

2024 年 5 月 30 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

学校法人日本大学

ウイルスの残骸が宿主細菌の集団構造形成と繁殖を制御する仕組みを解明

土壌細菌の一つである放線菌が作るウイルスの残骸（ウイルス様粒子）を発見し、これが宿主細菌の組織化と繁殖を促すことを明らかにしました。この粒子は細菌に感染するウイルスであるファージに由来し、粒子内部に搭載した酵素の機能を通じて適切な細胞集団構造の形成とその形態分化を助けます。

ウイルスは地球環境の至るところに存在しており、生物はその脅威を排除するためのさまざまな仕組みを発達させてきました。その一方で、代表的な土壌細菌である放線菌のゲノム（遺伝情報の総体）にはウイルスの残骸（ウイルス様粒子）を作る遺伝子群が高度に保存されていることが知られていますが、その意義はよく分かっていませんでした。

本研究では、放線菌の一種 *Streptomyces davawensis* (*S. davawensis*) に着目し、この細菌が作るウイルス様粒子が宿主の繁殖を促す機能を持つことを発見しました。ウイルス様粒子を作らない *S. davawensis* の変異株のコロニーでは、細胞集団の適切な構造を作るための足場としての役割を果たす細胞外 DNA が著しく減少しており、細胞が異常な凝集体に閉じ込められている様子が観察されました。さらに詳細な解析を進めたところ、ウイルス様粒子の中にはゲノム DNA を部分的に分解するユニークな酵素タンパク質（エフェクター）が格納されており、これがウイルス様粒子の機能の正体であることが分かりました。すなわち、ウイルス様粒子によって宿主の細胞膜に打ち込まれたエフェクターがゲノム DNA の一部を断片化し、ウイルスの感染プロセスと似た機構でこの DNA 断片を細胞外に移動させることで、宿主の細胞集団の繁殖に適した足場や養分を提供すると考えられます。本研究成果は、細菌がかつてウイルスだったものを取り込み、自身の生活環をスムーズに遂行するためにそれを利用する、したたかな生存戦略を示唆しています。

研究代表者

筑波大学生命環境系

永久保 利紀 助教

日本大学生物資源科学部

西山 辰也 専任講師

研究の背景

ウイルスは、遺伝物質やタンパク質などからなり、ヒトから細菌に至るまでさまざまな宿主生物に感染するナノ粒子です。地球上にはおよそ 10^{31} 個ものウイルス粒子が存在すると考えられており、これは推定される地球上の全細菌細胞数のおよそ 2 倍です。そのため生物は、ウイルスの脅威から身を守るため、ウイルスの侵入と感染を阻むさまざまな仕組みを発達させてきました。このように、基本的にウイルスは生物にとって「敵」として認識・排除されますが、土壌細菌の一つで、抗生物質の生産者として知られる放線菌^{注 1)}のゲノムには、かつて放線菌に感染したウイルスだったと思われる粒子（ウイルス様粒子）の残骸をコードする遺伝子群が高度に保存されています。しかし、放線菌が、感染性ウイルスとしての機能を完全に失った残骸であるウイルス様粒子を保持し続けている理由は、よく分かっていませんでした。

研究内容と成果

本研究グループでは、フィリピンの熱帯雨林の土壌から単離された放線菌 *Streptomyces davawensis* (*S. davawensis*) が作るウイルス様粒子に着目し、その機能と意義の解明を進めてきました。*S. davawensis* が持つウイルス様粒子は、いわゆる「典型的な」放線菌のウイルス様粒子とは遺伝的に遠縁な、放線菌にはほとんど見られない系統の粒子であり、これは *S. davawensis* の祖先にあたる放線菌において、ウイルス様粒子を置き換えることに十分なメリットがあったことを示唆しています（図 1）。そこで、ウイルス様粒子を作らない *S. davawensis* の変異体を取得し、詳しく調べたところ、野生型の *S. davawensis* に比べて、変異体の孢子形成、すなわち繁殖が顕著に低下していることが分かりました（図 2）。この変異体のコロニーでは、細胞が異常な凝集体に絡め取られ、孢子形成に必要な細胞の形態分化が妨げられている様子が観察されました。多くの場合、このようなコロニー形態の異常は、細胞から放出され多細胞集合体の足場として機能する細胞外マトリクス^{注 2)}の組成の変化に起因することが知られています。そこで、この組成を調べてみると、ウイルス様粒子の欠損変異体では、主要な細胞外マトリクス成分の一つである細胞外 DNA が顕著に減少していました。このような現象がウイルス様粒子のどの構成要素によって引き起こされているかを特定するため、培養物からウイルス様粒子を単離し、そこに含まれるタンパク質を網羅的に調べました。その結果、ウイルス様粒子から針のような構造体が飛び出しており、そこにゲノム DNA を断片化する酵素として機能するユニークなタンパク質 Tme（エフェクター）が付随していることが分かりました。また、Tme を欠いた *S. davawensis* の変異体は、上述のウイルス様粒子そのものを欠いた変異体とよく似た性状を示したことから、Tme が本研究で見出されたウイルス様粒子の機能を担っていることが明らかになりました。

さらに興味深いことに、ウイルス様粒子はかつてファージ（細菌に感染するウイルス）であった可能性が高く、Tme はファージの巻尺タンパク質という構成要素に進化的に由来することが示唆されました。巻尺タンパク質はひも状のタンパク質としてファージ粒子の中に格納され、ファージが標的細胞に感染する際に細胞膜へと差し込まれてファージから注入される遺伝物質の通り道となります。Tme は、巻尺タンパク質と同様に細胞膜に差し込まれることから、*S. davawensis* のゲノム DNA の一部を断片化する一方で、それらの断片が細胞外へと出ていくための通り道を提供する、つまり、Tme とそれを格納するウイルス様粒子は、ファージの感染プロセスとは「逆向き」に、ゲノム DNA を宿主細胞の外側に運ぶのを助けていると考えられます。細胞外に出たゲノム DNA（細胞外 DNA）は、細胞集団の適切な組織化のための足場や養分として機能し、*S. davawensis* がコロニーから飛び出して孢子を形成するのを促します（図 2）。

今後の展開

通常、生物にとってウイルスは排除すべき存在と見なされますが、長い進化の歴史の中で生物は、ウイルスを取り込んで利用する術も見いだしてきました。その一例として知られるのは内在性レトロウイルスで、かつては動物に感染するウイルスでしたが、現在では胎盤の形成に関わり、動物の繁殖に重要な役割を果たします。今回、細菌においてもウイルス由来の遺伝子が繁殖を促しうることが初めて分かったことは、ウイルスという厄介な存在に対する認識を大きく転換させるかもしれません。

また近年、ウイルス様粒子を「特定の細胞にタンパク質を打ち込むツール」としてナノ医療などの分野に応用しようとする研究が盛んになっています。本研究で発見したウイルス様粒子の新規エフェクター Tme にはその作用点を細胞膜周辺に限定できるという特長があり、今後、AI 等を活用して Tme を副作用の少ないタンパク質送達ツールとして改変する研究を進める予定です。

参考図

典型的な放線菌のウイルス様粒子を
コードする遺伝子群



祖先的な放線菌

そのまま受け継がれた

どこかで置き換わった？

典型的な放線菌のウイルス様粒子を
コードする遺伝子群



*S. davawensis*のウイルス様粒子を
コードする遺伝子群



遠縁



典型的な放線菌
(*S. lividans*など)

近縁

S. davawensis

図1 本研究の着眼点

放線菌にはウイルス様粒子をコードする遺伝子群が広く保存されており、それらの多くは放線菌の祖先がウイルスから獲得した遺伝子群が種の分化とともに、そのまま子孫に受け継がれてきたものであると考えられる。一方 *S. davawensis* は、放線菌の一種でありながら遺伝的に遠縁なウイルス様粒子の遺伝子群を保持しており、これは進化の過程のどこかでウイルス様粒子の遺伝子群の置き換えが起こったことを示唆している。

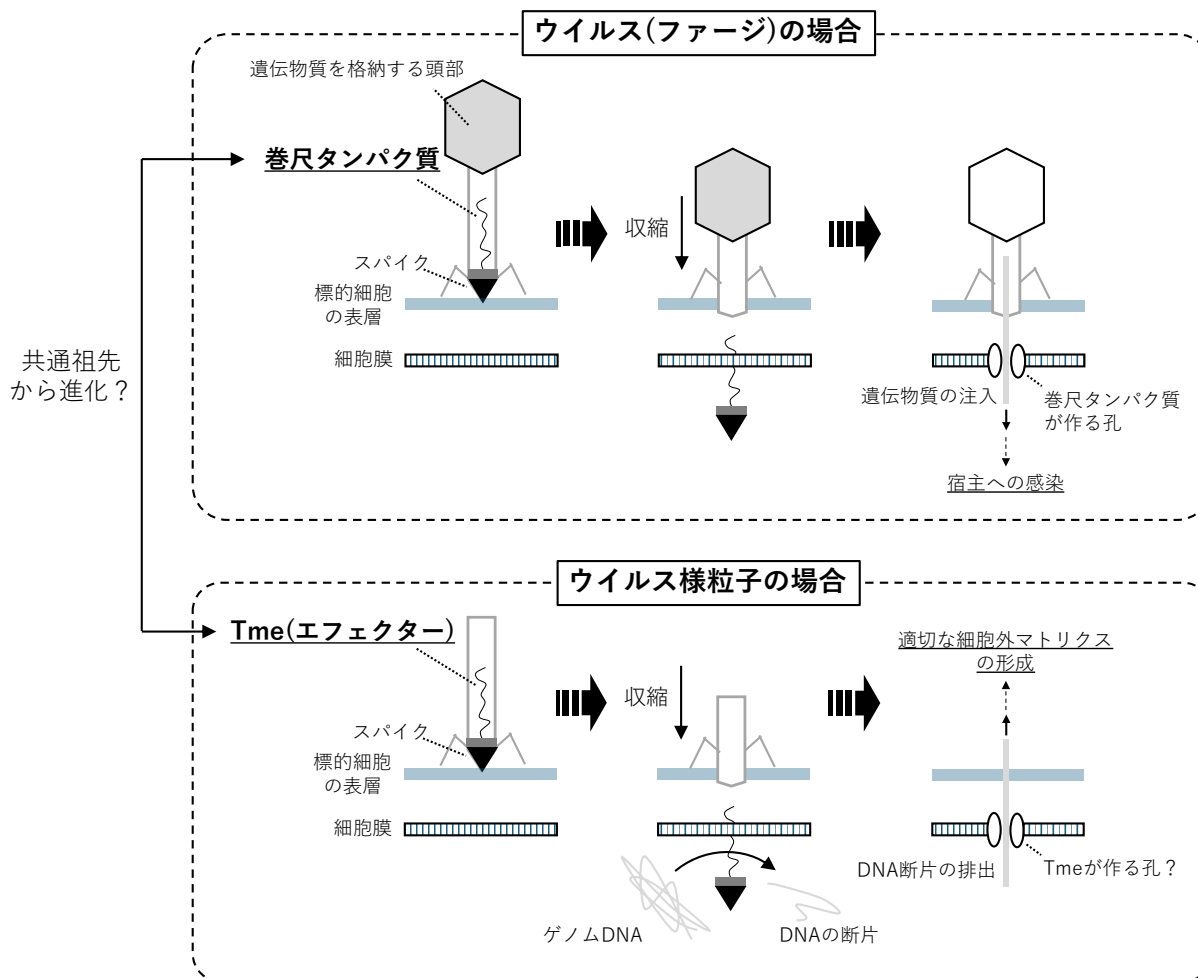


図2 Tme を介したウイルス様粒子の推定機能モデル

Tme の機能モデルは、細菌に感染するウイルス（ファージ）の巻尺タンパク質との進化的な関連から推測される。ひも状の巻尺タンパク質はファージ粒子の中に格納されているが、外に押し出されると細胞膜に突き刺さってファージの遺伝物質の通り道を作る。Tme は巻尺タンパク質と同様に、ひも状のタンパク質としてウイルス様粒子に格納されて細胞膜に突き刺さる性質を持つ。さらに、Tme の末端には宿主のゲノム DNA を断片化（分解）する活性があり、この活性は、Tme が作る孔を通じて細胞外に排出できる程度にゲノム DNA のかさを減らす上で役立っている可能性がある。ただし、Tme の DNA 分解活性はあくまでも部分的であり、かつ細胞膜付近のゲノム DNA のみを標的とすることから、Tme の活性は宿主細菌に対して致命的なものにはならない。

用語解説

注1) 放線菌

土壌などに広く分布している細菌で、糸状の細長い細胞形態を有する。さまざまな抗生物質を生産する細菌としてよく知られている。環境条件に応じて孢子を形成することで、細胞数を増やして繁殖する。

注2) 細胞外マトリクス

細胞から放出されたポリマー状の生体分子からなる複雑な細胞間物質。細菌においては、DNA、タンパク質、多糖が主な構成因子であり、その組成は多細胞集団の組織化やコロニーの物理的・化学的性質を大きく左右する。また、細菌細胞の栄養源としても再利用される。

研究資金

本研究は、日本学術振興会（19K15726、23K13863、23K26811）、科学技術振興機構（JPMJMI21G8、JPMJGX23B2）、公益財団法人発酵研究所、サントリー生命科学財団の支援の下実施されました。

掲載論文

- 【題 名】 Contractile injections systems facilitate sporogenic differentiation of *Streptomyces davawensis* through the action of a phage tapemeasure protein-related effector
(収縮性注入機構はファージの巻尺タンパク質に関連するエフェクターの作用を通じて *Streptomyces davawensis* の孢子形成を促す)
- 【著者名】 永久保利紀（筑波大・生命環境系）、西山辰也（日本大学・生物資源科学部）、山本達也（筑波大・生命環境系）、野村暢彦（筑波大・生命環境系）、豊福雅典（筑波大・生命環境系）
- 【掲載誌】 *Nature Communications*
- 【掲載日】 2024 年 5 月 24 日
- 【DOI】 10.1038/s41467-024-48834-9

問い合わせ先

【研究に関すること】

永久保 利紀（ながくぼ としき）

筑波大学 生命環境系 助教

TEL: 029-853-5079

Email: nagakubo.toshiki.gp@u.tsukuba.ac.jp

URL: <https://www.u.tsukuba.ac.jp/~nomura.nobuhiko.ge/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

日本大学生物資源科学部庶務課

TEL: 0466-84-3800

E-mail: brs.koho@nihon-u.ac.jp