

微生物，非純粋培養のすすめ

萩原 大祐

「99%以上の野生動物は，飼育できない」という，どこかで聞いたような格言がある（今作った）。動物園のおりの中は特殊な環境なのだ。天敵が存在せず，不自由な環境に身を置く動物たちを見て，野生での生活を十全に理解するのは難しい。話をそのまま，実験室の微生物に当てはめて考えて欲しい。19世紀にKochが考案した平板培養法により，研究対象の微生物は純粋に分離され，機能との結びつきを明らかにできるようになった。この培養技術の登場により，近代微生物学は大きく発展したが，捕獲した微生物をおりに閉じ込め飼育するだけの研究では，微生物の真の生態の理解から遠いことは自明である。

微生物学の巨頭の一人，Flemingによるペニシリンの発見は，この純粋培養法に対する象徴的なアンチテーゼとなる。何しろ，ペニシリウム属糸状菌のコンタミネーションが，世紀の発見につながったからである。以降，糸状菌や放線菌から薬のタネとなる化合物の探索が繰り返されて久しいが，近年では“純粋”ではなく，意図的にコンタミネーションさせた培養方法に期待が集まっている。すなわち，複数の微生物を用いる共培養である。

従来，代謝工学における共培養もしくは混合培養法というと，異なる微生物間で代謝産物を受け渡し，個々の代謝の総和として複雑な物質生産を達成させる，物質変換型の培養法を指すことが多い¹⁾。日本酒醸造における並行複発酵はまさにそれに相当する。一方，いま注目されているのは，ある微生物の休眠状態にある代謝経路を，他の微生物と共存させることにより覚醒させ，未利用の物質を生産させるという創発型の共培養である。

糸状菌のゲノムには数十もの二次代謝遺伝子が見つかるが，実験室の純粋培養では少数の限られた遺伝子しか発現しない²⁾。したがって，潜在的に多数の化合物が解析されずに残されていると考えられ，これらの取得を目指して，創発型の共培養法が検討されてきた。言うまでもなく，この共培養法は多様な微生物同士が共存する生態的環境を模倣しようとしたもので，限られた資源を微生物同士で競争する微小環境下において産生される化合物には，生物活性の高いものが多いだろうという期待も含まれている。

2009年にドイツのBrakhageらのグループは，糸状菌 *Aspergillus nidulans* の化合物生産が放線菌 *Streptomyces*

hygroscopicus（後に *Streptomyces rapamycinicus* と再同定）との共培養により誘導されることを報告した³⁾。この論文では，共培養による物質生産を遺伝子レベルで明らかにしただけでなく，微生物同士の物理的な接触が，物質生産誘導に必要となることを示した点で意義深い。主に産生する化合物，orsellinic acid と lecanoric acid に明らかな生物活性は報告されていないが，少量産生する F-9775-A と F-9775-B は，カテプシン K 阻害剤として知られた化合物である。さらに同グループは，共培養による化合物産生誘導がヒストンのアセチル化修飾を介したエピジェノミク制御によることを明らかにし⁴⁾，2018年には，共培養時に orsellinic acid の生合成遺伝子クラスターの発現誘導に不可欠な転写制御因子 BasR を発見した⁵⁾。放線菌による糸状菌二次代謝の覚醒を支える分子基盤が明らかにされつつあるが，微生物同士の「接触」がどのようにして「遺伝子発現制御」につながるのか，肝心のシグナル受容・伝達の分子メカニズムはブラックボックスのままである。

共培養による創発的な化合物の産生誘導の報告は，年々増加している。筆者らのグループでも試みているが，実験自体はシンプルで，微生物の組合せや培養条件も際限がなく，研究者の参入の敷居は低いと考える。先行する上記のケースでさえ分子機構の全容解明に至っていないが，研究の裾野が広がり，多様な分子機構が解明されれば，その機構を利用した合理的な培養環境の設計が可能になると期待される。

生態環境を模倣した共培養法が端緒となり，天然物化学研究が加速しそうな確かな感触がある。とはいえ，これでも自然環境からはほど遠いという指摘は間違っておらず，動物園からサファリパークに移動して，動物を眺められるようになったというところか。さらに複雑な“培養”により，微生物のリアルな生態が理解できるようになるには，もう少し時間が必要である。

- 1) Jawed, K. et al.: *Metabolic Eng. Com.*, **9**, e00095 (2019).
- 2) Hagiwara, D. et al.: *BMC genomics*, **17**, 358 (2016).
- 3) Schroeckh, V. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 14558 (2009).
- 4) Nützmann, H. -W. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 14282 (2011).
- 5) Fischer, J. et al.: *eLife*, **7**, e40969 (2018)