

PRESS RELEASE



立教大学
RIKKYO UNIVERSITY



大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構

国立遺伝学研究所



公立大学法人
富山県立大学

2024年12月5日

報道関係 各位

立教大学
富山県立大学
国立遺伝学研究所

大腸菌 L-form において、 隔壁合成はアメーバ様細胞から一定の大きさの球形細胞への変化に必要なである ～進化の過程で細胞形態がどのように決められたかの考察～

立教大学理学部の塩見大輔教授、林匡史博士研究員（現学習院大学助教）、高岡ちぐさ氏（同大卒業生）、富山県立大学の大島拓教授、国立遺伝学研究所の黒川顕教授、東光一助教、テキサス大学ヒューストン校の William Margolin 教授らによる研究グループは、大腸菌 L-form を用いて、隔壁の形成が細胞サイズ制御に重要であることを発表しました。本研究成果は、2024年11月26日付「communications biology」誌に掲載されました。

研究の背景

大腸菌などの多くのバクテリアは細胞壁^(注1)に覆われています。細胞壁は細胞の破裂を防いだり、形態を決定するために重要な構造体です。ペニシリンやホスホマイシンなどの細胞壁合成を阻害する抗菌薬を添加すると、バクテリアは膨れた後、弾けて死にます（溶菌）（図1）。ところが、特殊な環境下（高浸透圧培地、嫌気条件など）でペニシリンやホスホマイシンなどが存在すると、細胞壁合成は阻害され、細胞壁を合成できなくても、破裂すること無く増殖を続けることができる状態に移行できます（図1）。このような状態のバクテリアを L-form^(注2) と呼びます。L-form は細胞壁を持たないので、元の形態を維持できず、不定形（アメーバ）になります。ペニシリンなどが無くなり細胞壁合成阻害が解除されると、バクテリアは直ちに元の細胞壁に覆われた状態に戻ることができます。L-form は1935年に細菌感染したラットから単離されましたが、その後、細菌感染症の患者からも単離されています。L-form は抗菌薬存在下でのバクテリアの生存戦略の一つであるということができ、再発性や慢性の細菌感染症との関連が指摘されています。L-form

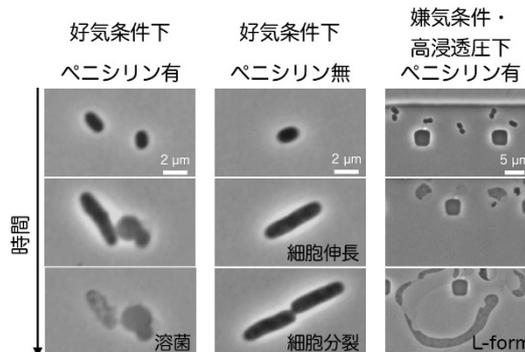


図1：大腸菌の抗菌薬存在下での形態変化。大腸菌は、長軸方向に伸長し、細胞中央で分裂する（図・中央）。ペニシリン存在下（好気）では膨張して溶菌する（図・左）。嫌気・高浸透圧培地でペニシリンを添加すると不定形だが増殖できる状態（L-form）に変換する（図・右）。

は細胞壁を持たずに細胞膜のみに覆われています。その分裂は、細胞壁に覆われた細胞の分裂と違い、厳密な制御を受けず、細胞膜合成に伴って千切れるようにして分裂します。そのために、L-form は原始的な細胞がどのように増殖していたかを検証するモデルとも考えられています。このように、L-form の研究は細菌学のみならず、細胞進化などの研究にも波及することが期待されています。

発表概要

大腸菌は桿菌と呼ばれ、円筒状の細胞形態をしています。この円筒状を維持するためには、細胞伸長と細胞分裂のためのそれぞれの細胞壁合成を厳密に制御する必要があります。これら2つの細胞壁合成は2つの異なるタンパク質複合体が関与します。とくに分裂は FtsZ^(注3) タンパク質が中心となり Zリングと呼ばれる分裂環を形成し、そこで分裂のための細胞壁合成が行われます。今回、本研究グループは、細胞伸長も細胞分裂もいずれの細胞壁合成も行わないアメーバ状の L-form で細胞分裂のための細胞壁合成を行うことで、一様な楕円形の形態を形成できることを明らかにしました。本研究は、不定形な原始細胞が、進化の過程で、細胞分裂装置と細胞分裂のための細胞壁合成機構のみを獲得することで(つまり細胞伸長は無くても)、一定の細胞形態を形成できた可能性を示しています。

発表内容

1. L-form における分裂環形成とその制御

通常の大腸菌の分裂は Zリングによって制御されています。一方で、大腸菌や枯草菌などの L-form の分裂には Zリングによる制御が必要無いたことが報告されていました。加えて枯草菌の L-form では Zリングが形成されないことも報告されていました。ところが、本研究グループは大腸菌の L-form では Zリングが増殖に不要であるにも関わらず、形成されていることを明らかにしました(図2)。さらに、細胞壁がある通常の大腸菌での Zリング形成制御機構^(注4)が L-form における Zリング形成にも関与していることを明らかにしました。このように増殖に分裂環が不要であるにも関わらず L-form が分裂環を形成しているのは、L-form の大腸菌が細胞壁合成を再開し、できるだけ素早く通常の状態に戻ることを可能にしていると考えられます。

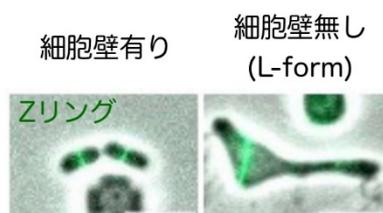


図2: Zリングの局在 細胞壁に覆われた状態の大腸菌では細胞中央に分裂環(Zリング)が形成される(図・左)。L-formでもZリングは形成されている(図・右)。

2. Zリングによる細胞サイズの決定

L-form の培養液からペニシリンやホスホマイシンなどの細胞壁合成阻害剤を除くことで、元の細胞壁に覆われた棒状の桿菌に戻ります。ペニシリンやホスホマイシンは細胞伸長と細胞分裂の両方の細胞壁合成を阻害するので、形態形成において細胞伸長と細胞分裂いずれがより重要な役割を果たすかは明らかではありませんでした。本研究グループは、この重要な課題を明らかにするためには、それぞれを特異的に阻害した状態を作り出す必要があると考えました。そこで、ホスホマイシンに加えて、細胞伸長を特異的に阻害する抗菌薬メチリナム、細胞分裂を特異的に阻害する抗菌薬アズトレオナムを用いた実験を行いました。3つの抗菌薬を含む培養液からホスホマイシンとメチリナムを除去しても（細胞伸長のための細胞壁合成のみ起こる状態）異常な形態のままでした（図3）。一方、3つの抗菌薬を含む培養液からホスホマイシンとアズトレオナムを除去すると（細胞分裂のための細胞壁合成のみ起こる状態）、アメーバ状のL-formから球または楕円状の細胞形態に変化することを突き止めました（図3）。楕円状の形態への復帰はZリング形成制御機構が機能して、分裂環を細胞中央で形成させることが重要であることも明らかにしました。細胞進化の過程で、不定形な原始細胞が細胞分裂装置と細胞分裂のための細胞壁合成機構のみを獲得するだけで（つまり細胞伸長は無くても）、一様な細胞形態を形成できた可能性を示しています。細胞集団として一様な形態を獲得することは、その遺伝情報（ゲノムDNA）を次世代に確実に伝えるために重要であり、そのことが細胞進化を速めたのかもしれません。

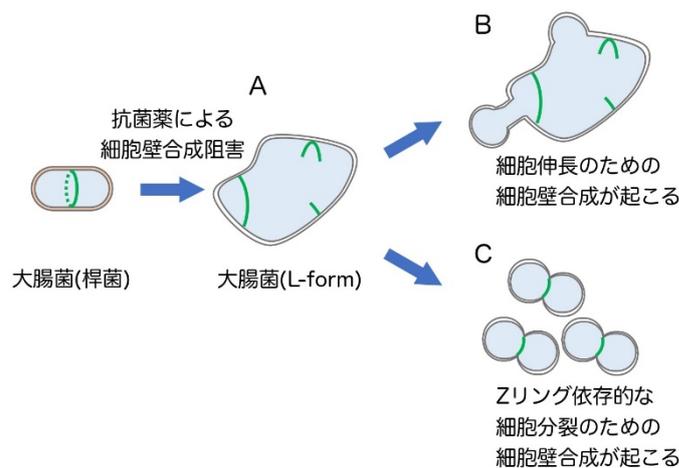


図3：細胞壁合成による形態変化 大腸菌は、抗菌薬により細胞伸長と細胞分裂のための細胞壁合成が阻害されるとL-formに移行する（図・A）。L-formから細胞伸長のための細胞壁合成のみを再開させても不定形のままとなる（図・B）。一方、L-formから細胞分裂のための細胞壁合成のみを再開させると球または楕円形に変換する（図・C）。

発表雑誌

雑誌名：communications biology

論文タイトル：Septal wall synthesis is sufficient to change amoeba-like cells into uniform oval-shaped cells in *Escherichia coli* L-forms

著者名：Masafumi Hayashi, Chigusa Takaoka, Koichi Higashi, Ken Kurokawa, William Margolin, Taku Oshima, Daisuke Shiomi

DOI 番号：10.1038/s42003-024-07279-y

掲載日：2024年11月26日

論文掲載 URL：<https://www.nature.com/articles/s42003-024-07279-y>

研究プロジェクト

本研究は、科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業 CREST（研究代表者：塩見大輔、課題番号：JPMJCR19S5）、国立遺伝学研究所・公募型共同研究 NIG-JOINT（研究代表者：大島拓、課題番号：57A2024）、公益財団法人発酵研究所・助成事業 研究室助成（研究代表者：大島拓、課題番号：LA-2024-005）、National Institutes of Health（研究代表者：William Margolin、課題番号：GM131705）の支援を受けて行われました。

用語解説

（注1）細胞壁：大腸菌の細胞壁は、糖鎖とペプチドからなるペプチドグリカンが中心的な構造である。ペプチドグリカンは網目状の構造をしており、内膜と外膜の間のペリプラズム空間に存在する。

（注2）L-form：細胞壁がなくとも分裂、増殖可能なバクテリアの細胞形態。L字型をしているという意味ではなく、1935年に英国 Lister 研究所で細菌感染したラットの血清から初めて L-form が単離されたので、研究所の頭文字を取って L-form と呼ばれる。L-form は細胞壁を持たないため、細胞壁合成を阻害する抗菌薬に耐性を持つことから、再発性や慢性細菌感染症の原因の一つとして考えられている。

（注3）FtsZ：バクテリアチューブリンとも呼ばれる細胞骨格タンパク質。細胞分裂時に分裂面での細胞壁合成の足場となり、隔壁形成に寄与する。

（注4）大腸菌での Z リング形成制御機構：大腸菌の分裂環（Z リング）は 2 つの負の制御機構が機能する。一つは min システムと呼ばれ、MinCDE タンパク質が細胞両極での Z リング形成を阻害する。もう一つは核閉塞（ヌクレオイドオクルージョン：NO）と呼ばれ、DNA と結合した SlmA タンパク質が核様体上での Z リング形成を阻害する。NO により、Z リングの形成位置は細胞中央か細胞極に限定される。これら 2 つの負の制御機構が働いた結果、Z リングは細胞中央のみで形成が可能になる。

問い合わせ

【研究に関すること】

塩見 大輔（しおみ・だいすけ）
立教大学理学部生命理学科教授

大島 拓（おおしま・たく）
富山県立大学工学部生物工学科教授

【取材・報道に関すること】

立教大学総長室広報課（担当：藤野）

富山県立大学情報研究係（担当：前川）

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報室