

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-5. ケミカルバイオロジーとその周辺分野
小項目	2-5-1. 複雑系統合のための化学シグナル物質の解明

<p>概要</p> <p>マイクロ生態系における応答機構はクオルモンシグナル因子を介した情報統御に強く支配されている。このクオルモンシグナルによる生物間の情報交信網を解き明かし、強力なシグナルミックスによるシグナル統御を果たすことで、負荷環境緩和能力や病原性抑制などに代表される生物群集の機能性を合目的に制御する技術、特にバイオフィーム形成制御技術の開発が必要とされている。これを新世代の生物生産化学制御技術の基盤とする。</p>	<p style="text-align: center;">微生物機能の強化へクオルモン分子の応用</p>
<p>現状と最前線</p> <p>(背景) 生物個体、例えば免疫系がその機能性を十分に発揮するには、シグナル物質の統御が働き、適度なフィードバックが機能するような調整機構の存在が必須であるように、マイクロ生態系やマクロ生態系においても、生物群集の環境変化に対する応答機構はクオルモンと総称されるシグナル因子を介した情報統御に強く支配されていることが分かり始めている。原核生物に由来するクオルモンシグナルの多くは<i>N</i>-アシル-L-ホモセリンラクトン類 (AHL) であるが、最近、多くの非<i>N</i>-アシル-L-ホモセリンラクトン型のクオルモン分子が相次いで見つかり、これらが機能分担を行っていることが明らかにされた。これらクオルモン分子の幾つかは、真核生物と原核生物との界を超えた化学交信にも関わっていることが指摘されるようになった。クオルモンシグナル伝達による細胞間の化学交信は、生物生産性の向上負荷環境に対する緩和能力の発揮 (コンソーシアム形成)、抗生物質生産性の亢進や負荷環境に対する耐性付与 (バイオフィーム化)、病原性発現の抑制 (病害防除)、移動性に関連した集団行動の統御 (スウォーミング) などに重要な役割を果たしている。このクオルモンシグナルの直接的あるいは間接的制御によって、これまで防除や除去が困難とされてきた、例えば免疫機能が低下している患者の緑膿菌感染症や、モミ内感染したイネ苗立枯れ病などに対し、非常に高い効果を発揮する場合がある。抗生物質エリスロマイシンは、そのクオルモン攪乱効果をもち、かつ実用的に用いられている、数少ない薬剤でもある。</p>	

(現状と最前線) 1993年に紅藻の一種から単離され、*N*-アシル-L-ホモセリンラクトン類似構造をとることが報告された臭素化フラノン類が、近年、クオルモンシグナルミミックとして機能していることが指摘された。この報告を発端として、これら臭素化フラノン類が多くグラム陰性細菌のクオルモンシグナル受容を阻害するクオルモンミックスであることが明らかにされた。現在、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* を用いて、クオルモンシグナルの多様性とそれがもつ生理的ならびに生態学的意味の究明が展開している。緑膿菌では、*N*-アシル-L-ホモセリンラクトン型クオルモン分子 (アルキル側鎖の鎖長と修飾によって、緊縮制御因子 ppGpp 依存型と ppGpp 非依存型の 2 種類が存在) と非 *N*-アシル-L-ホモセリンラクトン型クオルモン分子 (2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone, PQS) が知られている。また、バジル根からは、緑膿菌のバイオフィーム形成を抑制する因子として rosemaric acid が単離同定され、これが高等植物根から放出されるクオルモンミックスの一種であることが分かった。芳香環を持つ類似の化学物質がクオルモンミミックとして働く例としてはヒト体液中の adrenaline (epinephrine) が挙げられ、これを大腸菌 O-157 株が感知して毒素産生が促される。これらのクオルモンシグナルが完全にブロックされた場合の劇的な効果は、クオラムクエンチング (AHL を加水分解する AHL lactonase 遺伝子の植物への導入によるクオルモン分子の分解促進) や、低濃度のエリスロマイシンによる緑膿菌感染症治療効果がこの抗生物質のもつバイオフィーム形成阻害活性によるとの指摘などからも明らかである。このクオルモンシグナルのネットワークは、マイクロフロー内で複雑に連携しているため、そのシグナル統御の全容は明らかになっていない。しかしながら、上述のとおり、一見複雑に見えるシグナルネットワークの上流が、実は緊縮制御因子による支配を受けているものとそうでないものとに二分されていることなどが徐々に理解され始めている。従って、シグナルネットワークの丹念な追跡とメタボローム解析や DNA アレイ解析を取り込んだアッセイの工夫によって、ひとつひとつのシグナル分子を有機化学的に明らかにし、マイクロフローが維持されるシグナル統御が何によって支配されているかを解明する、生命複合系における複雑系解析が待望されている。

A. Camilli & B.L. Bassler. Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science*, **311**, 1113-1116 (2006).
 篠原信：病憎んで菌を憎まず。化学と生物, 44, 364-372 (2006).

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 1) バイオフィーム形成を阻害する強力なクオルモンアンタゴニストの発見。
 - 2) クオルモンアゴニストの検索と、それを用いた生物複合系の機能性亢進技術の開発。
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 1) 既成バイオフィームを崩壊させるクオルモンキャンセリングシグナルの検索。
 - 2) クオルモンミミック素材によるバイオフィーム形成の完全制御技術の開発。

キーワード

根圏生物複合系、三者同盟、クオルモン分子、物質循環と再利用

(執筆者： 橋床 泰之)