

特別寄稿

松大Topics:

病原細菌の鉄制限ストレス適応

松山大学薬学部衛生化学研究室 田邊 知孝

【はじめに】

細菌について興味を惹かれるところは、生命体としては単純なシステムでありながら、35億年ほど前に誕生してから現在までの間、さまざまな地球環境の変化に適応しながら生き延びてきたたかきである。私はこれまで、細菌の必須栄養源の一つである鉄の利用について中心的に研究を進めてきた。鉄は地殻内で4番目に豊富な元素であるが、酸素が存在する自然環境下では細菌が利用し難い水不溶性の三価鉄として存在する。一方、ヒトなどの動物体内では、鉄はトランスフェリンやフェリチンなどの鉄結合タンパク質として存在しているため、細菌が簡単に利用できる遊離鉄濃度は極めて低く抑えられている。このように細菌は自然環境下及び宿主内において常に鉄制限ストレスにさらされている。そのため、細菌はこの鉄制限ストレスを打破するために効率的な鉄獲得系を進化的に獲得してきた。本稿では、細菌の鉄制限ストレス適応について、これまでの研究で明らかにした食中毒原因菌である腸炎ビブリオのデータを交えて述べていく。

【シデロフォアを使った細菌の鉄獲得機構】

鉄制限下での細菌の鉄獲得機構の一つとして、シデロフォアを介する系がある。シデロフォアは鉄制限下において微生物が産生する三価鉄キレート分子の総称であり、これまで種々の細菌やカビから多数の種類が単離されている。微生物によって生合成され自然環境中や宿主内に分泌されたシデロフォアは、不溶性三価鉄や鉄結合タンパク質の鉄などをキレート化し、特異的な外膜受容体やABC輸送体を介して菌体内に取り込まれる際の運び屋として働く。もともと微生物は自分しか利用できないシデロフォアを使って周辺環境の鉄を独り占めしていたと思われるが、熾烈な微生物間の生存競争の中で、他種が産生するシデロフォアに対する受容体の遺伝子を獲得することで鉄を横取りできるようになった微生物種も存在している。

【細菌における菌体内鉄濃度の調節機構】

細菌の鉄獲得系に関わる遺伝子は鉄制限ストレスに応答して同調的に発現し、一方、鉄が豊富なときは発現が抑えられる。この鉄濃度による遺伝子発現の制御には、Fur (ferric uptake regulator) と呼ばれる転写因子が関与している。Furは鉄豊富下において二価鉄と結合したFur-Fe²⁺複合体 (holo-Fur) となり、鉄獲得系遺伝子のプロモーター領域に存在するFur boxと呼ばれる特徴的な塩基配列 (コンセンサス配列: 5'-GATAATGATAATCATTATC-3') に結合することで当該遺伝子の転写を抑制する。一方、鉄制限下では二価鉄を持たないFur (apo-Fur) となり、Fur boxに対する親和性が低下するため当該遺伝子の転写抑制は解除される (図1)。

細菌の環境適応に関わる遺伝子の発現制御機構については、これまで転写因子による転写制御について中心的に進められてきたが、近年では種々の細菌で見出されている低分子非翻訳型の小分子RNA (sRNA) による転写後制御も注目されている。一般にsRNAは標的mRNAと塩基対を形成し、翻訳抑制やmRNAの安定性を変化させることで転写後の遺伝子発現を調節している。細菌の鉄代謝調節に関わる遺伝子の転写後調節を担うsRNAとしてはRyhBが知られている¹⁾。RyhBはholo-Furにより負に転写制御されており、鉄制限下で発現誘導されたRyhBが鉄含有タンパク質をコードするmRNAにHfqタンパク質の助けを借りて結合することで翻訳過程を抑制し、菌体内遊離鉄濃度の低下を防いでいる (図1)。

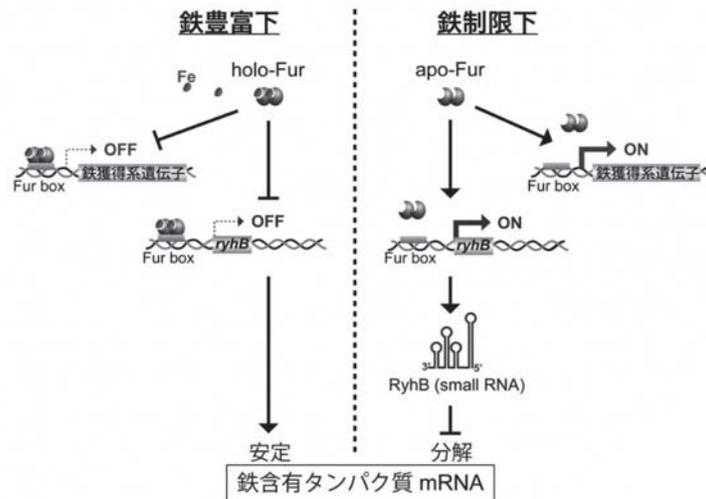


図 1. Fur 及び RyhB を介する菌体内鉄濃度の調節機構

【腸炎ビブリオのシデロフォア, vibrioferrin の産生調節機構】

これまでに私たちは腸炎ビブリオの種々の鉄獲得系について明らかにしてきた²⁾。腸炎ビブリオの鉄獲得系の一つとしては、本菌が産生するシデロフォアである vibrioferrin を介する系ある (図 2)³⁾。Vibrioferrin はクエン酸、エタノールアミン、L-アラニン、2-ケトグルタル酸の脱水縮合体であり、*pvs* オペロン中の *pvsABDE* 遺伝子がこの生合成に関与している。Vibrioferrin の産生調節については、上述の Fur による *pvs* オペロンの転写制御が関わっている³⁾。また、vibrioferrin の産生調節には RyhB が関与することもわかっており、さらにこの調節は鉄制限下において RyhB が *pvs* オペロン mRNA の 5' 非翻訳領域にある不安定領域に結合して *pvs* オペロン mRNA を安定化させることに基づくことも明らかになっている (図 3)⁴⁾。

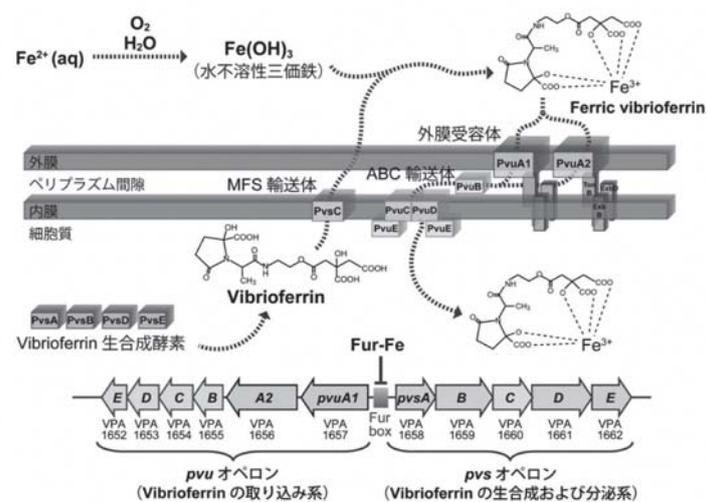


図 2 腸炎ビブリオの vibrioferrin を介する鉄獲得系

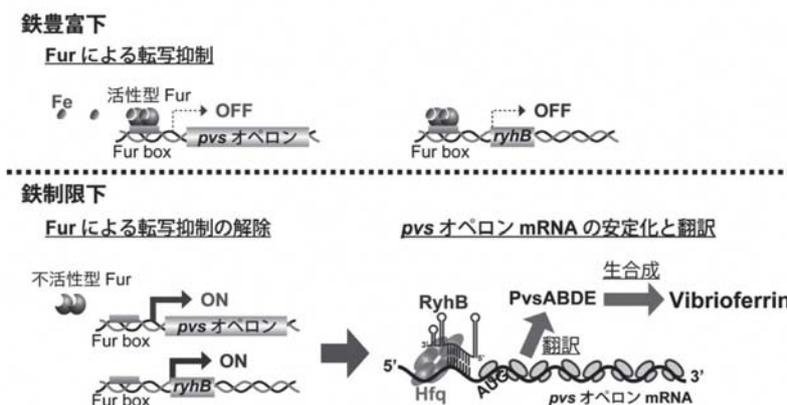


図3 Fur と RyhB を介する vibrioferrin 産生調節機構

【おわりに】

本稿ではこれまでに私たちが明らかにした腸炎ビブリオの鉄獲得系発現制御機構の紹介を交えて、細菌の鉄制限環境下での適応機構について述べてきた。細菌の鉄制限ストレス適応機構は、自然環境中だけでなく、宿主内での生存・増殖に必要であることから病原因子の一つとしても知られている。そのため、病原細菌の鉄制限ストレス適応を理解することは、増殖阻止に基づく新規機構の抗生剤開発に繋がると期待される。実際、シデロフォアを抗生剤の輸送担体として利用する新規抗生剤の開発も進んでいる。シデロフォア構造を有する抗生剤は、細菌の鉄獲得系を介して能動的に菌体内に取り込まれる、すなわち細菌を騙して菌体内に抗生剤を取り込ませるといった“トロイの木馬”戦略に基づいた作用機序が特徴である⁵⁾。このような作用機序を持つ抗生剤は一般に抗菌活性が高く、また多剤耐性菌への有用性が期待されるため、この分野の研究が国内外で進展しているところである。

【参考文献】

- 1) Massé E, Gottesman S. A small RNA regulates the expression of genes involved in iron metabolism in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 4620-4625 (2002)
- 2) Tanabe T. Regulation of the expression of iron-acquisition system genes in pathogenic *Vibrio species*. *Yakugaku Zasshi*, 136, 1525-1532 (2016)
- 3) Tanabe T, Funahashi T, Nakao H, *et al.* Identification and characterization of genes required for biosynthesis and transport of the siderophore vibrioferrin in *Vibrio parahaemolyticus*. *J Bacteriol*, 185, 6938-6949 (2003)
- 4) Tanabe T, Funahashi T, Nakao H, *et al.* The *Vibrio parahaemolyticus* small RNA RyhB promotes production of the siderophore vibrioferrin by stabilizing the polycistronic mRNA. *J Bacteriol*, 195, 3692-3703 (2013)
- 5) Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, *et al.* Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 60, 7396-7401 (2016)