

マルチゲノミック解析による病原微生物の環境適応機構解明と対応技術基盤構築



研究者所属・職名 : 学術・社会連携室・教授

ふりがな まるやま ふみと

氏名 : 丸山 史人

主な採択課題 :

- [基盤研究 \(A\) 「マルチゲノミック解析による非結核性抗酸菌の環境適応機構解明と対応技術基盤構築」 \(2020-2022\)](#)
- [国際共同研究加速基金\(国際共同研究強化\(A\)\) 「ゲノム連鎖とエピゲノムがもたらす抗酸菌の系統進化機構の解明」 \(2019-2021\)](#)
- [若手研究\(A\) 「細菌感染および免疫システムオートファジーに関わる遺伝子発現ネットワークの解明」 \(2013-2015\)](#)

分野 : 衛生学および公衆衛生学分野関連 : 実験系を含む、細菌学関連

キーワード : 微生物ゲノム、微生物生態学、衛生微生物学、エアロゾル、CRISPR、エピゲノム

課題

● なぜこの研究をおこなったのか? (研究の背景・目的)

ヒトの主要な病原体のうち、A群レンサ球菌と非結核性抗酸菌のゲノム情報に基づくそれぞれの病原性の解明、および、本情報を基にした進化機構を明らかにすることを目的とした。A群レンサ球菌は、多様な病態を示し、極めて致死率の高い症状を示すことがある。また、非結核性抗酸菌は、治癒の難しい慢性呼吸器感染症である肺NTM症 (Nontuberculous mycobacteria, NTM)を引き起こし、国内の発生率が世界一高いことから公衆衛生上の対策が急務である。様々な環境に生息し、環境ごとのゲノム型が存在し、地域的にも、同一環境下においても、生息するゲノム型が異なってきた状況である。そのため、その感染ルートの確定に至っていないだけでなく、環境というその生息地における生残戦略などの、生態学的な研究が進んでいない。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

多くのゲノム情報をデータベースだけではなく、研究グループで独自に収集した数百もの菌株ゲノム情報を複数の新型DNAシーケンサーを用いて、収集した。また、遺伝子発現情報やDNA修飾といったエピジェネティックな情報も新型DNAシーケンサーにて収集し、菌株情報と合わせて、各種統計解析を実施した。ヒトの病原菌ではあるが、病原性が弱い株やヒトからではなく、環境から分離した株の情報をあわせて解析することで、病原性に関わるゲノムの特性を際立たせることを試みた。

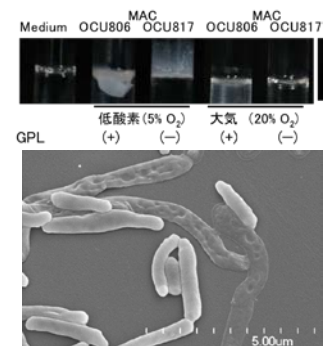


図1 NTMの電顕画像とバイオフィルム

マルチゲノミック解析による病原微生物の環境適応機構解明と対応技術基盤構築

研究成果

● どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

A群レンサ球菌においては、高病原性ばかり着目されてきたことから、考慮されてこなかった非劇症型株を用いて比較ゲノム解析を実施し、A群レンサ球菌の「株特異的病原性発揮機構」を情報学的に明らかとしてきた。具体的には、i) 劇症型株に特異的に保存されている新規ゲノム変異を多数同定し、ii) 劇症型特異的に優占するファージと外来性病原因子や、iii) ファージ由来メチラーゼによるメチル化パターンが病原因子により異なることを見出した。また、本種のゲノム多様化においては、原核生物の獲得免疫システム（CRISPR）と病原因子の運搬役であるバクテリオファージの関わりが主要な役割を果たし、CRISPRの欠失が一つの種内を大きく2つのグループに分ける要因になっていることを明らかにした。各グループの特徴として、CRISPRを保有するグループはゲノムを構成する遺伝子数がほぼ一定で保守的であるのに対し、CRISPRを欠損したグループはゲノム上に多様なファージの出入りがあり、種としては多数の遺伝子種を保有するが、全株共有の遺伝子種はCRISPR保有型に比べ少なくなっていた。すなわち、「ファージを介したゲノム縮小という新規ゲノム進化機構」の存在を明らかにすることができた。また、図2に示しているように*M. avium*においては、グループによって大きくゲノム特性が大きく異なり、結核と疾患としては類似しているものの、真核生物のようなゲノム全体にわたって組み換えが生じていることがわかった。さらに、この組み換えが起きにくい領域があり、この領域の塩基配列を用いると簡易なゲノム型別ができた。そして、ゲノム型が菌株の由来によって異なっており、感染源の同定、衛生微生物学的に安全な環境を知ることができた。

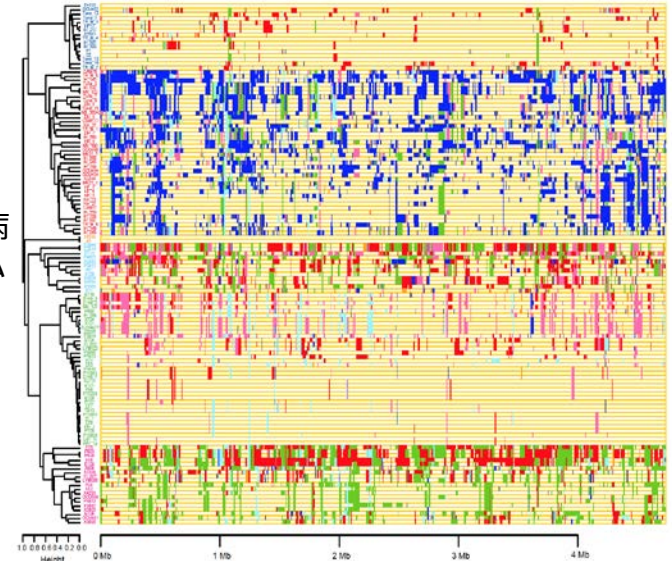


図2 ゲノム全体が近縁株グループの大規模ゲノム断片伝搬により、組換え頻度がグループ、ゲノム領域により異なる

今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

今後、情報学的に得られる、統計ゲノム解析手法、機能ゲノム解析手法、病原性に関わる遺伝子変異検出法（図3）で得られる配列を、実験的に証明し、機能解析を進める予定である。これらの変異を標的としたPCR法は幅広く他病原性微生物へ応用可能であり、衛生微生物学的なリスク評価を可能とし、新規創薬・衛生微生物環境評価開発への発展が期待される。

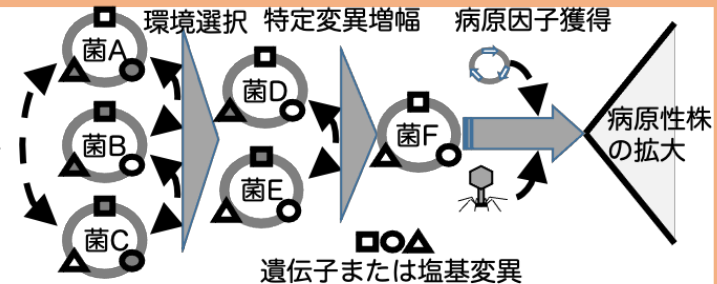


図3 Virulence Adaptive Polymorphisms