & M. Givskov : *Microbiology*, **148**, 1119 (2002).
 - 20) V. Sperandio, A. G. Torres, B. Jarvis, J. P. Nataro & J. B. Kaper : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 8951 (2003).
 - 21) M. Teplitski, J. B. Robinson & W. D. Buer : *Mol. Plant-Microbe Interact.*, **13**, 637 (2000).
 - 22) Y. H. Dong, X. F. Zhang, J. L. Xu & L. H. Zhang : *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 954 (2004).
 - 23) E. A. Ozer, A. Pezzulo, D. M. Shih, C. Chun, C. Furlong, A. J. Lusis, E. P. Greenberg & J. Zabner : *FEMS Microbiol. Lett.*, **253**, 29 (2005).
 - 24) M. A. Schell : *Annu. Rev. Phytopathol.*, **38**, 263 (2000).
 - 25) M. A. Schell, D. P. Roberts & T. P. Denny : *J. Bacteriol.*, **170**, 4501 (1988).
 - 26) D. P. Roberts, T. P. Denny & M. A. Schell : *J. Bacteriol.*, **170**, 1445 (1988).
 - 27) C. C. Kao, E. Barlow & L. Sequeira : *J. Bacteriol.*, **174**, 1068 (1992).
 - 28) A. B. Flavie, L. M. Ganova-Raeva, M. A. Schell & T. P. Denny : *J. Bacteriol.*, **179**, 7089 (1997).
 - 29) S. Y. Park, S. J. Lee, T. K. Oh, J. W. Oh, B. T. Koo, D. Y. Yum & J. K. Lee : *Microbiology*, **149**, 1541 (2003).
 - 30) A. Vannini, C. Volpari, C. Gargioli, E. Muraglia, R. Cortese, R. De Francesco, P. Neddermann & S. D. Marco : *EMBO J.*, **21**, 4393 (2002).
 - 31) M. R. Parsek, D. L. Val, B. L. Hanzelka, J. E. Cronan Jr & E. P. Greenberg : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 4360 (1999).
 - 32) M. Hentzer, H. Wu, J. B. Andersen, K. Riedel, T. B. Rasmussen, N. Bagge, N. Kumar, M. A. Schembri, Z. Song, P. Kristoffersen, M. Manefield, J. W. Costerton, S. Molin, L. Eberl, P. Steinberg, S. Kjelleberg, N. Hoiby & M. Givskov : *EMBO J.*, **22**, 3803 (2003).
 - 33) Y. H. Dong, X. F. Zhang, J. L. Xu & L. H. Zhang : *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 954 (2004).
 - 34) J. Zhu, J. W. Beaber, M. I. More, C. Fuqua, A. Eberhard & S. C. Winans : *J. Bacteriol.*, **180**, 5398 (1998).
 - 35) A. Mae, M. Montesano, V. Koiv & E. T. Palva : *Mol. Plant-Microbe Interact.*, **14**, 1035 (2001).
 - 36) 染谷信孝, 阿久津克己 : 化学と生物, **43**, 321 (2005).
 - 37) D. Flego, M. Pirhonen, H. Saarihahti, T. K. Palva & E. T. Palva : *Mol. Microbiol.*, **25**, 831 (1997).
 - 38) 山崎浩道, 保科次雄 : 日本土壤肥科学雑誌, **64**, 325 (1993).
 - 39) M. Werthen & T. Lundgren : *J. Biol. Chem.*, **276**, 6468 (2001).
 - 40) P. W. Thomas, E. M. Stone, A. L. Costello, D. L. Tierney & W. Fast : *Biochemistry*, **44**, 7559 (2005).
 - 41) 篠原 信 : “施肥管理と病害発生”, 博友社, 2004, p. 3.

求人情報

学習院大学理学部教授公募

学習院大学理学部では、2008年度に大学院生命科学専攻を、2009年度に生命科学科を設立する計画を進めています。開設に先立って着任し中心メンバーとなっていただく教授(2名)を募集します。

着任予定時期：2007年4月

所属：着任時は化学科ないし物理学科

募集分野：新学科の中心となり、幅広い視点から生命科学の研究と教育を活発に展開できる人材を求める。

提出書類：①履歴書(写貼)、②業績目録、③主要論文5編(総説を含む)の別刷、④研究業績の概要と今後の研究の展望(2,000字以内)、⑤教育と新学科設立についての抱負(1,000字以内)、⑥候補者についての意見を伺える方2名の氏名、連絡先

応募締切：2006年7月31日

書類提出先：〒171-8588 東京都豊島区目白1-5-1 学習院大学理学部事務室(封筒に「理学部教員応募書類」と朱書、簡易書留で送付)

問合せ先：[学習院大学理学部事務室] Tel. 03-3986-0221(内線6452), E-mail: sci-off@gakushuin.ac.jp

※詳細は、<http://www.gakushuin.ac.jp/univ/sci/top/faculty-recruit.html> 参照

名古屋大学大学院生命農学研究科教員公募

募集人員：教授1名

研究分野：応用分子生命科学専攻応用生命化学講座(栄養生化学研究分野)

担当講義：栄養科学、細胞生物学・生物化学領域の科目

研究分野：高等動物の細胞および個体を用いた、栄養素と生体との相互作用を中心とした、食と栄養に関連した生命現象についての生化学的、分子生物学的な基礎研究

選考方針：ホームページ(<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/recruit/kyoukan.html>) 参照

応募書類：上記ホームページ参照(締切2006年9月8日(金)必着)

着任時期：2007年4月1日(予定)

応募書類送付先・問合せ先：〒464-8601 名古屋市千種区不老町 名古屋大学大学院生命農学研究科応用分子生命科学専攻 応用生命化学講座(栄養生化学研究分野) 教授選考委員会委員長 牧 正敏

Tel.052-789-4088(直通)

E-mail: mmaki@agr.nagoya-u.ac.jp

※書類はすべて上記委員長あてに書留便でお送り下さい。