

微生物機能発現のメカニズム解明と応用



多様性が生み出す微生物の魅力

生命誕生からおよそ40億年の長い歴史の中で微生物は多様な進化を遂げ、地球上のほとんどあらゆる環境に適応してきた。優れた物質変換能を有する微生物は地球上の物質循環の主役であり、また、動植物には見られない微生物特有の様々な機能は食品製造・物質生産・環境保全などに活用され、人類の豊かで持続可能な暮らしの実現に必要な不可欠なものとなっている。我々はユニークな機能を有する微生物を自然界から分離し、その機能発現の分子機構を解明して応用する研究に取り組んでいる。



環境物質化学研究系 分子微生物学 教授 栗原 達夫

1991年に京都大学大学院工学研究科工業化学専攻の博士課程を中退して化研に came。大学進学時はブルーボックスなどの影響で生化学から量子化学まで化学の広い分野に興味があり(もちろん詳しいことが分かるわけもなく雰囲気だけです)、悩んだあげく化学を広く学ぶことができそうな工業化学科を選びました。1~2回生の頃から生化学へ

の思いが強くなり、4回生からは工業生化学講座で石油を資化する酵母の代謝酵素や細胞小器官の研究に取り組みました。その後、現在主宰している農芸化学系の研究室の助手に採用していただき、米国留学などを経て現在に至っています。特殊能力を備えた微生物を自然界から探索し、その機能発現の分子基盤を明らかにして応用展開する研究に取り組んでいます。

微 生物の特徴は、その多様性にあります。長い進化の過程で、地球上のほとんどあらゆる環境に適応した多様な種が生まれてきました。動植物が息できない過酷な環境に適応した種も多く、100℃を超える高温で生育できるもの、低温で生育する能力を獲得したもの、強酸性・アルカリ性環境に適応したもの、深海のような高圧力を好むもの、高い放射線耐性をもつものも知られています。また、独特な物質変換能力を有したものが多く、多様な物質を栄養素として生育し、種々のユニークな物質を合成するものが知られています。それらの研究からは、動植物の研究からは知ることができない生物のポテンシャルを知ることができます。微生物は地球上の物質循環の主役であるばかりでなく、応用的観点から価値の高いものも多く、人類はその機能を活用し、発酵食品を始めとする様々な食品類や医薬品・化成品などの製造、環境保全技術開発、資源・エネルギー開発、農業技術開発などを行ってきました。このような研究開発では、目的にかなった微生物の自然界からの探索が鍵となります。

我々の研究室では基礎的観点・応用的観点から興味深い特性を有する様々な微生物を自然界から分離し、その機能発現の分子機構解明と応用開発に取り組んできました。最近では、細胞外に膜小胞^{※1}を高生産する細菌を魚類の腸管内容物から発見しました(黄葉61号表紙写真)。細胞外膜小胞は微生物に限らず、動植物を含めたほとんどあらゆる生物が生産し、細胞間のコミュニケーションなどで重要な役割を担うことが近年の研究で明らかにされつつあります。ドラッグデリバリーの担体としての利用など、応用面でも大きな注目を集めています。細菌由来の細胞外小胞については、ワクチンとしての利用なども期待され(図1)、一部は既に実用化されています。このように生理的にも

応用的観点からも注目される膜小胞ですが、細菌がどのような分子機構で膜小胞を生産しているのか、その根幹に関わる機構(膜小胞の細胞表層からの出芽を司る機構、膜小胞の大きさや形状を決定する機構、膜小胞を細胞表層から切り離す機構など)の詳細は不明です。我々は、独自に単離した上記の細菌の膜小胞高生産性を活かし、本菌を用いて膜小胞生産のメカニズム解析を進めています。

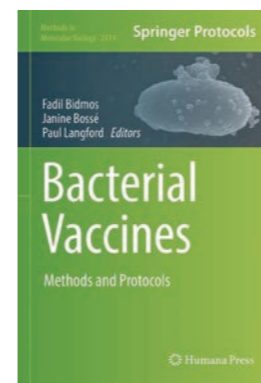


図1 「Bacterial Vaccines: Methods and Protocols (2022) Springer Nature」表紙。写真は当研究室で発見された *Shewanella vesiculosa* HM13

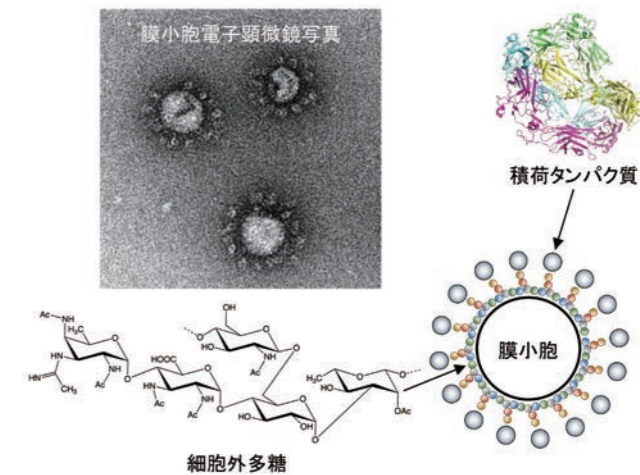


図2 膜小胞高生産菌 *S. vesiculosa* HM13 の膜小胞構造モデル

これまでの研究により、本菌が従来知られていなかった新奇な構造を有する多糖を細胞表層に有すること、この多糖が膜小胞形成において主要な役割を担っていること、膜小胞の主要なタンパク質が多糖との相互作用を介して膜小胞表層に積み込まれることなどを明らかにしてきました(図2)。また、生体機能設計化学研究領域(二木研究室)で開発された曲率認識ペプチド^{※2}を用いて膜小胞を簡便・迅速に定量できる系を構築し、これを利用した変異株ライブラリーのスクリーニングによって、膜小胞生産に関与する種々の遺伝子を同定し、その機能解析を進めています。得られた知見は膜小胞形成機構の解明に寄与するばかりでなく、人工的に様々な機能を付与した膜小胞(種々の酵素を集積したナノリアクターとして利用できる膜小胞など)を開発・生産することにも繋がると考えられます。

我々の研究室では国内外の多くの大学から大学院生を受け入れ、研究を通じた教育を行っています。現在所属している11名の学生の出身大学・学科はすべて互いに異なっており、非常に多様性に富んでいます。多様なバックグラウンドをもつ構成員の相互作用から生まれる活力を基盤として、微生物科学の面白さを伝えるユニークな研究成果を世界に発信していきたいと考えています。

※1 膜小胞
脂質膜で囲まれた直径数十nm程度の球状のカプセル

※2 曲率認識ペプチド
細胞のような曲率の小さい膜には結合せず、膜小胞のような曲率の大きい膜に特異的に結合して蛍光を発するペプチド



ディスカッション中の川本純 准教授と高野遥さん(修士1回生)