

細菌の病原ゲノム



林 英生

中国学園大学現代生活学部教授

キーワード：細菌ゲノム、病原因子、病原遺伝子、病原遺伝子島、ゲノムネットワーク、病原遺伝子の発現調節

各種の病原細菌のゲノムに関する説明にはいる前に、細菌とはどんな生物か、病原ゲノムとはどういったことか、これまでにどのようなことがわかり、今後はどのようなことを明らかにする必要があるかという点について簡単に説明させていただきます。

ヒトと病原細菌の歴史

細菌は、直接肉眼ではみることができない小さな「単細胞の微生物」です。多種多様な微生物が地球上の生命現象をになっていますが、その世界をみて、そこで営まれる生命現象に何らかの科学的な法則性を見い出すことが微生物学者の務めです。

微生物がヒトや動物などの「宿主」に寄生し、そこで増殖することを「感染」といい、その結果宿主に起こる病気を「感染症」といいます。感染症は地球上に高等生物が発生したときから、その進化とともに存在しています。しかし、ヒトの感染症が微生物によって起こることが明らかになったのは、今からわずか150年ほど前のことでしかありません。天然痘やペストなどは歴史的な記述として古代エジプトにもみられますが、その原因となる目にも見えない微生物を最初に見るように工夫したのはオランダのレーベンフックで、1675年頃のことです。その約200年後の1850年頃、英国のゼンメルワイスやリスターは、その当時

には高い死亡率を起こしていた産褥熱(さんじょくねつ、出産後の子宮内感染)の発症を、手洗いや石炭酸による「消毒」で予防できることを発見しました。しかし、微生物が「病原体」であることを発見し証明したのは、1880年頃のパスツールやコッホら、先駆者たちです。つまり、病原細菌の存在が確かめられてから、まだ125年ほどしか経っていません。細菌より小さい病原ウイルスは1935年以降になって発見、同定され、その研究の歴史はまだ70年しか経過していません。そして今なお、新興感染症の原因微生物が続々と発見・同定されています。

ちなみに、病原微生物を制圧する方法として、ワクチンとしては1798年にジェンナーにより種痘が開発され、抗生物質は1929年にフレミングによりペニシリンが発見され、1950年以降になると多くの抗菌薬が実用化されてきました。

35億年前に地球上に生物が誕生し、それ以後、多種多様な生物が進化して現れ、今から300万年ほど前には人類が出現しました。現在、何種類の生物が地球上に存在しているかわかりませんが、それらが生きていること、すなわち「生命」は、過去35億年間、同じような法則に基づいて連綿と継続され、営まれています。生命は突然に発生するのではなく、個体から個体へ継承(継代)され進化して、今

日の多様な生物が存在します。生物は生命の基本的な機構を忠実に継承しながら、しかし、少しずつ独自の変化を加えながら、今日のように多様な形態が生まれてきたと考えられます。この歴史を考えると、私たちが微生物の存在を知ったのが、いかに最近のことであるかがわかります。

今回研究対象としている大腸菌や赤痢菌などの病原細菌は、いつのころからかヒトへ好んで寄生し、継代されてきました。細菌はヒトの体内でヒトの「感染防御機構」と攻防戦を繰り広げながら、生き残りを図ってきました。病原細菌は病原因子をもっていますが、それは細菌が生存するために必須なものかもしれません。あるいは宿主へ病気を起こすことが生存に必須なことかもしれません。また、ヒト側も感染をうけることで、何らかのメリットを得て、それを継承しているのかもしれません。宿主と寄生細菌は相互に作用しあって、双方が進化(共進化)していると考えられます。人類は細菌についての知識を得て、まだ200年ほどしかたっていないませんが、細菌とヒトとの共生関係の歴史は無限大に近い長さです。この長い歴史の出来事を、「ゲノム」から解き明かすことがこの「ゲノムプロジェクト」の目的です。

細菌の構造とゲノム

細菌は肉眼ではみえない単細胞生物で、大きさは $1\mu\text{m}$ ($0.5 \sim 2\mu\text{m} \times 1.0 \sim 10.0\mu\text{m}$)、真核細胞のミトコンドリアと同じ程度で、ヒトの細胞の約10分の1の大きさです。

細菌をシャーレなどに固めた培地(寒天培地など)の上で「培養」すると「コロニー」(集落)をつくりまします。コロニーが形成されて初めて、

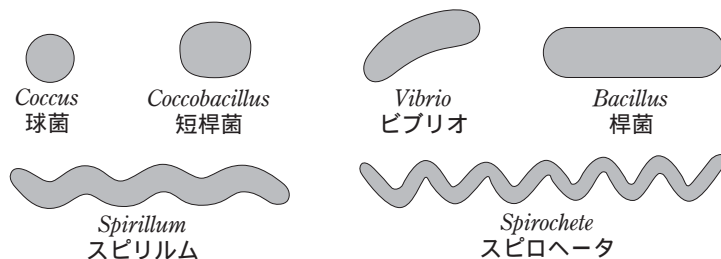


図1 光学顕微鏡で観察できる細菌の代表的な形態 細菌の名称として、グラム陽性球菌のように染色性、代謝の特徴に加えて形状の呼称をいれる。大きさは $1\mu\text{m}$ から大きいものでは $10\mu\text{m}$ のものもある

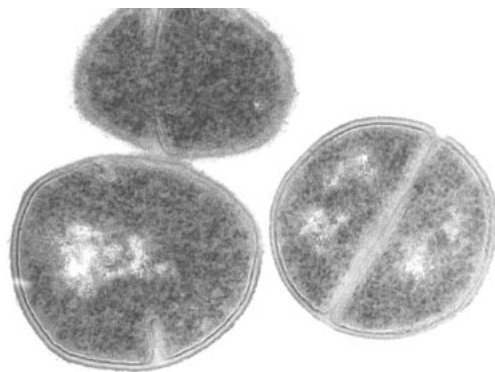
私たちは細菌を肉眼で観察することができません。ひとつのコロニーには $10^8 \sim 10^{10}$ 個の細菌が集まっており、それらはすべて同じゲノムをもち、同じ構造と性質をしているとみなされ、「同一クローン」の集団です。細菌の研究では細菌を1個1個として扱うのではなく、この集団をすべて同じものであるとみなして、研究をします。

細菌はそれぞれの特有な形態と構造をもって、それぞれが独特な生き方をしています。細菌は、光学顕微鏡で観察できる形状によって、球菌、短桿菌、桿菌、ビブリオ、らせん菌(スピリウム、スピロヘータ)などに分類されます(図1)。細菌によっては運動するために周囲に鞭毛をもったもの、ものの表面に接着・定着するために線毛をもったものなどがあり、その形状は多様です。

しかし、細胞内の構造は比較的単純です。細菌の内部構造がわかってきたのは電子顕微鏡による観察の結果です。黄色ブドウ球菌の電子顕微鏡像が図2です。直径約 $1\mu\text{m}$ の「菌体」は、外側から、厚く白くみえる「細胞壁」があり、その内側に「細胞膜」がみえ、中心部分に白く固まってみえるのが「核質部」(便宜上、「染色体」と呼ぶ)で、そのほかの部分は細胞質です。染色体は2重鎖のDNA(デオキシリボ核酸)で、全体の長さは1mm以上です。細菌の直径の約1,000倍の長さのDNA分子が折り込まれています。細胞質には蛋白質合成をする「リボソーム」が黒い点として観察でき

ますが、「細胞内膜構造」はありません。細胞質には、染色体とは別にプラスミドという短い環状のDNAがあります。これらを模式図に表したものが図3です。

ゲノムとは、その個体のもつ全遺伝情報を指します。すなわち、その個体が生命を営むための構造と機能の全設計図です。ゲノムは核酸で構成されています。細菌のゲノムはDNAで構成され、染色体とプラスミドの2つの形態をとっています。染色体は真核生物の



黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus*

図2 黄色ブドウ球菌の透過電子顕微鏡写真
最外層の白い部分は細胞壁、その内側の黒い線状の構造は細胞膜、中心部の白い部分は核質部(染色体)。図中の右の菌は、細胞壁の隔壁ができて分裂が終わったもの。ブドウ球菌は前の分裂面に対して、次の分裂は面直角方向に起こるので、菌はブドウの房のような塊となる

ような「クロマチン構造(塩基性蛋白質分子がDNAに結合したもの)」をつくらず(裸のDNA)、細菌の約1,000倍の長さの2重鎖DNAが折り込まれています。染色体の特定の部分(複製開始点)は細胞膜に結合しています。DNAは遺伝子を構成する分子です。

微生物の「遺伝子システム」(遺伝子の構造、遺伝子数、DNAの長さ、複製法など)は微生物の種類により異なります(表1)。細菌は1,000~7,500個の遺伝子を持ち、ひとつの遺伝子は約1,000塩基対(長さの単位、bpと表記)のDNAで構成されています。遺伝子と遺伝子の間(蛋白質分子として転写されない部分、イントロン)は200~500bpで、染色体の長さは保有する遺伝子数に比例しています。ほかの病原微生物である真菌や原虫は6,000~12,000個、ウイルスは10個~200個の遺伝子しかもっていません。マイコプラズマは「独立栄養単細胞生物」では最小の微生物ですが、その遺伝子数は約600~700個で、この遺伝子システムを解明できれば生命現象の基本的な法則がわかるものと期待されています。クラミジアやリケッチアは「細胞寄生菌」で、細菌よりは少ない800~1,000個の遺伝子を持っています。ヒトでは約30,000個の遺伝子が存在しますが、それに比べればいかに少ない遺伝子数で、微生物が棲息しているかがわかりません。

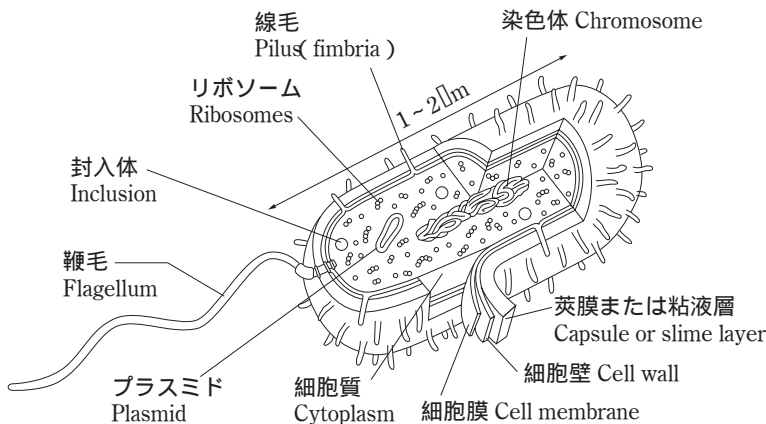


図3 細菌の内部の微細構造

細菌の遺伝子構造

細菌の遺伝子の基本的な構造は図4のようになっています。1個の遺伝子は1種類の蛋白質を「コード」(アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の暗号でアミノ酸配列が書き込まれている)しています。

表 1 微生物遺伝子システムの比較

	真菌・原虫	細菌	マイコプラズマ	リケッチア(R) クラミジア(C)	ウイルス
遺伝子存在部位	染色体 ミトコンドア	2重鎖環状DNA プラスミド	2重鎖環状DNA プラスミド	2重鎖環状DNA プラスミド	2重鎖/1本鎖 DNA/RNA
ゲノム存在様式	クロマチン構造がある	クロマチン構造なし	クロマチン構造なし	クロマチン構造なし	クロマチン構造なし
総塩基数 ($\times 10^6$ bp, Mb)	8 ~ 35	1.2 ~ 8.0	0.6 ~ 0.8	1 ~ 1.5	0.07 ~ 0.2
遺伝子数 (ORF 数)	6,000 ~ 12,000	1,000 ~ 7,500	600 ~ 700	800 ~ 1,000	10 ~ 200
イントロン	長い	短い	短い	短い	ほとんどない
ゲノム複製法	有糸分裂	2分法	2分法	R : 2分法 C : 多コピー複製	多コピー複製

その遺伝子の先頭部分は転写開始コドンといわれ、その上流(5'末端、あるいは上流域という)には転写(遺伝子情報をメッセンジャーRNA(mRNA)へ伝える)を調節する部分(転写制御領域)があります。遺伝子の最後の部分(3'末端)には、転写が止まることを示す領域終止コドンが存在しています。これらひ

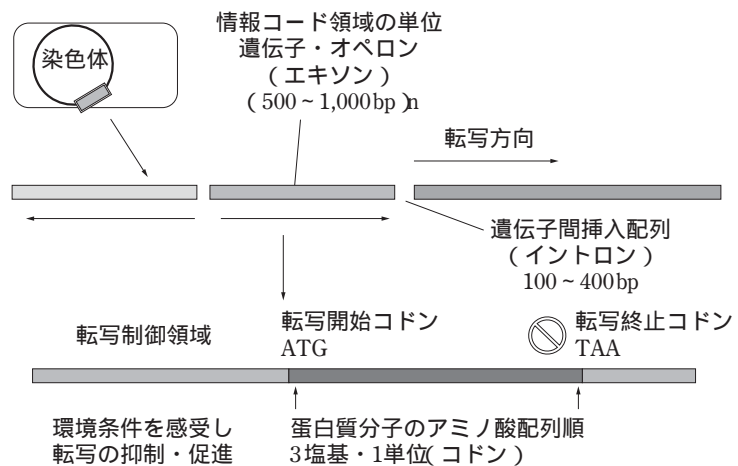


図 4 細菌の遺伝子の基本的構造

とつの単位となっているのが遺伝子です。ひとつの転写制御領域の下流に複数の遺伝子群が続いて並んでいる場合、その遺伝子群はオペロンを構成しているといわれます。

細菌ゲノムのひとつの特徴は、遺伝子をコードする部分(エキソン)がDNA全長の80%以上を占め、蛋白質に転写されないイントロンの領域はごくわずかであることです。ヒトのゲノムでは95%がイントロンで、エキソンは5%以下です。細菌はいかに効率よく遺伝情報を蓄えているかがよくわかります。

ゲノムには2つの機能があります(図5)。子孫を残すために自己のゲノムを複製するこ

と、遺伝子の情報を「発現」させて生命活動を行い、自己と同じ個体をつくりだす機能です。

ゲノムはoriと呼ばれる部分が複製の開始点となって、図5においては時計回りと反時計回りにDNAが複製されます。ほとんど同時に、各遺伝子はmRNAへ転写(遺伝子の発現)され、各種の蛋白質が合成されます。DNAの複製と蛋白質の合成は同時に進行し、約20~40分間で、1個の細菌は2個に分裂します。きわめて速い速度で蛋白質の合成と、DNAの複製を行い、2分法で分裂・増殖します。このような分裂(2分法)を30分で1回繰り返してい