微生物学

薬剤耐性菌は「利他行動」で仲間を守る

Altruistic defence

Hyun Youk and Alexander van Oudenaarden

2010年9月2日号　Vol. 467 (34–35)

抗生物質の存在下で、培養細菌の中の一握りの細胞による「思いやりのある行為」が、
残りの細胞集団全体の生存を助けるケースがみられた。
このような知見は、抗生物質耐性菌のまん延という公衆衛生上の大きな問題に対して、さまざまな示唆を与えてくれそうだ。

抗生物質耐性菌は、細菌集団内のわずかな細胞のDNAに、抗生物質の作用をかわす変異が起こることで生まれる。例えば、抗生物質が効くよりも早く抗生物質を排出できるような変異を獲得した細菌は、抗生物質存在下で選択的に増殖できるという強みを得る。その強みは、娘細胞さらにはその後の世代へと伝わっていく。こうして変異細菌が増殖し、やがて、耐性をもたない仲間よりも数が多くなり、最終的にはその集団を支配するようになって、抗生物質がほとんど無力化されてしまう。抗生物質耐性菌のまん延という世界的な問題は、こうして引き起こされている[1]。

Leeら[2]は、この構図の新たな見方を*Nature* 2010年9月2日号で発表し、抗生物質の脅威にさらされた細菌が、集団としてどう対応するかを明らかにした。この研究成果から、抗生物質の正しい処方を編み出すには、微生物集団の増殖パターンを定量的に理解することが極めて重要であることが浮き彫りになった。

例えば、耐性を獲得した細胞が、耐性をもたない仲間が抗生物質に立ち向かうのを助けるような物質を分泌する、と仮定しよう。このような挙動は、細菌集団全体を消滅しにくくすると考えられる。細菌種全体からみれば、希少な耐性変異細胞が集団を支配するのにかかる時間を待つ必要がないうえ、集団レベルの遺伝的多様性も確保されるからだ。

Leeら[2]は、まさにこのような「思いやりのある行為」が、抗生物質にさらされた大腸菌集団で起こっていることを明らかにした。研究チームは、わずかに現れる変異細胞が、変異が生じていない仲間の細胞を、先に述べた方法で助けることを実証したのだ。ほんの一部の変異細胞の取る行動が、集団全体の耐性につながっているわけだ。しかし彼らは、それを「遠回りな方法」で実行している。その方法は、いかにして抗生物質耐性が一見当たり障りのない無関係なプロセスから現れるのかを、明確に示している。

Leeらは「ノルフロキサシン」という抗生物質を用いて研究した。この抗生物質は、細菌の細胞分裂と増殖に重要な、DNA複製に不可欠のタンパク質を標的とする。研究では、培地に存在するノルフロキサシンの選択圧の下で、最初は遺

©2010 NPG Nature Asia-Pacific. All rights reserved

伝的に同じだった大腸菌細胞の中から、時間が経つとどうやって変異細胞が生まれるのかを調べた。まず、致死量未満の中程度のノルフロキサシンを含む培地で培養したところ、細菌の増殖は妨げられた。しかし2日のうちに、集団全体が一定量の抗生物質に対する耐性を高め、集団全体の増殖速度は上昇した。

続いてノルフロキサシンの量を増やすと、集団全体の増殖は再び減速した。しかし2日のうちに、その集団はまたしても耐性を高め、増殖速度は回復した。細胞に対して次々に負荷をかけるこのような「綱引き」は10日間続けられ、最終的に細胞集団は、当初の約5倍のノルフロキサシンに耐えられるようになった。しかし、だからといって、細菌集団の中のすべての細胞が変異によって耐性を獲得したわけではない。

Leeらの研究[2]の新規性は、個々の細胞がノルフロキサシン耐性を高めていく過程で、その耐性をもたらすメカニズムの時間的特徴を明らかにした点にある。細胞集団から分離された耐性変異細胞のほとんどすべては、集団全体と比べて、ノルフロキサシンによる増殖障害への対抗能力が低いことがわかった。つまり、これらの細胞を単独でノルフロキサシンに曝露(ばくろ)したときの増殖は、耐性細胞と非耐性細胞が混在する集団全体の増殖よりも遅かったのだ。ところが、1、2個とわずかではあるが、分離された耐性変異細胞の中に、集団全体よりも増殖の速いものがあった。

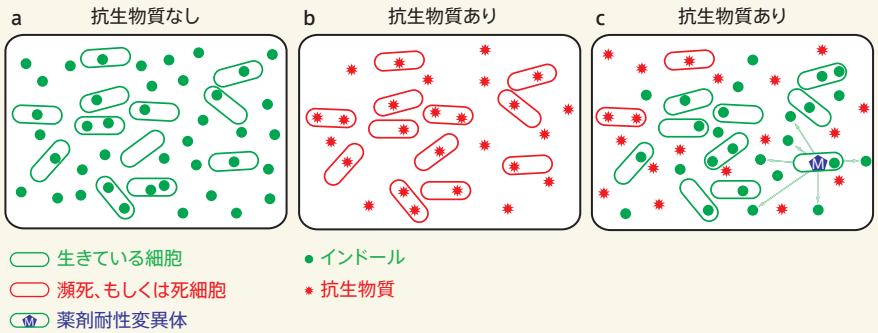
Leeらは、こうしたごく一部の高耐性の変異細胞が「インドール」という小さな分子を作り、集団全体の耐性を高めていることを明らかにした。このインドールは仲間の細胞の内部まで簡単に散らばり、ノルフロキサシンに対する分子レベルの防御機構の引き金を引く。注目すべきは、細胞に生じた薬剤耐性変異自体が、直接この「利他的な挙動」を引き起こしているわけではない点だ。

細菌は通常、抗生物質がないときにインドールを作り、抗生物質があるときは作らない(図1)。研究チームが明らかにしたのは、耐性の高い変異細胞は、最初の数日間にノルフロキサシン存在下で生存するのに有利な変異を獲得しているが、それとともに、インドールの産生を継続させる変異も獲得していたことだ。この「おまけ」によって、耐性のはるかに低い仲間の細胞が抗生物質と闘うのを助けることができるようになったわけだ。耐性の高い変異細胞が、自分の耐性には必要のないインドールの産生にエネルギーを投じるのだから、彼らの行為は、同種の仲間に対する利他的行動の一形態と考えられる。Leeらは、別の抗生物質「ゲンタマイシン」についても同じ実験を行い、細菌の反応が同じであることを発見した。つまりこの現象は、薬剤特異的なものではないということだ。

この研究では、細菌集団中の個々の細胞を分離することによって、抗生物質の存在下でどのような変異がどうやって生まれるのかを追跡した。こうした研究は、抗生物質を処方するための動的な戦略を最適化するのに不可欠である。そうした情報は、例えば投与量や投与期間を変える必要性を評価するのに役立つだろう。Leeらはまた、細菌集団内部に生まれる耐性変異細胞の別々のグループどうしの相互作用によって、集団全体が抗生物質に対してさらに堅固な防御体制を取りうる事実も明らかにしている。集団レベルの挙動と大きく異なるたった1つの細胞の挙動は、システム生物学の重点的な研究対象となっている。今回の成果は、そうした研究の有意義な例を新たに示したことにもなる。

単細胞生物の集団的行動は、彼らに協調して行動する能力があることを示している。その例が、生息密度を感知して物質の産生をコントロールするクオラムセンシング[3]や、その機構に制御されるバイオフィルムの代謝[4]、そして今回の抗生物質耐性という現象である。今回の結果[2]は、抗生物質耐性と闘う研究だけでなく、「何が多細胞生物を構成しているのか」という定義を追求する研究にとっても、非常に意味のあるものといえよう。■

(翻訳：小林盛方)



HH Lee *et al.*

図1. 細菌集団全体が抗生物質耐性となるメカニズム。
a. 細菌は通常、抗生物質がないときにインドール産生を行う。b. 抗生物質があると、耐性変異をもたない細胞はインドールの産生を止め、最終的には死んでしまう。c. 抗生物質に対して高耐性を獲得した細胞は、抗生物質存在下でもインドールを産生することができる。このインドールは、集団内の耐性変異をもたない細胞の抗生物質耐性を高め、その結果、集団全体の生存能力が上がる。

Hyun Youk と Alexander van Oudenaarden、マサチューセッツ工科大学物理学科および生物学科(米国)。

1. Martinez, J. L., Banquero, F. & Andersson, D. I. *Nature Rev. Microbiol.* **5**, 958–965 (2007).
2. Lee, H. H., Molla, M. N., Cantor, C. R. & Collins, J. J. *Nature* **467**, 82–85 (2010).
3. Bassler, B. L. & Losick, R. *Cell* 125, 237–246 (2006).
4. O'Toole, G., Kaplan, H. B. & Kolter, R. *Annu. Rev. Microbiol.* **54**, 49–79 (2000).

©2010 NPG Nature Asia-Pacific. All rights reserved