

細菌には精密な内部構造があるようである。それによって細菌は形を維持するとともに、成長と分裂を行うことができる。

BACTERIA'S NEW BONES

細菌の新たな骨

Nature Vol.451 (124-126) / 10 January 2008

単にのっぺらぼうで無秩序な袋と考えられてきた細菌だが、今や高度な内部構造が多数見いだされている。Ewen Callaway が細胞生物学の新領域に迫る。

J. IWASA

10年ほど前、ニューカッスル大学（英国）の微生物学者 Jeff Errington は、MreB という不思議な細菌タンパク質をいじくりまわしていた。これを細菌から除去すると、細菌は特徴である円筒形の形状が崩れるのであった。このタンパク質が構造上果たしている明確な役割、さらにはその配列までもが、祖先がアクチンと共通であることを示唆していた。アクチンとは、複雑な細胞の内部に繊維状の大ネットワークを作り出

し、細菌の内部構造の枠組み「細胞骨格」を形成するタンパク質である。しかし、Errington が蛍光標識と固定剤との適切な組み合わせを発見するまでは、機能する MreB を誰も顕微鏡下で見たことがなかったのである。

2001年の論文で Errington は、桿状の細菌 *Bacillus subtilis* の表面に、明るい蛍光を発しながら理髪店のサインポール状の縞模様を描く MreB（上の図の橙色）を世に示した¹。「現れたの

はこんなびっくりするような像でした。このように考え方を根本から変えさせられる像は、研究者として実験をしていてもめったにお目にかかれません」と Errington は話す。

100年以上にわたり、細胞生物学研究の場は「本格的」な細胞、つまり真核生物（動植物や原生生物、菌類などを含むカテゴリー）の細胞であった。真核生物であることを決定づける特徴は、内部構造の「小宇宙」である。ゲノムを

内包し孔が散りばめられた核から、ゴルジ体という脂質の袋、無数のミトコンドリアに至るまで、さらには細胞の周囲のものを輸送して細胞に形と動く能力を与えるタンパク質「ハイウェイ」のネットワークまでもが「小宇宙」でさんざめしている。こうした要素のそれぞれが細胞生物学の重要な発見であり、そしていずれも細菌にはないものである。真核細胞の数百から数千分の一の大きさしかなく、一見して何の特徴的な内部構造も持たない細菌は、細胞生物学の「パーティー」に招待されることはほとんどなかった。しかし Errington の発見はその状況を変化させる動きの一端となった。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の生物学者 Dyche Mullins は、真核細胞内の秩序を維持する分子のケーブルと足場のネットワークを解明することに研究生活の大半を費やしていた。Errington の論文に接した Mullins は、下等な細菌を見つめ直した。「細菌細胞の内部には、我々が見過ぎてきた仕組みが数多く存在していたのです」と Mullins は語る。それ以来、Mullins は細菌の研究に没頭するようになった。昨年 12 月、ワシントン DC で開催された米国細胞生物学会の年次大会で、Mullins は議長を務めた。Mullins が議長に任ぜられたことは、細菌が「パーティー」のゲストの一員に迎えられたことを明示している。

スタンフォード大学（米国カリフォルニア州）の微生物学者 Lucy Shapiro は、この大会で 1 時間にわたって細菌に賛辞を贈った。「大方の人は、細菌の細胞がプールのようなものであって、染色体はこの中に浮かぶスパゲティの固まりのようなものだと考えていました」と語る Shapiro は、細菌細胞生物学という分野を立ち上げたことで多くの人から評価されている。

細胞外のゼネコン

成長と増殖に忙しく、ほかにはほとんど何もしない細菌の生活は、無限の増殖サイクルのようにもみえる。栄養状態の

よい細菌は、高栄養の無菌培地で 30 分に 1 回程度細胞分裂することができる。細胞骨格は細胞の効率的な成長と分裂に最も重要なものであるが、その仕組みの解明は緒に就いたばかりである。

ほぼすべての細菌種で細胞の周囲に巻かれた帯状のタンパク質である FtsZ（前ページの図の黄色）を除去してみよう。真核細胞のタンパク質、チューブリンとごく近縁の FtsZ がなければ、桿菌とよばれる桿状の細菌は 2 つに分裂できずにどんどん長く成長する。デューク大学医療センター（米国ノースカロライナ州ダラム）の細胞生物学者 Harold Erickson は、どういう仕組みかわからないが FtsZ が分裂する細胞を締めつけるのだと話す。真核生物ではチューブリンが細胞の分裂に関与しているが、その役割は FtsZ とまったく異なっている。チューブリンが形成する微小管は細胞分裂のときに染色体を 2 つに引き離すのであるが、その過程はこれまでによく研究されている。

Erickson ははじめ、チューブリンの研究にとりかかった。しかし、1990 年代に別の研究室が発表した細胞内 FtsZ 構造の図に惹きつけられ、FtsZ の情報を集め始めた。研究費を再申請する時期がきたとき、その半分を細菌タンパク質に充てた。「私は決心したのです。チューブリンに関する研究では、まったくひらめかなかったのです。」と Erickson は振り返る。1 回目の研究費申請では資金の獲得はできず、さらに申請が必要となったが、Erickson は顧みなかった。

1 つの細胞から 2 つの細胞を生み出すことは、細胞骨格の重要な仕事の 1 つである。細菌は分裂にあたって、ペプチドグリカンの硬い細胞壁を再構築する必要がある。ペプチドグリカンとは糖とアミノ酸の「煉瓦」から組み上げられた高分子である。桿菌は周囲を MreB タンパク質に取り巻かれなければ、球状に成長する（p.14 の図を参照）。細胞壁の建設と破壊を取り仕切るのは MreB である、とプリンストン大学（米国ニュージャージー州）の微生物学者

Zemer Gitai は語る。MreB とその関連タンパク質が細胞質内にタンパク質の足場を作り、それが細胞質外で細胞壁を「建設する」酵素に新しい「煉瓦」を積み場所を知らせている、というのが 1 つの考えである。Gitai によれば、2 層の膜が MreB のらせんを細胞壁と隔てているため、別のタンパク質が間をとりもってやる必要があるという。

また、細菌が分裂するときには、新しい細胞のそれぞれに自身の DNA が必要である。細菌がもつ 1000 個程度の遺伝子のほとんどは長い染色体上にあるが、プラスミドという小さな環状の DNA も抗生物質耐性などの恩恵を細胞に与えている。

Mullin の研究室では、細菌版のアクチンである ParM というタンパク質を研究している。これは、細胞分裂時に特定のプラスミドが 2 つの娘細胞に 1 コピーずつ確実に行き渡るようにしている。ParM がなければ多くの細胞がプラスミドを得られず、薬物耐性などの重要な機能が失われることになる。

これを避けるため、1 本につながった ParM 分子群（前ページの図の緑色）が新たに複製されたプラスミド（紫色）を手錠の鎖のようにとらえる。2 本の輪ははじめ接近しているが、さらに多くの ParM 分子がこの鎖に吸い込まれるにつれ、細胞の両端に別れていく。Mullin らは、ParM の鎖が自らどんどん伸びていくことを発見した。これは、伸長の加速にほかの物質が必要な我々真核生物のアクチンとまったく異なっている。アクチンとは類縁関係があるものの、ParM はむしろチューブリンに似た機能を持ち、構成単位を着脱することによってたえず自らの長さを変えている。「それは私にとって衝撃的でした」と Mullins は話す。

Mullins らは現在、ほかのプラスミドが確実に娘細胞に受け継がれていく仕組みに注目している。もちろん、プラスミド 1 個の何千倍もの長さをもつ環状 DNA である細菌染色体も対象にしている。「この分野はわからないことだらけです。細胞生物学で私にとって最も重要

な未解決問題は、細菌がどうやって分裂時に染色体を分け合うのかということです」と Mullins は話す。

この領域が極めて魅力的であるのは、わからないことが多くわかっていることが少ないからだ。細菌の DNA 配列が解読されるたびに研究者は新たな構造的要素を発見するチャンスを得るが、それが意外な役割をもっていることは多い。新しいところでは、アクチンタンパク質の 1 種である MamK が、マグネトソームという含鉄構造物をもつ細菌から発見された。この細菌は、地球の磁力を感知することにより、自身が求める条件に最も適合する環境に身を置くことができる。このコンパスが機能するためには、細胞がもつ 1 ダースほどのマグネトソームが 1 列に並ぶ必要があるが、MamK はその道筋を作っている²。MamK の役割を最初に発見したカリフォルニア大学バークレー校（米国）の微生物学者 Arash Komeili は、ゲノ

ムデータベースを調べることにより、マグネトソームをもたない細菌に MamK に似た遺伝子を見つけたという。

百聞は一見にしかず

Komeili のような細菌細胞生物学者によれば、ゲノミクスを利用して細胞骨格の新しい特徴を探し出すことができるという。しかし、画像解析を利用する方がより強力な方法であると、Komeili は語る。細菌細胞によく光が当てられるようになったのは、光学と顕微鏡法の進歩が理由の 1 つに挙げられる。数マイクロメートルの細菌は光学顕微鏡の限界に対して大きさが不十分な場合が多く、世界最高のレンズでも太さ数ナノメートルの分子ケーブルの詳細を見ることはできない。

細菌の細胞内をよく見るためには、細部がぼやける光波の利用をやめる必要がある。可視光よりも波長がはるかに短い電子は、粗面小胞体や完璧に整

列して纖毛を形成する微小管の束など、真核細胞の構造に関して驚異的な情報をもたらしている。その電子を利用しても、細菌に関しては鮮明な画像が得られない。絶対的な教科書といわれる *Molecular Biology of the Cell* の最新版でさえ、細菌を電子顕微鏡の倍率で観察して「無秩序な入れ物」とみている。「この細胞の内部は、明確に組織された構造のない不定形構造のマトリックスのようである」と著者は書いている。

この問題を解決するのは、将来性の高い「低温電子断層撮影法」かもしれない。一般に cryo-EM と称されるこの方法は、細胞を金で被覆したり強い固定剤に漬けたりせず、瞬間的に凍結させた試料の像を撮影する技術である。「この方法を使えば、細胞をほぼ原状のまま観察することができます」とカリフォルニア工科大学（米国カリフォルニア州パサデナ）の生物学者 Grant Jensen は話す。処理が穏やかである

細菌の形が作られる仕組み

球状/球菌



細胞の形が最もよくわかるのは、異常が生じたときである。球菌である黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* を例に挙げる。この細菌のチュープリンタンパク質 FtsZ は細菌の中央部に輪を形成し、これが細胞分裂を支援する。FtsZ の遺伝子が除去されると、細胞は新たな細胞壁の「煉瓦」をあちこちに積むようになり、最終的に、破裂前の細菌は体積が 8 倍に膨張する。FtsZ は、細胞壁作製因子を新たな半球の形成に集中させているのであろう。

桿状/桿菌



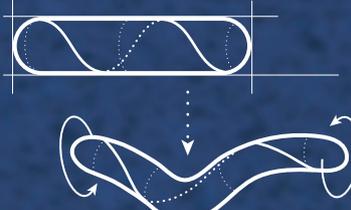
桿菌が桿状になるためには、分裂時に長辺に沿って新たな細胞壁が作られる必要がある。MreB がなければ桿菌は球型になる。MreB のらせん形によって細胞壁構築のための酵素は、確実に細胞の長辺を上下に移動して作用することができる、というのが 1 つの仮説である。その段階が終了すると作業は FtsZ の輪に戻り、新たな丸い細胞端が形成されて 1 本の長い細胞が 2 つに分裂する。

三日月型



複雑な形態には細胞骨格が関与していると考えられるが、これまでに発見された例は 1 つにとどまる。Caulobacter 細菌の屈曲は、クレセンチンという、真核生物の中間的繊維タンパク質の祖先が形成する。このタンパク質を除去すると、形態は三日月状から桿状に変わる。エル大学（米国コネチカット州ニューヘーベン）の Christine Jacobs-Wagner は、クレセンチンが細胞壁を押すことによって正常な弓形が生じるのではないかと考えている。

らせん状



らせん状細菌への進化にはいくつかの方法が考えられる。ライム病原因菌 *Borrelia burgdorferi* などのスピロヘータには、ねじれをもたらす菌体内の尾がある。もう 1 つの方法としては、細胞自体よりも成長が遅いらせん状繊維による膜の内側の被覆が考えられる。細胞壁が伸長すると、この繊維が桿状の細胞をらせん形に変える。現時点でこれは理論にとどまり、実際にそのような繊維が発見されているわけではない。

14 | March 2008 | volume 5

©2008 NPG Nature Asia-Pacific

NATURE DIGEST 日本語編集版

ため細菌の細胞骨格には害が及ばないのである。「もし試料を解凍したならば、細菌は「泳ぎ出す」ことでしょう。それほど生きている状態に近いのです」。

cryo-EM には、ちょうど CT スキャンのように、細胞のさまざまな角度の像を組み合わせるとして三次元像を作り出すことができるという利点もある。最近 Jensen の研究室では、*Caulobacter* という細菌の内側を覆って膜を締めつけている FtsZ の輪の像を収集した。

真核細胞の足場タンパク質遺伝子と類似する細菌遺伝子が最初に探索されたときには何も発見されず、そうしたタンパク質は約 15 ~ 20 億年前に細菌が真核生物と分岐した後で発達したものと考えられてきた。細菌の細胞骨格の発見は、その理論を覆した。

FtsZ は細胞分裂の曾祖父かもしれない、と話す Erickson の研究室は最近、原始的な生物に見立てたごく小さい油滴の内部で、FtsZ が輪を作ること示した。現在の細胞分裂は何十種類もの役者によって念入りな演出が行われているが、最古の細胞の分裂に必要であったのは FtsZ のみと考えられる。Erickson は、このタンパク質にトリプトファンやアルギニンなどのアミノ酸がまったく含まれていないことを指摘したが、一部ではこれは後の進化の結果ではないかと考えられている。

進化が進むにつれて細胞骨格は新たな機能を持ち、複雑さが増大した。真核生物が細菌から分岐した後のある段階で、真核生物の細胞骨格はいつの間にか固定されたと考えられる。酵母からヒトに至るまで、真核生物のタンパク質は娘染色体を分裂中の細胞の両端に牽引したり小胞体は確実に核に寄り添うようにしたりするなど、異なる種でも同じ仕事を多数担っている。複雑性の高い真核生物はアクチンで筋肉を収縮させたりケラチンで毛を作ったりするものがあるが、こうした仕事は「主題による変奏曲」である。

細菌では事情が異なる、と Mullins は話す。細胞の形を決定するアクチンは

細菌界の中ではさまざまな機能を持ち、結核菌などの桿菌では存在しないものさえある。細菌は数が多く単細胞の生活様式をとっていることから、「真核生物とは異なり、基本的な機構を好きなように利用することができる」のだという。

しかし、細菌の細胞骨格タンパク質が真核生物と共通の「自己集合」という性質をもつという事実は、細菌が、より高次で複雑な種のタンパク質の機能の解明に、一筋の光を投げうることを意味している。アクチン分子同士が結合する仕組みが、MreB の分子構造から説明されたのはその一例である。そして多くの場合、真核生物よりも細菌のタンパク質の方が、修飾など実験上の改変に対する細胞の抵抗が小さい。例えば、アクチンの発現量を上げると真核細胞は死ぬものが多いが、細菌では特に問題がないようである。

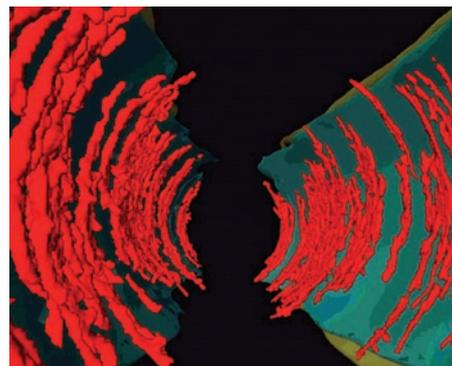
また細菌は遺伝子が少ないため、すべての細胞の生命活動に関する根源的な疑問を研究するのに理想的である。細胞骨格は細菌および真核生物で組織化の中心として機能していると考えられるが、こうしたタンパク質が、細胞の両端や細胞が分裂する部位など、細胞内の正確な位置に移動する仕組みは知られていない。

細菌の内部を調べることは、知的関心をよぶばかりでなく実用性がある。細菌細胞生物学者は、米国立衛生研究所 (NIH) などの研究資金拠出機関に今一度その実用性を思い出させ、政策の見直しを求めなければならないと認識している。例えば、A22 という化学物質は MreB が長いケーブルを形成するのを妨げることによって細菌の増殖を遅延させるし、また FtsZ がなければ細菌の多くは死滅する。細菌の細胞骨格を標的とする抗生物質は現時点で存在しないが、薬剤耐性が出現してきている昨今、MreB のらせんや FtsZ の輪などの構造物は細菌の武装の弱点となる可能性がある。

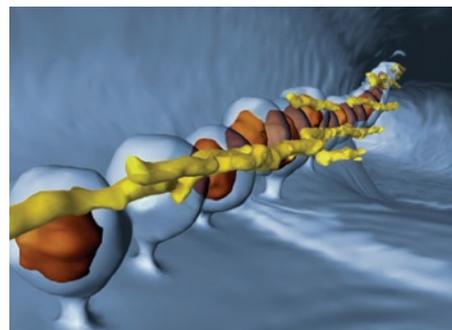
しかし、研究者が細菌の細胞の謎を解き明かそうとする中、疾患の治療がなおざりにされている場合が多い。



電子顕微鏡は、大腸菌などの細菌に秩序だった内部構造が存在しないことを示唆している。



変異型 *Caulobacter* の低温電子断層撮影法により、分裂しようとしている細胞のくびれを覆う FtsZ 繊維の固まり (赤色) が認められる。



磁性細菌 *Magnetospirillum magnetotacticum* では、MamK というアクチン様繊維 (黄色) がマグネソーム (含鉄構造物) の鎖を形成する。

Mullins にとってこの領域の進歩は、自分が「細菌の海」に飛び込んだこと正しかったと証明するものであるが、その深遠な果てに迫っている者はいない。「生物学には手つかずの領域がたくさんあるのです」と Mullins は話す。 ■

Ewen Callaway は *Nature* のワシントン DC オフィスでの実習を最近修了。

1. Jones, L. J. F., Carballido-Lopez, R. & Errington, J. *Cell* **104**, 913-922 (2001).
2. Komeili, A., Li, Z., Newman, D. K. & Jensen, G. J. *Science* **311**, 242-245 (2006).