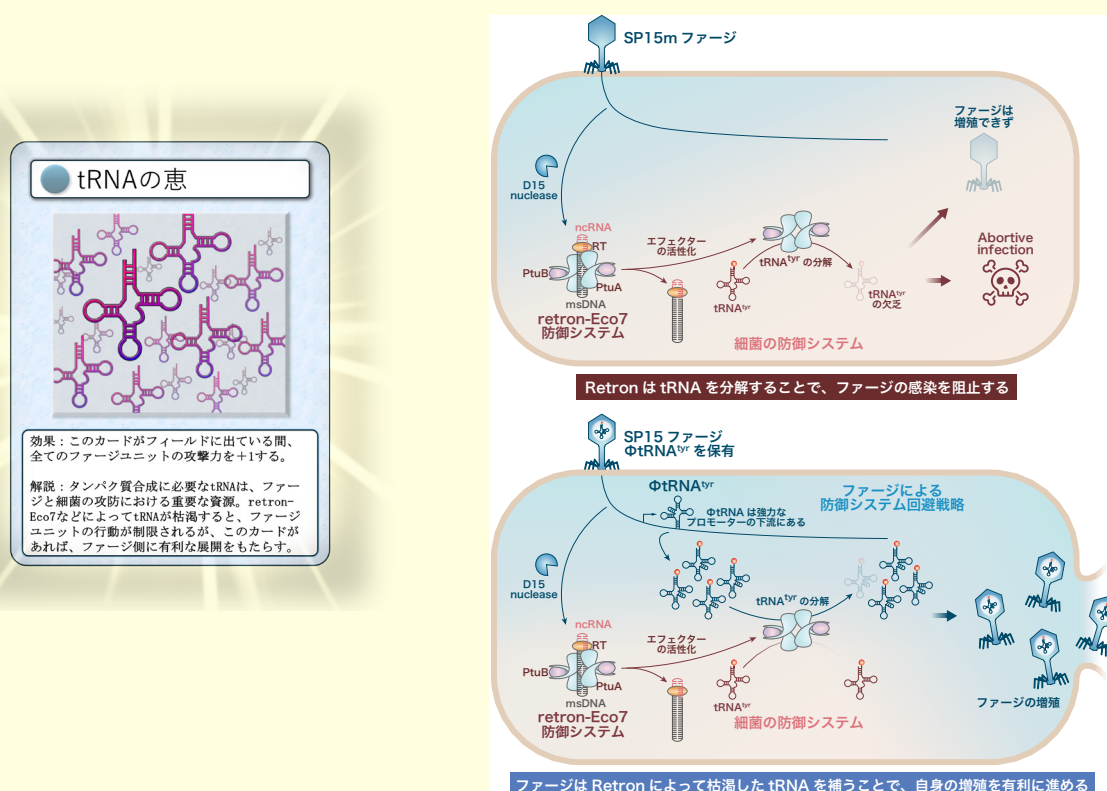


日本ゲノム微生物学会 ニュースレター

tRNA が握る細菌とファージの生死

氣駕 恒太朗、Aa Haeruman Azam

国立健康危機管理研究機構・国立感染症研究所・治療薬開発研究部



(左) 特定の tRNA が菌体内に豊富に存在する場合、ファージによる殺菌効果が高まることがある。ファージ自身が感染を有利にするために tRNA をコードしていることもある。(上) 防御システム (retroEco7) を保有する細菌にファージが感染した場合、細菌が保有する retroEco7 は、ファージ感染 (たとえば Nuclease による msDNA の分解) を感知すると、PtuA/B を活性化させる。活性化した PtuA/B は、宿主細菌自身の tRNA^{lys} を分解し、細菌に毒性をもたらす。tRNA^{lys} が枯渇した状態では、細菌およびファージの増殖が抑制される。(下) 防御システム (retroEco7) を保有する細菌に「tRNA^{lys} を有するファージ」が感染した場合、ファージ感染により retroEco7 による tRNA^{lys} 分解が誘導されるが、このファージは菌体内で自身の tRNA^{lys} を合成することで、防御システムの効果を打ち消す。その結果、「tRNA^{lys} を有するファージ」は増殖可能となる。

細菌は、地球上で最も数が多く、多様な環境に適応して繁栄している生物である。しかし、細菌は「ファージ」と呼ばれるウイルスに感染することで、しばしば溶菌し死滅する。これに対抗するため、細菌は多様かつ高度な防御機構を進化させてきた。その一つが、レトロン (retrotron) と呼ばれる防御システムである。レトロンは、逆転写酵素によって一本鎖 RNA から一本鎖 DNA (msDNA) を合成し、タンパク質・核酸複合体を形成することで機能する (図を参照)。

本研究では、レトロンの一種である retron-Eco7 の防御メカニズムを明らかにした。retron-Eco7 はファージ感染を感知すると、エフェクタータンパク質 PtuA および PtuB を活性化し、細菌とファージのバトルフィールド（菌体内）における tRNA^{Tyr} を枯渇させることで、ファージの増殖を阻止する。この tRNA^{Tyr} の枯渇は細菌自身にとっても毒性を持つが、tRNA^{Tyr} はファージの複製に不可欠であるため、結果的にファージの感染拡大を効果的に防ぐことができる。

一方で、驚くべきことに、特定のファージはこの防御システムを回避する戦略を進化させていた。たとえば、ファージ SP15 は、自ら tRNA^{Tyr} をコードすることで、retron-Eco7 の防御機能を無効化し、感染・増殖を可能にしていた。さらに、このような tRNA を介した防御回避機構は、レトロウイルス以外の防御システムにおいても確認された。たとえば、PrrC (Azam AH et al., *Nat Commun*, 2024) や PARIS (Bruman N. et al., *Nature*, 2024) などのディフェンスシステムは、ファージ由来の tRNA^{Lys} によって失活している。つまり、「ファージが tRNA を利用して細菌の防御を突破する」という戦略は、tRNA 関連防御システムに対する一般的な回避メカニズムであると考えられる。tRNA は従来、タンパク質合成に不可欠な分子として知られていたが、本研究は、tRNA が細菌とファージの進化的な攻防においても重要な役割を果たしていることを明らかにした。

Evasion of antiviral bacterial immunity by phage tRNAs. Aa Haeruman Azam, Kohei Kondo, Kotaro Chihara, Tomohiro Nakamura, Shinjiro Ojima, Wenhan Nie, Azumi Tamura, Wakana Yamashita, Yo Sugawara, Motoyuki Sugai, Longzhu Cui, Yoshimasa Takahashi, Koichi Watashi & Kotaro Kiga. *Nature Communications* volume 15, Article number: 9586 (2024) <https://doi.org/10.1038/S41467-024-53789-Y>
2023 年に bioRxiv にてプレプリントとして公開 (<https://doi.org/10.1101/2023.03.15.532788>)

目次

◆ 表紙

tRNA が握る細菌とファージの生死

氣駕 恒太郎、Aa Haeruman Azam

(国立健康危機管理研究機構・国立感染症研究所・治療薬開発研究部)

◆ 微生物学分野の研究動向

細菌の持つ制限酵素はヒトに癌をもたらす

福世 真樹 (千葉大学 医学研究院)

◆ 第19回日本ゲノム微生物学会年会開催報告

柿澤茂行 (産業技術総合研究所)

◆ 第20回日本ゲノム微生物学会年会開催案内

布浦拓郎 (海洋研究開発機構)

◆ 研究奨励賞受賞研究

研究奨励賞の受賞にあたって

倉田 竜明 (理化学研究所 開拓研究所)

細胞内共生、始めました

大林龍胆 (東京都立大学大学院 理学研究科生命科学専攻)

◆ 若手賞受賞研究

ゲノムの海に眠るお宝を探して～私のゲノム微生物学～

富永賢人 (東京大学 大学院新領域創成科学研究科)

◆ ポスター最優秀賞受賞研究

今野直輝 (東京大学 大学院理学系研究科)

◆ ポスター賞受賞研究

西野聡 (東京大学大学院 新領域創成科学研究科)、出島晴翔 (明治大学 農学研究科 農芸化学専攻)

天野克海 (東京農業大学大学院 生命科学研究科)、野村多聞 (東京科学大学 生命理工学院)、

柏保青葉 (筑波大学大学院 生物資源科学学位プログラム)、井上陽晴 (大阪公立大学大学院生活科学研究科)、

小高優人 (東京都立大学 大学院理学研究科)、景山拓矢 (京都大学大学院理学研究科)、

渡瀬桃子 (立教大学・理学研究科・生命理学専攻)

◆ 学会員の最新の論文紹介コーナー

◆ 実験レシピ紹介コーナー

枯草菌の Ultra transformation system (UTf, 超絶形質転換システム) のご紹介

相馬 亜希子¹、赤沼 元気²、佐藤 勉³、河村 富士夫^{1,4}

¹ 千葉大学園芸学研究院、² 城西大学理学部、³ 法政大学生命科学部、⁴ 立教大学理学部

◆ 会員からの寄稿

大学の教育力研究力を向上させる方策:RE-UP 提案

大坪嘉行 (東北大学大学院生命科学研究科)

◆ 閑話休題

春の野を彩る花々

磯野克己

◆ 投稿要領 編集後記 学会の動向

微生物学分野の研究動向

細菌の持つ制限酵素はヒトに癌をもたらす

福世 真樹

千葉大学 医学研究院

1. はじめに

癌の発症要因として、これまで遺伝子変異や生活習慣、環境要因などが注目されてきたが、近年のメタゲノム解析技術の進展により、細菌叢すなわち「ヒトと共生する微生物」が、多くの疾患と同様に深く関与することが明らかになってきた。特に胃癌においては、ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) 感染 (1) が主要なリスク因子であることが広く知られており、その分子機構の解明は、予防・診断・治療の各側面において極めて重要である。本稿では、私の関わった研究の中でも、ピロリ菌が有する「塩基切り出し型」制限酵素 *HpPabI* (2) に着目し、その機能、胃癌発癌との関連について、分子生物学・疫学・実験の各アプローチを用いた最新の知見を紹介する。また、本研究の枠組みを拡張し、他の癌種における制限酵素の関与の可能性にも言及する。

2. 胃癌とピロリ菌

胃癌は、世界において毎年約 100 万人が罹患し、約 70 万人が命を落とす主要疾患である。その主要因であるピロリ菌は、グラム陰性・微好気性の螺旋状桿菌であり、約 1.6 Mbp のゲノム内にダース単位の制限修飾系 (制限酵素 + DNA メチル化酵素) 遺伝子を持っている。ピロリ菌による発癌に関しては、*cagA* 遺伝子の東アジア型アレルが高い発癌性を示すことが知られており、IV 型分泌装置によって胃上皮細胞内に導入された CagA がチロシンリン酸化を受け、SHP2 活性化を介して異常な細胞運動や増殖シグナルを誘導することが報告されている。しかし、同一の *cagA* 遺伝子型であっても地域によって胃癌発癌率に差異がみられることから、ピロリ菌による発癌の全貌は未解明である。一方で、ピロリ菌感染によりヒト培養細胞において染色体切断が観察されたとの報告があり (3, 4), *cagA* 以外の因子の関与が示唆されていた。

3. 塩基切り出し型制限酵素 PabI とそのピロリ菌ホモログ *HpPabI* による胃癌発癌仮説

II 型制限修飾系の「動く遺伝子」としての性質 (5) を利用して、DNA メチル化酵素遺伝子のモチーフを持つ遺伝子と一緒に動いているが既知のモチーフを持たず構造未知のタンパクの遺伝子をゲノム比較により探索した。*in vitro* で発現させ DNA 切断活性を試験することによって、高熱性古細菌 *Pyrococcus abyssi* 由来の新しい構造と機能を持つ制限酵素 PabI が同定された (6, 7)。この酵素は GTAC 配列を認識し、独特な「half pipe」構造を持つ。85 °C という高温で DNA を切断し、切断後の末端構造が異常で、ライゲーションが困難という特異性を持つ。PabI-DNA 共結晶の構造解析等からはこの酵素が DNA グリコシラーゼ活性を有し、

配列特異的にアデニン塩基を切り出すことが明らかになった (8)。DNA グリコシラーゼ活性によって生じる脱塩基 (AP) サイト (GT-C) は、熱変性や PabI の持つ弱い AP lyase 活性あるいは他の AP endonuclease によって切断される。そのため、プラスミドは塩基切り出しのみによって鎖切断を伴わずとも形質転換能を損なう。この酵素ファミリーは「制限グリコシラーゼ」と呼ばれている (9)。*Campylobacter coli* (CcoLI) やピロリ菌 (*HpyAXII*, 以下 *HpPabI* と表記) もそのホモログを有しており、それらは PabI よりも強い AP lyase 活性を有することが報告されている (10)。

我々は *HpPabI* が胃上皮細胞へ導入され、配列特異的な塩基切り出しによって AP サイトを生成し、これが点突然変異や DNA 切断、さらにはゲノム再編を引き起こし、胃癌発癌に至るという仮説を立て (2)、検証を進めた (11)。

4. 胃癌変異シグナチャーと *HpPabI*

変異シグナチャー (12) とは、癌ゲノムに累積した体細胞変異のパターンを統計的に分類したもので、紫外線照射や DNA 修復異常等、特定の変異誘発要因に由来する。特に SBS (single base substitution) シグナチャーは、1 塩基置換とその前後の塩基配列 (4 x 6 x 4 = 96 通り) に基づく変異プロファイルで記述される (図 1 A, B)。胃癌においては SBS1 (5-メチルシトシンの脱アミノ化による C>T 変異), SBS5 (原因不明), SBS17a, b (原因不明), SBS15 及び SBS21 (図 1 A) (いずれもミスマッチ修復異常) が代表的である。SBS21 は G(T>C)A の成分を多く含まれ、これは *HpPabI* の認識配列 GTAC と重なり、*HpPabI* との関連が示唆される。

この関連性を評価するため、*HpPabI* の認識配列の長さ 4 塩基と塩基切り出し位置 (3 塩基目) に基づき、「前 2 塩基 + 1 塩基置換 + 後 1 塩基の 4-mer 変異プロファイル」(4⁴ = 256 通り、変異後の塩基を考慮しない) (図 1 C) を構築し、The Cancer Genome Atlas (TCGA) に登録された全 33 癌種のがんゲノムの変異を解析した (図 1 D)。その結果、GTAC 配列での変異頻度は胃癌において顕著に高く、特にピロリ菌陽性胃癌ではその頻度が 8 倍にまで上昇していた (図 1 E)。

5. 胃癌と *HpPabI* の関連解析

前節の解析によって *HpPabI* 関連変異が特にピロリ菌陽性の胃癌において高頻度に蓄積していることが明らかになった。*HpPabI* が発癌に関与しているのであれば、疫学的関連が認められるはずである。まず、ピロリ菌ゲノムコンソーシアム HpGP (*Helicobacter pylori* Genome Project) 及び NCBI に登録されている計 2300 株

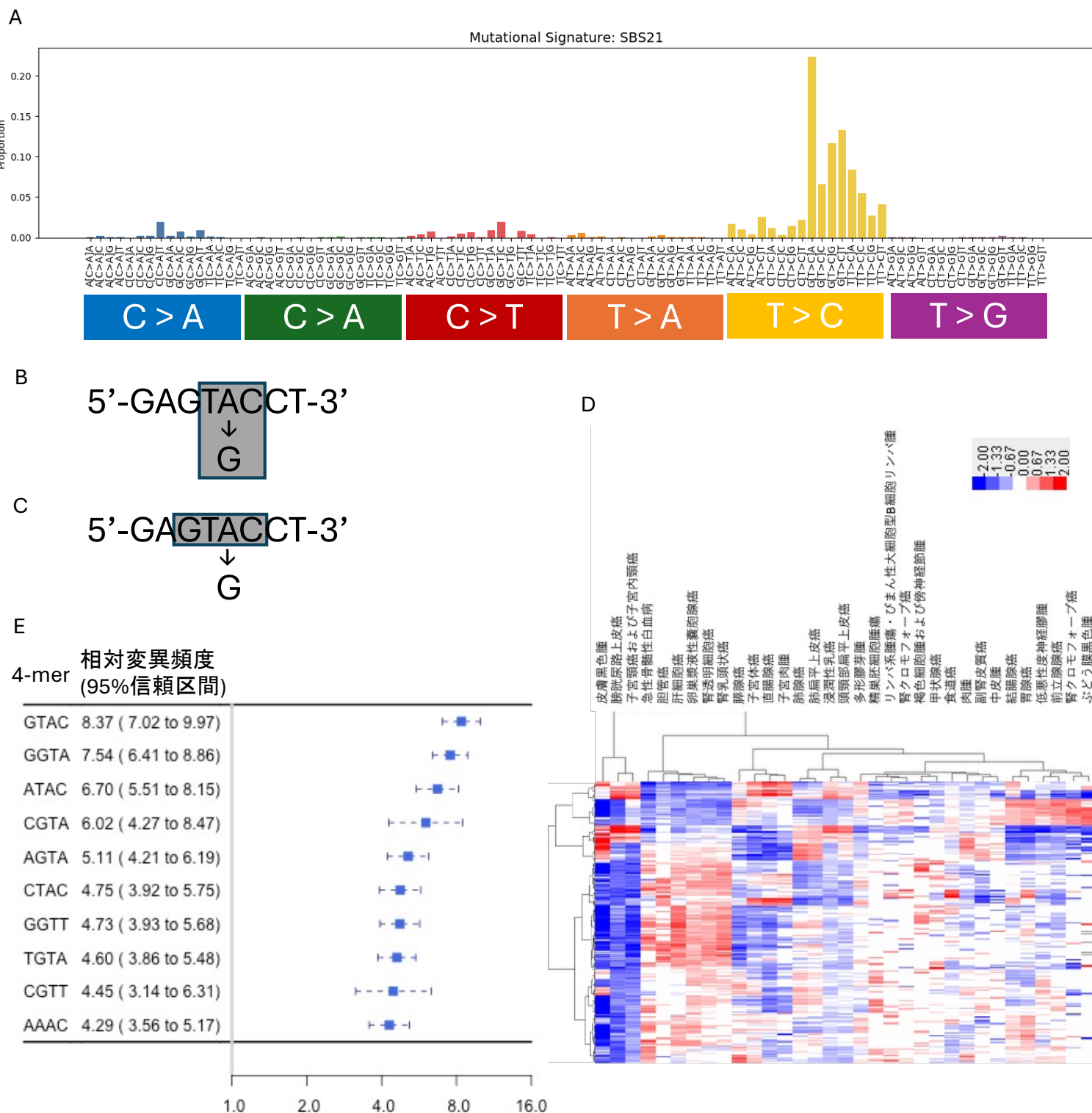


図1 変異シグナチャー. A: ミスマッチ修復異常に起因する SBS21 変異シグナチャー; B: SBS 変異シグナチャーでは変異とその前後の 3 塩基に注目; C: 我々の 4-mer では変異箇所とその 2 塩基前, 1 塩基後の 4 塩基に注目; D: 4-mer の濃縮を TCGA の全 33 癌種で解析; E: ピロリ菌陽性胃癌で濃縮されていた 4-mer トップ 10 の先頭に *HpPabI* の認識配列 G T A C が現れた.

のピロリ菌ゲノムについて, 約 1300 のコア遺伝子を用いて PCA に基づくクラスタリングを実施した. その結果, これらの株はアジア・アメリカ, アフリカ, 東アジア, ヨーロッパ, ラテンアメリカの 5 グループに大別された. 次に各グループにおける *HpPabI* 遺伝子の有無と胃癌発癌率との関連を統計的に検討したところ, ヨーロッパ系統のグループにおいてオッズ比 2.5 と有意な関連が観察された. さらにこのグループを 13 のサブグループに細分化した解析では, スウェーデン及びオーストラリアを含む特定のサブグループにおいてオッズ比 11 という強い相関が得られた. この結果は *HpPabI* の保有が一部の系統においては胃癌発癌に寄

与している可能性を支持するものであり, 地理的背景と分子メカニズムを結びつける新たな視座を提供する.

6. *HpPabI* によるヒト染色体の切断

ここからは *HpPabI* が実際にヒト細胞内で DNA 損傷を引き起こすかについての実験的検証を紹介する. 前述のように先行研究において, ピロリ菌感染によるヒト培養細胞における染色体切断がパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) によって観察されている (3, 4). この際に用いられていたピロリ菌株は *HpPabI* 遺伝子保有株であったことから, 当該染色体切断が *HpPabI* による

ものである可能性が浮上した。そこで、*HpPabI* を有する株とその *HpPabI* 遺伝子をノックアウトした変異株を用いて、ヒト胃癌細胞株との共培養を行い、染色体損傷の程度を比較した。野生型株では明瞭な染色体切断が認められた一方、変異株ではこの損傷が減弱していた (図 2A)。また、二重鎖切断の指標である γ -H2AX の免疫染色を行ったところ、野生株では明瞭な切断シグナルが検出され、*HpPabI* が DNA 損傷を引き起こすことが支持された (図 2B)。

さらに、*HpPabI* 発現 DNA を作成し、培養ヒト細胞に導入したところ、*HpPabI* 依存的なヒト染色体切断が再現された。上に述べたように、*PabI* ファミリーの制限酵素がアデニン塩基を切り出すことで作った AP サイトは、自分の AP lyase 活性や他の AP endonuclease によって切断される (8, 9)。ヒト細胞の AP

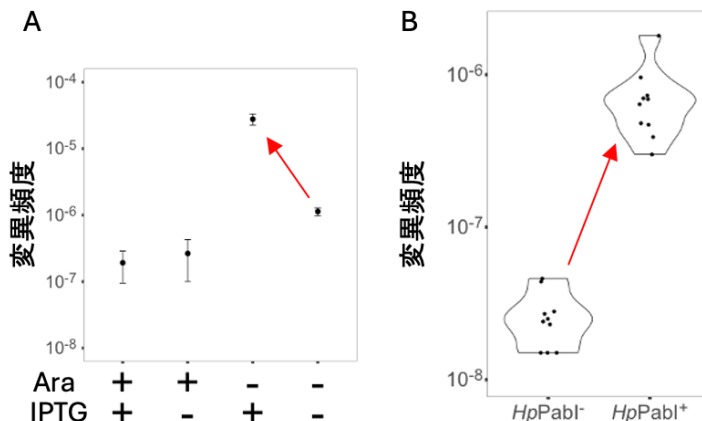


図 3 *HpPabI* による変異導入。A: GTAC メチル化酵素が Ara 誘導性、*HpPabI* が IPTG 誘導性となっている系。DNA メチル化酵素無し・*HpPabI* 有りで変異頻度上昇；B: *HpPabI* の発現を抑え、DNA メチル化酵素を必要としない系。 *HpPabI* 有りで変異頻度上昇。

endonuclease 1(APE1) を siRNA でノックダウンしたところ、*HpPabI* 発現細胞におけるヒト染色体切断が減少した (図 2C)。これにより APE1 が *HpPabI* により誘導される DNA 切断の媒介因子である可能性が示された。

7. 大腸菌を用いた変異誘発実験

次に、*HpPabI* が遺伝子変異誘発能を持つかどうかを、大腸菌を用いた系で検証した。大腸菌の *rpsL* 遺伝子はリボソーム蛋白質 S12 をコードし、ストレプトマイシンとの結合に関与している。ある *rpsL* の変異はこの抗生物質に対する耐性を付与する。ストレプトマイシン耐性 (StrR) 株に野生型 *rpsL* 遺伝子を導入すると、ストレプトマイシン感受性 (StrS) を示すが、この導入遺伝子に変異が生じると再び耐性表現系 (StrR) が現れる。

このシステムを用いて *HpPabI* による変異導入の頻度を計測した。実験は、GTAC 配列のメチル化酵素を必要とする系 (図 3A) と必要としない系 (図 3B) の 2 条件で行った。その結果、いずれの条件においても、*HpPabI* の誘導・導入によって 1 ~ 1.5 桁の変異率の上昇が確認された。さらに、GTAC 配列がメチル化されている条件では変異誘発が抑制されていたことから、*HpPabI* による変異がメチル化されていないこの認識配列に依存していることが示唆された。これらの結果は、*HpPabI* が配列特異的に塩基を切り出し、結果として点突然変異を誘発するという仮説を裏付ける重要な実験的証拠となった。

8. その他の癌と微生物への応用

ここまで、ピロリ菌由来の制限酵素 *HpPabI* が胃癌における体細胞変異の誘導に関与するという仮説を立て、その検証を行ってきた。このアプローチをさらに発展させ、胃癌以外の癌種においても、細菌由来制限酵素の作用によって類似の変異が導入されている可能性を探った。実際に今回の解析でも例えば食道癌で ACTT や TAAG といった特定の 4-mer が高い頻度で観察された。

この問題にアプローチするために我々は変異長を様々にして k-mer (k=3~7) の解析を行なった。各癌種について変異の発生頻度が高い上位 k-mer を抽出し、それらを認識配列とする既知の制限修飾系を REBASE (制限修飾系データベース; <https://>

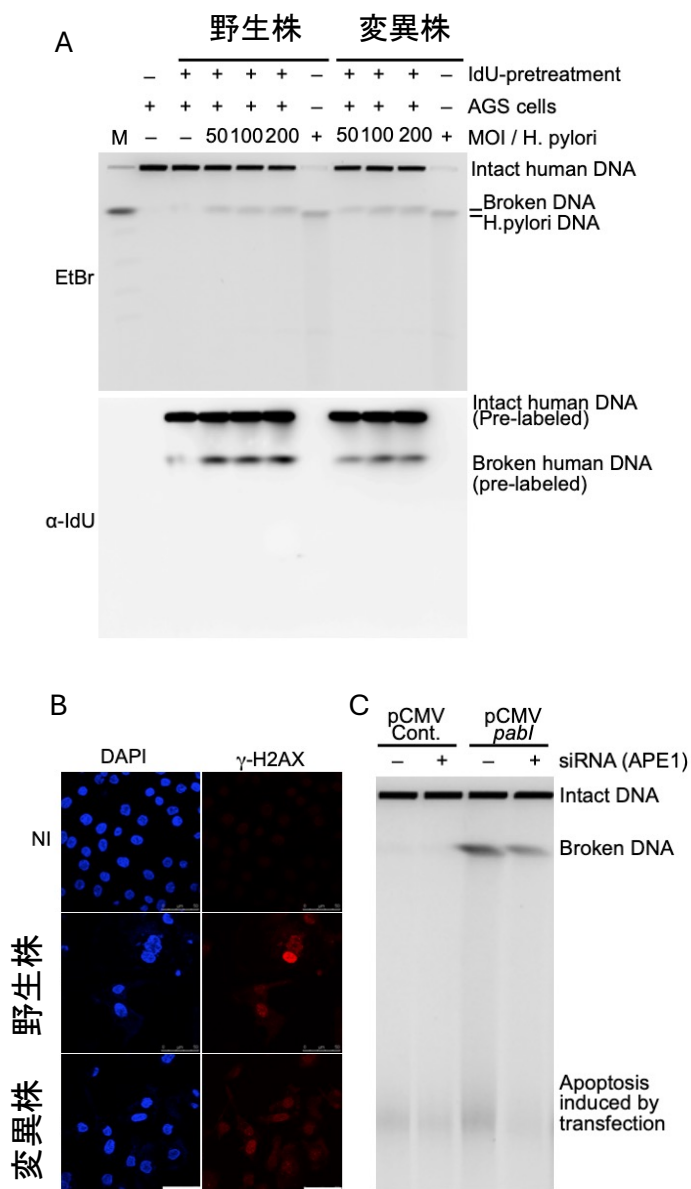


図 2 *HpPabI* による染色体切断。A: ピロリ菌とヒト培養細胞の共培養後に PFGE で染色体切断を観察。野生株 (*HpPabI*+) により強い染色体切断が見られた；B: 細胞を γ -H2AX (二本鎖切断の指標、赤) で染色し蛍光観察。野生株 (*HpPabI*+) で強い切断シグナルを検出。；C: *HpPabI* をプラスミドで発現したところ染色体切断が観察された。さらにヒトの APE1 を siRNA で KD したところ、この染色体切断が減少した。

rebase.neb.com/rebase/rebase.html) を用いて検索し、登録件数の多い 10 属を抽出した。さらにそれらの細菌について、BIC(RNA-seq に基づいた腫瘍に含まれる細菌のデータベース)とのオーバーラップを抽出し、さらに我々が事前に選択した癌メタゲノム関連の Review で少なくとも 1 つにおいて言及のあるものに絞った。

その結果、制限酵素の送達により癌に寄与する可能性が予測される 95 属の細菌を同定した (10)。見出された k-mer は、既知の変異シグネチャーである紫外線照射によるピリミジン二量体形成 (皮膚黒色腫における SBS7a, b) や、複製エラー修復機能喪失 (子宮体癌における SBS10a, c, d, 結腸腺癌における SBS10b) を含んでおり、これらは多数の偽陽性を含むことが予想されるが、それを踏まえても我々の想像力を掻き立てるものである。浸潤性乳癌における *Staphylococcus* による GCTGA, *Bacteroides* による ATGAG, *Enterococcus* による GCTGA, *Haemophilus* による CCTG, 頭頸部扁平上皮癌における *Lactococcus* による GGCTGA 等、いくつかの認識配列は開始コドンと停止コドンの両方を内包していた。例えばピロリ菌の CATG を認識する制限修飾系がトランスクリプトーム制御 (13) と発癌に関係している (14) という報告があり、これらの細菌由来制限酵素は、ヒトゲノムの開始コドンと停止コドン を 標 的 と し、 遺 伝 子 の 活 性 に 影 響 を 及 ぼ す 可 能 性 が あ り、 今 後 の 解 析 が 期 待 さ れ る。

9. 終わりに

本稿では、ピロリ菌由来の制限酵素 *HpPabI* が、配列特異的な塩基切り出し活性による AP サイト形成を通じて、ゲノムに変異・切断を導入しそれが胃癌発癌に関与している可能性を示す複数の実験的・疫学的証拠を提示した。*HpPabI* の認識配列に一致する変異シグネチャーがピロリ菌陽性胃癌で顕著に観察されること、*HpPabI* を保有する系統が胃癌と関連すること、そして *HpPabI* が実際にヒト細胞内で DNA 損傷を引き起こすことは、この仮説を強く支持するものである。また、同様の手法を他の癌種に応用した解析では、様々な細菌が保有する制限修飾系が、特定のがんゲノム変異パターンと対応する可能性が示唆された。これらは、「癌の分子病態における細菌由来制限修飾系の寄与」という新しい研究領域の開拓につながる。

コッホの原則を満たすためには、ピロリ菌がこの制限酵素の遺伝子に依存して実験動物にがんを起こすことを示す必要がある。効率の良いマウス発がん系が無いことが長年のピロリ菌発がんの課題だった。この機会に、これまで動物実験に使われてきたピロリ菌標準株を調べてみると、その多くでこの制限酵素遺伝子が壊れていた。そこで、振り出しに戻って実験動物発がんに取り組もうとしている。

今後は、制限修飾系と宿主ゲノムの相互作用を一層精緻に解析し、これらの因子が癌のリスク、進行、治療応答に与える影響を解明していく必要がある。微生物の「酵素兵器」がヒトの遺伝情報に与える影響を理解することは、癌の本質を問い直すとともに、新たな診断マーカーや治療標的の開発に資する可能性を秘めている。

る。

謝辞：当該研究を遂行するにあたり、杏林大学医学部の高橋規子先生、大崎敬子先生、大分大学医学部の花田克浩先生、寺林健先生、久留米大学生命科学研究所の石川健先生、リトアニア Vilnius 大学の Česlovas Venclovas 先生、国立感染症研究所薬剤耐性研究センター矢原耕史先生、東京歯科大学微生物学講座の米澤英雄先生、京都大学ヒト行動進化研究センターの桂有加子先生、北海道大学大学院情報科学研究院の長田直樹先生、千葉大学医学部分子腫瘍学の金田篤志先生、アメリカ National Cancer Institute の M. Constanza Camargo 先生、Charles S. Rabkin 先生、基礎生物学研究所ゲノム情報研究室内山郁夫先生、法政大学マイクロ・ナノテクノロジー研究センターの小林一三先生にご協力賜りました。ここに記して、皆様に心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Malferttheiner et al., *Nature reviews Disease primers*, 9(1):19 (2023)
- 2) Kojima and Kobayashi, *DNA Research*, 30(4):dsad009 (2023)
- 3) Hanada et al., *Infection and immunity*, 82(10):4182-4189 (2014)
- 4) Toller et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(36):14944-14949 (2011)
- 5) Furuta and Kobayashi, *Bacterial integrative mobile genetic elements*. CRC Press, 85-103 (2022)
- 6) Ishikawa et al., *Nucleic Acids Research*, 33(13):e112 (2005)
- 7) Miyazono et al., *Nucleic Acids Research*, 35(6):1908-1918 (2007)
- 8) Miyazono et al., *Nature communications*, 5(1):3178 (2014)
- 9) Fukuyo et al., *Nucleic Acids Research*, 43(5):2841-2852 (2015)
- 10) Zhang et al., *Nucleic Acids Research*, 45(3):1392-1403 (2017)
- 11) Fukuyo, Hanada, Takahashi, Ishikawa, Venclovas, Yahara, Yonezawa, Terabayashi, Katsura, Osada, Kaneda, HpGP Research Network (Camargo, Rabkin), Uchiyama, Osaki, Kobayashi, resubmitted.
- 12) Alexandrov et al., *Nature*, 578(7793):94-101 (2020)
- 13) Yano et al., *Frontiers in microbiology* 11:1628 (2020)
- 14) Yamaoka et al., *Journal of clinical microbiology*, 37(7):2274-2279 (1999)

第19回日本ゲノム微生物学会年会開催報告

第19回年会をかずさアカデミアホールにて開催しました。現地参加197名、オンライン参加90名、合計287名と多くの方にご参加いただき、大変感謝しております。「楽しく有意義な会に、来てよかったと思えるような会にしたい」「自分たちが面白いと思う、ワクワクする企画を」とのコンセプトのもと、シンポジウムを2つ、ポスター発表時のミキサー、懇親会など行いました。自分の過去の学会参加経験を振り返ると、いろいろな学会で、クレイジーな人達（よい意味で）がクレイジーなことを言っていたり、つきぬけた人たちの姿勢や哲学、驚くべき発表、示唆に富んだ論議、誰かがポツツと言ったひとこと、などに大きな刺激を受け、いまでも心に残っていて糧になっている、という想いがあります。そういったキッカケがほんの少しでも提供・共有できたらいいな、との想いからシンポを企画し、また参加者の皆様の「交流の場」を増やしたいとの想いからミキサーと懇親会等を企画しました。実りある場となった、と感じていただいた方が1人でもいれば成功だったかなと思います。一緒に企画運営して頂いた運営委員の皆様には本当に多くのことをやっていただき大変感謝しています。みなさんのご協力がなければ絶対に運営できませんでした。本当にどうもありがとうございました！

参加して下さった皆様、また来年の年会でお会いしましょう！

柿澤茂行（産業技術総合研究所）

第20回日本ゲノム微生物学会年会開催案内

リスタート！？発展的解消！？

ー日本ゲノム微生物学会と日本における微生物研究の今後を考えるー 年会長 布浦拓郎（海洋研究開発機構）

2007年に発足した日本ゲノム微生物学会は、2026年、20回目の年会を迎えます。この20年、微生物ゲノム研究を取り巻く状況は大きく変化しました。ゲノム解析がホントの意味での微生物研究の基盤となった今、本学会の意義は!? 本大会ではサイエンスは勿論、この学会の、そして日本における微生物研究の今後を考えます。皆様の一言！お待ちしております。

学会発足の2007年を振り返ってみましょう。当時、次世代シーケンサーの発売(2005年)を受け、サンガーシーケンサーを用いた大規模組織でのゲノム解析が幕を下ろしつつありました。即ち、次世代シーケンサーへアクセス出来れば、個々の研究者が微生物ゲノムを取得出来るようになりつつあった時代です。とはいえ、ゲノム解析は依然として先端的であり、情報解析をはじめとするゲノム解析手法やゲノム情報を基盤とした最新研究成果を共有し、そして、研究者・一般社会へ発信するゲノム微生物学会の発足は極めてタイムリーなものでした。さて、現在はどうでしょう？ 1細胞ゲノム解析や複雑なChIP解析、Hi-Cなど、より高度な解析技術が続々と開発され、これまで見過ごされてきた小さな遺伝子や機能性RNAの機能など、微生物ゲノム機能の再発見が進み、シーケンサーの技術革新も進んでいます。一方、ゲノム情報の取得自体は更に容易になり、微生物分類・命名においても、当該微生物株は勿論、近縁種や単離源の（メタ）ゲノム解析・比較ゲノム解析が求められるに至るなど、ゲノム解析は微生物研究の基礎となりました。本学会設立当初の意義の多くは、現実が超えています。また、当時はモデル微生物とその他の微生物という何となくの境がありましたが、比較ゲノム研究の進展や（微）生物間相互作用等への注目を受け、そのような境も消えつつあります。学会の意義を改めて築くのか、あるいは?? 本年会が、当学会の、そして日本における微生物研究の今後を考える機会となれば幸いです。



研究奨励賞受賞研究

研究奨励賞の受賞にあたって

倉田 竜明

理化学研究所 開拓研究所

はじめに

このたびは、大変栄誉ある賞をいただき、心から嬉しく思っております。今回の受賞に際し、ご推薦くださった、博士課程の指導教官である加藤潤一先生（現・群馬パース大学教授）、審査員の先生方、そして日頃から私の研究を支えてくださっている皆さまに、深く感謝申し上げます。

生物学がポストゲノム時代に突入して久しい現在、ゲノム情報の蓄積は日々加速しており、私たちの研究においても欠かせない基盤となっています。この「ゲノム」についての捉え方は研究者ごとにさまざまと思いますが、私は細菌がこれまでの進化の過程で生存戦略として獲得・洗練してきたタンパク質情報の集合体であると考えています。ゲノムに記された多様なタンパク質の合成を通じて細胞が駆動される中で、翻訳は、細胞内のさまざまな過程と比較してもとりわけ膨大なエネルギーを消費し、最終的にその合成量を決定する重要な段階です。そのため、翻訳は細菌が環境に適応する上で、適切に制御・管理される必要があります。とりわけ RNA は、タンパク質合成過程において中心的な働きを担う分子であり、私はこれまで、その機能を制御する複数のメカニズムを明らかにしてきました。

本学会の年会には、2014 年に東京農業大学で開催された際に初めて参加して以来、私にとって継続的に研究成果を発表する重要な場となっています。その間、ありがたいことに本学会のニュースレターにて 2 度執筆の機会をいただき、「生育に必須な 16S rRNA のプロセシング」および「tRNA を不活性化する新規修飾」に関する研究成果をご紹介しました (1,2)。これらの内容については、そちらをご参照いただくとして、今回はそれに続く最新の研究成果を中心に、私の研究の一端をご紹介できればと思います。

翻訳を標的とする TA system

ほぼすべての細菌は、染色体上に複数のトキシン-アンチトキシン (TA system) をコードしています。TA system は、細胞毒性を示すトキシンと、その毒性を中和するアンチトキシンから構成されます。アンチトキシンの中和様式によりいくつかのタイプに分類されますが、その中でも約 75% を占めるのが、アンチトキシンがタンパク質としてトキシンに結合し、その活性を抑えるタイプです (3)。一方で、トキシンはそれぞれ DNA 複製や膜電位形成など、生育に必須なプロセスを阻害しますが、特に主要な標的となるのが翻訳に関わるさまざまな過程です。これは、翻訳が多

数のプロセスから成り立つ、生育に不可欠な反応であるためと考えられます。翻訳を阻害するトキシンの例としては、mRNA を分解する MazF や、翻訳伸長因子 EF-Tu を不活性化する Doc などが知られています (4,5)。

tRNA をピロリン酸化する toxSAS トキシン

2019 年よりスウェーデンに留学し、Gemma Atkinson 研究室と Vasili Hauryliuk 研究室で TA system の研究を開始しました。その際に機能解析に着手したのが、toxSAS (toxic small alarmone synthetase) と呼ばれるトキシンファミリーです。toxSAS は、細菌の緊縮応答を制御するアラーム分子 (p)ppGpp を合成する酵素ドメインと相同性をもつタンパク質群です (6)。通常、(p)ppGpp の過剰生産は rRNA 転写や DNA 複製などの過程を負に制御しますが (7)、多くの toxSAS がこれらとは異なり翻訳を特異的に阻害すること私は見出しました (8)。さらに生化学的解析により、翻訳阻害型 toxSAS が tRNA の 3' 末端を、ATP を供与体に、ピロリン酸化する活性をもつことを明らかにしました。tRNA の 3' 末端は、アミノアシル tRNA 合成酵素によりアミノ酸が結合される部位であり、ピロリン酸化によってこのアミノアシル化が競合的に阻害されます。これにより、toxSAS の発現は翻訳の停止を引き起こします。

さらに最新の研究では、翻訳阻害型 toxSAS が標的とする tRNA 種を解析し、それぞれの toxSAS が異なる tRNA を特異的に認識していることを明らかにしました (9)。この標的の違いは、toxSAS タンパク質表面に存在する正に帯電したポケットと、tRNA のアクセプターステムとの相互作用に由来するものです (図 1)。その際、各 toxSAS は異なる塩基配列をもつアクセプターステムを識別することで、標的とする tRNA を選択していると考えられます。

加えて、アンチトキシンが toxSAS の ATP 結合を阻害することで、その毒性を中和する仕組みも明らかになってきました (10)。toxSAS は、一部が開いたドーナツ状の構造を持ち、その一方の

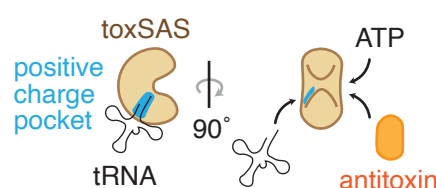


図 1 翻訳阻害型 toxSAS の tRNA 認識と活性制御機構

面には tRNA のアクセプターステムと相互作用する正電荷ポケットが、もう一方の面にはピロリン酸化反応のドナーとなる ATP の結合ポケットが存在します。アンチトキシンタンパク質は、ATP 側の面と結合することで ATP のアクセスを遮断し、toxSAS の tRNA ピロリン酸化活性を阻害すると考えられます (図 1)。

ファージ感染に対する自殺型免疫システムとして機能する toxSAS

TA system は歴史的な研究対象ですが、その生理的な機能の全体像については依然として不明な点が多く残されています。これまでの研究では、プラスミド上にコードされ、宿主細胞内でのプラスミド維持に寄与する仕組みや、ストレス応答に関与する機構としてモデル化されてきました。しかし近年、注目されている新たな機能モデルが、バクテリオファージ (以下、ファージ) 感染に対する防御機構としての役割です (11)。このモデルでは、ファージ感染時特異的な何らかのシグナルが細胞内で感知されることで、アンチトキシンが不活性化し、それによってトキシンが活性化します。そして活性化したトキシンは、宿主自身の増殖もろとも、ファージの増殖を停止させます。その結果として、感染した細胞は死に至るものの、ファージの複製と放出が抑制されることで、周囲の同種細菌への二次感染を防ぐことができます (図 2)。

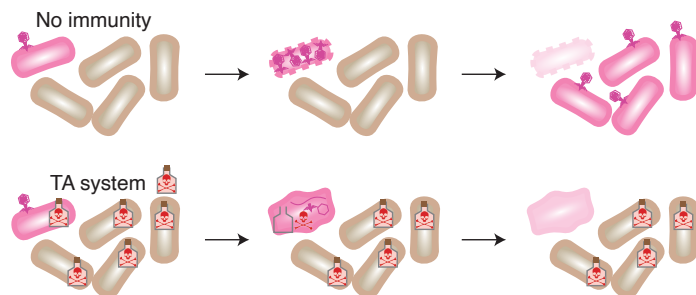


図2 自殺誘導型免疫システムによるファージ感染防御

toxSAS においてもこのような免疫システムとして機能する可能性を共同研究にて探索した結果、大腸菌やサルモネラ菌のプロファージにコードされる CapRel^{SJ46} が、一部 (Drexlerviridae 属) のファージ感染に対する防御効果を持つことを発見しました (図 3)(12)。CapRel^{SJ46} は TA system の中でも特殊な構造をもつタンパク質であり、トキシンの C 末端にアンチトキシンが融合しています。通常の状態では、アンチトキシンドメインはトキシンドメインと結合し、その毒性を抑えています。しかし免疫応答時には、アンチトキシンドメインが Drexlerviridae 属ファージの主要外殻タンパク質 (MCP: Major Capsid Protein) と相互作用します。これによって、アンチトキシンドメインはトキシンドメインから解離し、抑制解除されたトキシンの毒性により細胞死が誘導されます。

免疫システムとして機能する CmdT トキシンによる mRNA を ADP- リボース化

TA system の一部には、第三の因子として SecB-like シャペロン (SecB^{TA}) を含むサブタイプである、トキシン-アンチトキシ

ン-シャペロンシステム (TAC system) が存在します。このサブタイプでは、アンチトキシンタンパク質のフォールディングが不安定であり、SecB^{TA} が結合することでその構造が安定化し、アンチトキシンがトキシンの活性を抑制します (13)。このような TAC system も細菌の免疫機構として機能する可能性があると考え、私たちはバイオインフォマティクス解析と実験的な検証を組み合わせて免疫システムとして機能する TAC system を探索しました。その結果、新たに HigBAC および CmdTAC が免疫システムとして機能することを発見しました (14)。これらのシステムでは、ファージ由来のタンパク質が SecB^{TA} (HigC および CmdC) に競合的に結合することでアンチトキシン (HigA および CmdA) が解離・不活性化し、トキシン (HigB および CmdT) が活性化すると考えられます。本節ではそのうち、CmdTAC を構成する CmdT トキシンの活性についてご紹介します。

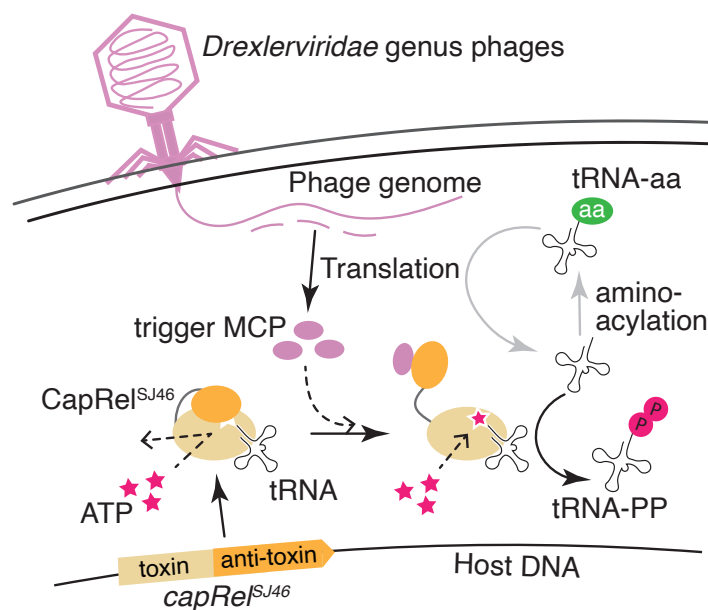


図3 CapRel^{SJ46} による自殺誘導型免疫メカニズム

CmdT は、アミノ酸配列の相同性解析から ADP-ribosyl transferase (ART) に分類されるトキシンです。ART ファミリーは生物界に広く分布し、NAD を供与体として主にタンパク質を ADP-リボシル化することで機能を制御します。CmdT については、翻訳阻害型 toxSAS の様に、その発現誘導が翻訳を特異的に阻害することを確認したため、翻訳過程に関わるどの分子が ADP-リボシル化されるのかを生化学的に解析しました。その結果、CmdT はタンパク質ではなく mRNA を ADP-リボシル化することを見出しました (図 4)(14)。これまで、rRNA や RNase P リボザイムなど、特定の立体構造をとる RNA に対する修飾は知られていましたが (15,16)、細菌において mRNA を標的とする ART は、おそらく世界初の発見です。ADP-リボースは、リボースの 5' 位炭素原子と ADP の外側のリン酸基が結合した、分子量の大きい修飾基です。この修飾がどのように翻訳を阻害するかは未解明ですが、その大きさから、リボソームの進行を物理的に妨げるのではないかと予想しています。また、CmdT が mRNA のどの配列や構造を認識して修飾するのかについても、今後の研究課題です。



図4 CmdT トキシンによる mRNA の ADP- リボース化

おわりに

本記事では、TA system と細菌の自殺誘導型免疫について最新の私の研究をご紹介します。細菌は、その細胞数を個体数と見なせば、地球上で最も多く存在する生物群です。一方で、それらを感染対象とするファージは、細菌の約 10 倍に相当する数が存在するとされます。そのため、自然環境において細菌は常にファージ感染の脅威にさらされており、それに対抗する免疫機構の存在が不可欠です。TA system による「感染細胞の自殺」という戦略は、その細胞の生存を犠牲にしても集団としての生存を志向する、細菌の“生き様”の一端を表しているように思います。

これまで細菌の免疫システムとしては、制限修飾系や CRISPR-Cas が主要な研究対象でした。しかし、バイオインフォマティクスの進展に伴い、この 10 年弱の間に新たな免疫システムが次々と発見され、その数は現在では TA system を含め 150 種以上にのぼります (17)。興味深いことに、これら新たに同定された多くのシステムは、自殺誘導型の特性を備えていると考えられていますが、その分子メカニズムには未解明の部分が数多く残されています。中でも、TA system と同様に翻訳を標的として自殺を誘導する仕組みは広く存在すると予想され、今後はこうしたシステムを対象に、翻訳制御を通じた細菌の生存戦略の理解をさらに深めていきたいと考えています。

引用文献

- 1) 倉田 竜明, SOCIETY OF GENOME MICROBIOLOGY, JAPAN, 11:12 (2015)
- 2) 倉田 竜明, *News Letter of the Society of Genome Microbiology, Japan*, 24:6-10 (2021)
- 3) Guan J. et al., *Nucleic Acids Res*, 52(D1):D784-D790 (2024)
- 4) Zhang Y. et al., *J Biol Chem*, 280(5):3143-3150 (2005)
- 5) Castro-Roa D. Garcia-Pino A. et al., *Nat Chem Biol*. 9(12):811-817 (2013)
- 6) Jimmy S. Saha CK. Kurata T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 117(19):10500-10510 (2020)
- 7) Gaca AO. et al., *J Bacteriol*, 197(7):1146-1156 (2015)
- 8) Kurata T. et al., *Mol Cell*, 81(15):3160-3170 (2021)
- 9) Kurata T. et al., *Sci Adv*, 10(46):eadr9624 (2024)
- 10) Dominguez-Molina L. Kurata T. Cepauskas A. et al., *Nat Chem Biol*, 21(2):182-192 (2025)
- 11) LeRoux M. and Laub MT., *Annu Rev Microbiol*, 76:21-43 (2022)
- 12) Zhang T. et al., *Nature*, 612(7938):132-140 (2022)
- 13) Texier P. et al., *J Mol Biol.* ;433(5):166815 (2021)
- 14) Mets T. Kurata T. Ernits K. Johansson MJO. et al., *Cell Host Microbe*, 32(7):1059-1073.e8 (2024)
- 15) Jurėnas D. et al., *Nucleic Acids Res*. 49(14):8384-8395 (2021)
- 16) Bullen NP. et al., *Mol Cell*. 82(18):3484-3498.e11 (2022)
- 17) Tesson F. et al., *BioRxiv*, (2024)

細胞内共生, 始めました

大林龍胆

東京都立大学大学院 理学研究科生命科学専攻

はじめに

2021 年に静岡大学での独立が決まったとき、当時所属していた東工大（現東京科学大）の田中寛先生と、東大の大西康夫先生から「独立するなら、本当に自分がやりたい研究をしなさい」と、まったく同じ言葉をかけられたことを今でも鮮明に覚えている。これがきっかけで、ある種の覚悟を持って、本当に好きな研究をしようと決意したのだと思う。思い返せば、私は本当に人に恵まれてきた。今回、ありがたくも研究奨励賞をいただくこととなり、この場を借りて、審査員の先生方をはじめ、これまで関わってくださったすべての方々に心より感謝を申し上げたい。せっかくの機会なので、ここではこれまでの研究と、妄想半分・展望半分のこれからについて、率直に綴ってみたい。

これまでの研究

DnaA 非依存への進化から細胞内共生研究へ

私の研究は東京農大で吉川博文先生、渡辺智さんの指導のもと、シアノバクテリアの DNA 複製の研究から始まった。特に、複製開始因子 DnaA に依存しない複製の存在に興味を持ち、細胞内共生との関連へと関心が広がっていった。

バクテリアの DNA 複製開始は DnaA という複製開始因子が制御しており、この制御機構は研究されてきた全てのバクテリアで共通であると信じられてきた (1)。dnaA 遺伝子の保存性は異常なまでに高く、ほぼすべてのバクテリアで保持されていることから“バクテリアにおける複製開始 = DnaA-oriC システム”というドグマを形作り、教科書でも常識として扱われてきた（複製機構としてはプラスミドなどはそれぞれ特有の複製因子があるように、複製開始機構は種特異性があってもいいように思うが、なぜそのように進化しなかったのかは不思議といえば不思議であるが、この件は話が逸れるのでまたの機会に書きたいと思う）。しかし、ゲノム解読が進む中、細胞内共生菌では dnaA 遺伝子を失っていることが明らかになってきた (2-4)。また、葉緑体やミトコンドリアなどのオルガネラゲノムにも dnaA は存在せず、当然、真核生物の核にも dnaA 遺伝子は見つからない (5)。さらに、自由生活性のシアノバクテリアにおいても、dnaA 遺伝子が欠損可能であること、またその発現量が非常に低いことが報告されていた (6)。私はこの背景をもとに、「DnaA-oriC システムがどの段階で失われたのか」という問いから研究をスタートした。

実験を進める中で、DnaA 依存型（例：Synechococcus elongatus PCC 7942）と非依存型（例：Synechocystis sp. PCC 6803, Anabaena sp. PCC 7120）の 2 つのタイプが存在することを明らかにした (5)。後者では、dnaA 遺伝子を欠損しても細胞の増殖や複製活性に全く影響が見られず、サプレッサー変異も検出されな

かったことから、DnaA 非依存型の複製機構であると結論付けた。のちに、いくつかのグループからも追試され (7, 8)、また必須遺伝子の網羅的な解析からも (9)、dnaA 遺伝子は必須でないことが示された（実はこれらの結果を見るまでは、私自身も自分の結果を完全には信じられなかったため、とてもホッとした）。さらに、このような DnaA 非依存のシアノバクテリアでは DnaA タンパクは検出限界以下、またはわずかな発現であり、そもそもほとんど発現していないこともわかってきた (10)。このような結果を受け、発現していないのであれば、dnaA 遺伝子を失ったシアノバクテリアがいてもいいと思ってゲノムをながめていると、なんと dnaA 遺伝子を失った free-living のシアノバクテリアが見つかったのである (10)（おそらくバクテリアでは dnaA 遺伝子を失った種は初の報告であると思う）。以上の結果から、DnaA 非依存の進化は細胞内共生以前、シアノバクテリアの進化過程で起きたことを提唱した (図 1)。

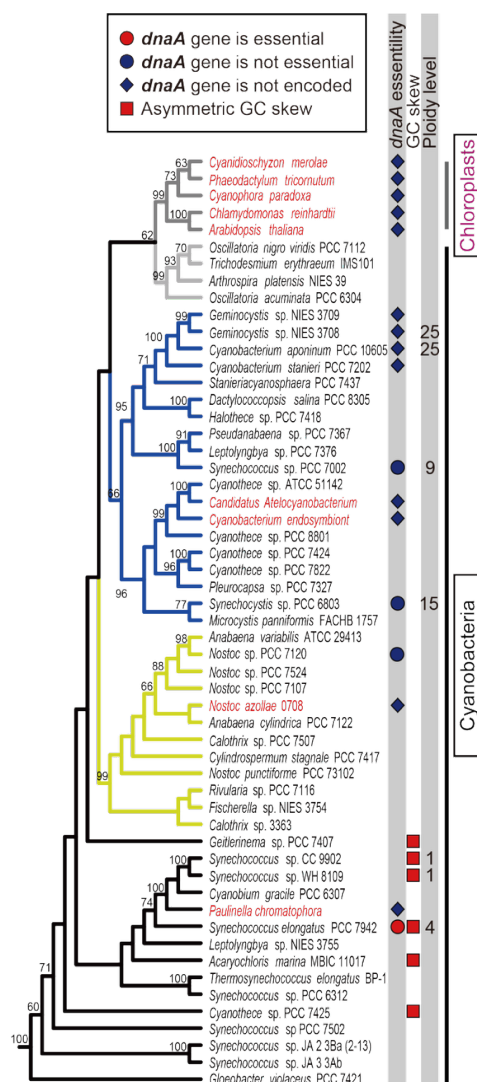


図 1 シアノバクテリアと葉緑体の系統樹

この研究は、私の中で「なぜ高度に保存された DnaA システムが失われたのか？」という根本的な問いを生み出し、細胞内共生やオルガネラ進化への関心を強く喚起するものとなった。細胞内共生菌はことごとく *dnaA* 遺伝子を失っていることから、DnaA 非依存への進化は細胞内共生するための必要条件なのではないかという妄想である。細胞内共生への“妄想”は、このとき始まり、細胞内共生を研究するために、2016 年に遺伝研の宮城島研へ移るきっかけにもなった。いまだに DnaA 非依存的複製機構は未解明であり、現在、詳細な機構と進化的意義の解明を目指し、少しずつ進めている。

細胞体積とゲノムコピー数との関係からバクテリア普遍的な増殖機構へ

DnaA 非依存的複製機構を持つシアノバクテリアでは、ゲノムコピー数が多い傾向にあり (10)、この事実が次の研究テーマへとつながっていった。すなわち、細胞の大きさとゲノムコピー数の関係性、そしてバクテリアに共通する普遍的な増殖機構である。

シアノバクテリアを含め、いくつかのバクテリアでは 1 細胞内に複数コピーのゲノムを保持する倍数体であることが知られている (11)。観察の結果、細胞体積とゲノムコピー数が比例関係にあること (12, 13)、すなわちゲノムコピー数が厳密に制御されていることが示唆されていた。加えて、全てのゲノムコピーが同時に複製されるのではなく、一つずつ複製されるという観察結果 (14-16) は、複製開始段階での制御を示唆していた。この制御機構を明らかにするため研究を進め、まず初めに生育速度が変化しても、体積あたりのゲノムコピー数は変化しないことがわかった (17)。さらに、確かに複製開始段階で制御されており、DnaA 依存種では生育速度によって DnaA 活性やタンパク質量が制御されており、生育が速い時は DnaA 活性が高くなり、一つのゲノムが複製しきる前に二つ目の複製が開始することで、体積あたりのゲノム量を常に一定に保っていることを見出した (17)。まとめると、図 2 のように、体積の増加に伴って、ゲノムを段階的に複製する機構の存在が明らかとなった。

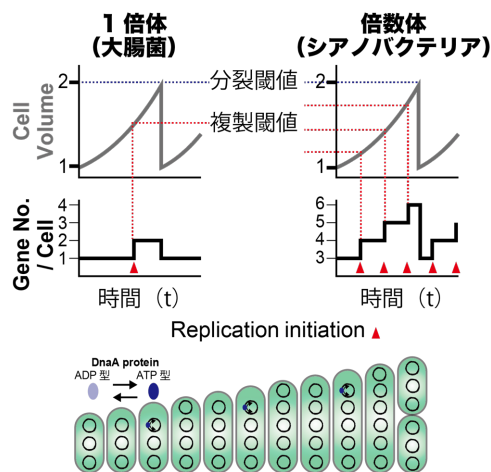


図2 シアノバクテリアの複製機構とゲノム倍数性進化仮説

このような体積によるゲノム複製制御は大腸菌など 1 倍体でも観察されており (18, 19)、体積が増えることを感知してゲノムを増やすという機構は、バクテリアにおける普遍的な増殖機構である可能性がある (20)。このような観察結果から、体積に応じた複製開始の“閾値”のような仕組みがあると考え、その閾値が最も高ければ 1 倍体、閾値が低くなればなるほど倍数体になっているのではないかと妄想している（少し成長するだけでゲノム複製が ON になる）(図 3)。現在、バクテリア普遍的な増殖機構は世界的にも議論されており、バクテリアに残された大きな問題の一つである。今後はシアノバクテリアを使って、この普遍的な増殖機構を解きたいと考えている。

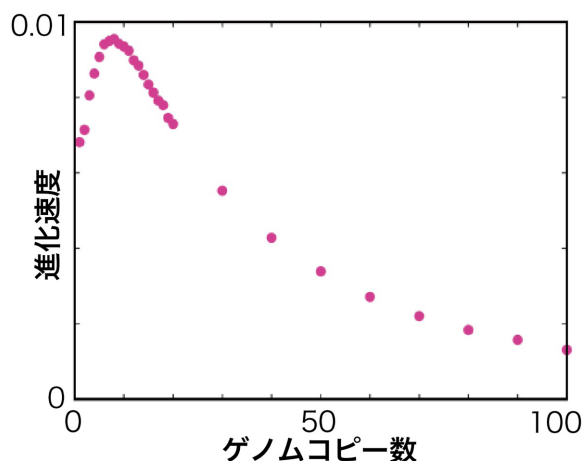


図3 ゲノムコピー数と進化速度のシミュレーション結果

ゲノム倍数性と進化可能性

もうひとつ、近年力を入れているテーマが「ゲノム倍数性と進化可能性」である。古くから倍数体生物は環境変動などへの適応能力が高いことが示唆されているが、その基本原理の解明には至っていない。ゲノム倍数化と進化との関係について、有名な仮説として大野乾によって提唱されたゲノム重複説がある。これは全ゲノム重複により冗長性が生じ、正常な遺伝子を保持したまま、コピー遺伝子を改変でき、新規形質の進化が促進されるというものである。この仮説に基づくゲノム倍数化によって生じる冗長性は進化を加速させることになる。一方で、進化速度を考えた場合、1 細胞あたりのゲノムコピー数が多い状態では、1 つのゲノムに変異が入っても、その他の正常コピーによってその効果が打ち消されるまたは弱められるため、変異の効果が表現型として現れにくい。したがってゲノム倍数化により進化速度は遅くなることになる。ゲノム倍数化による新規形質の獲得は、真核生物を中心としたものであり、真核生物よりも圧倒的に多様化し、様々な倍数性を持つ原核生物では、ゲノム倍数性と進化可能性に関してはほとんど研究されていない。

我々はシアノバクテリアを用いた長期進化実験を実施し、ゲノムコピー数の異なる系統がどのように異なる適応経路をとるかを解析している。東京科学大の畠山哲央博士との共同研究により、理論的にはバクテリアでもゲノム倍数体の方が進化に有利であり、ストレス環境のような選択的環境においては進化速度が最大

になるようなゲノムのコピー数が存在することを初めて提唱した(21)。すなわち、ゲノムコピー数は少なくともダメだが、多すぎても進化が遅くなり、したがって“適度なコピー数”であれば進化で有利に作用する可能性を見出した(図3)(実際は実験結果が先行していたのだが、様々な理由で実験データは理論論文からは除いた)。今後は異なる倍数性において、ゲノムスケールでの変異パターンや進化速度などを比較し、原核生物およびオルガネラにおける倍数性がもたらす進化可能性を検証していきたいと考えている。

今後の展望

気がつけば、DnaA 非依存の複製から、ゲノム倍数性、そして細胞内共生へと研究テーマは連なっていた。研究の端々に、なぜか「細胞内共生」との関連が想起され、これは単なる妄想なのかもしれないが、妄想は時に新たな仮説と発見の出発点にもなると実感している。これまで、私は周りの人々、環境に恵まれ、自由に研究をしてきたと思う。しかし、独立するまでは、自身ではチャレンジングなテーマを選んできたつもりではあるが、自然と論文化への道筋がつくものを選択してきた。任期付きの期間は仕方ない部分はあるが、頭が柔軟な若い研究者に臆することなくチャレンジできる環境は絶対に必要であると感じるとともに、独立したからは、自分しかやらないようなオリジナルでチャレンジングな研究をするべきであると改めて感じている。

2024 年に東京都立大学に異動したタイミングで、細胞内共生を一から再構築する新たなチャレンジを始めた。進化の過程を実験室で再現し、細胞内共生に必要な条件を明らかにするために(これまでの妄想を検証するため)、田中先生と大西先生に言われた「本当にやりたいこと」を、ようやくスタートした。これからも、妄想と実験を繰り返しながら、生命現象の本質に少しでも迫っていけたらと思っている。

引用文献

- 1) T. Katayama, et al., *Nature Reviews Microbiology* 8, 163-170 (2010).
- 2) L. Ran et al., *PLoS One* 5, e11486 (2010).
- 3) T. Nakayama et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 111, 11407-11412 (2014).
- 4) L. Akman et al., *Nat Genet* 32, 402-407 (2002).
- 5) R. Ohbayashi et al., *The ISME journal* 10, 1113-1121 (2016).
- 6) S. Richter, et al., *J Bacteriol* 180, 4946-4949 (1998).
- 7) M. A. Pope, J. A. Hodge, P. J. Nixon, *Frontiers in Plant Science* 11, 372 (2020).
- 8) W.-Y. Xing, et al., *Frontiers in Microbiology* 11, 1108 (2020).
- 9) L. Yao et al., *Nature Communications* 11, 1666 (2020).
- 10) R. Ohbayashi et al., *Frontiers in microbiology* 11, 786 (2020).
- 11) J. Soppa, *Nature microbiology* 2, 1-2 (2017).
- 12) J. E. Mendell, K. D. Clements, J. H. Choat, E. R., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105, 6730-6734 (2008).
- 13) X.-y. Zheng, E. K. O'Shea, *Cell reports* 19, 497-504 (2017).
- 14) S. Watanabe et al., *Molecular microbiology* 83, 856-865 (2012).
- 15) I. H. Jain, V. Vijayan, E. K. O'Shea, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 109, 13638-13643 (2012).
- 16) A. H. Chen, et al., *PloS one* 7, e47837 (2012).
- 17) R. Ohbayashi et al., *mBio* 10, e00510-00519 (2019).
- 18) M. Wallden, et al., *Cell* 166, 729-739 (2016).

19) F. Si et al., *Current Biology* 27, 1278-1287 (2017).

20) S. Jun, M. J. Rust, *Trends in Genetics* (2017).

21) T. S. Hatakeyama, R. Ohbayashi, *PRX Life* 2, 043021 (2024).

若手賞受賞研究

ゲノムの海に眠るお宝を探して

～私のゲノム微生物学～

富永賢人

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

自然環境学専攻 海洋資源環境学分野

特任研究員 (日本学術振興会特別研究員 -PD)

今や、分子生物学でも生態学でも、ゲノム情報が関わらない微生物研究を探すのが難しくなりました。ゲノムを名に冠した本学会も「名称を変更すべきでは？」という声まで聞こえます。ゲノム解析の普及は喜ばしいことですが、人類には十分に活用できていないゲノム情報の割合も高まっているように感じます。そのよ



うに感じる理由には、非モデル微生物ゲノムの急増に加え、ゲノム解読の希少性の低下により、研究者が1ゲノムに費やせる時間と情熱が減った側面もあるかもしれません。1本の論文で数万個のゲノムが登録されることもある現代では、かつてのように多くの研究者がこぞって1つのゲノムを眺めるのは不可能です。既にある膨大なゲノム情報を持て余しつつも、新たなゲノムを読まずにはいられない、それが今の微生物研究なのかもしれません。

一方で、私の研究では、こうして蓄積されたゲノム情報から多大な恩恵を受けてきました。博士課程での研究では、公共データベース上の分離株ゲノムや海洋メタゲノム由来の MAG (metagenome assembled genome) から CRISPR の spacer 配列や溶源化の痕跡などのウイルス感染の痕跡を網羅的に探し、宿主不明の海洋ウイルスの宿主予測を行いました。この予測により、新規海洋 Bacteroidetes 感染ウイルスのゲノムを多数発見し¹、さらに大阪湾での長期観測から、多様なウイルスがそれぞ

れの宿主と予測された原核生物の季節変動に対応して優占する様子の観察にも成功しました²。

ポストドク以降に進めてきた「対偶遺伝学」も、ゲノム数の増加によりゲノム情報をより統計学的に扱う事が可能になったことを利用した手法です。対偶遺伝学では、比較ゲノムにより種ごとの遺伝子の在・不在の情報を大規模に取得し、それを統計検定に持ち込むことで、相互排他関係にある「機能既知の重要遺伝子」と「その相補的な機能を持つ未知遺伝子」のペアを推定します (図1)。対偶遺伝学では進化的な排他関係が見つければ良いので、既知の遺伝子と類似性が低い遺伝子や、非モデル生物しか持たない遺伝子でもゲノム情報から機能推定の対象とすることが可能です。

私の研究ではこの対偶遺伝学を使って未知の DNA 複製関連遺伝子の探索を試みました³。まず、データベース上の細菌ゲノムの網羅的探索により、海洋の *Vibrio* 科細菌には、DNA ヘリケースを複製フォークに装填するヘリケースローダーを持たない種がいることを見出しました。そして、対偶遺伝学により、これらの種のみが持つ機能未知遺伝子を発見しました (図2)。この遺伝子は既知のヘリケースローダーとアミノ酸配列の類似性は低いものの、AlphaFold2 により予測したタンパク質の立体構造は枯草菌ファージの既知ヘリケースローダーと似た構造を示しました。さらに *Vibrio* 科に感染するウイルスが本遺伝子のホモログを持っていたため、*Vibrio* がウイルスから獲得した新規ヘリケースローダーだと考え、*vdhL* (*Vibrio* virus derived helicase loader) と名付けました。VdhL の活性は本学会でのご縁から生まれた九州大学の尾崎先生らとの共同研究により検証出来ました。精製した VdhL タンパク質を DnaB DNA ヘリケースと混合すると、*in vitro* で DNA ヘリケース活性の促進が確認できました (図3)。興味深いことに、*vdhL* は *Vibrio* 科に散在しており、進化の過程で祖先型ヘリケースローダー *dcIA* が *vdhL* によって 20 回以上も置換されていました。これほど頻繁な置換は、複製システムの改変を迫られるウイルス型ヘリケースローダーの獲得が、細菌の生存に有利だったことを示唆しています。私は、「VdhL の獲得により、細菌がウイルスによる宿主ヘリケースの乗っ取りに対抗できるのではないか？」と考え、現在はその検証を進めています (図4)。

私は大腸菌ゲノム縮小株の分子生物学から研究を始め、メタゲノムによる海洋ウイルスの生態学で博士を取るという、微生物ゲ

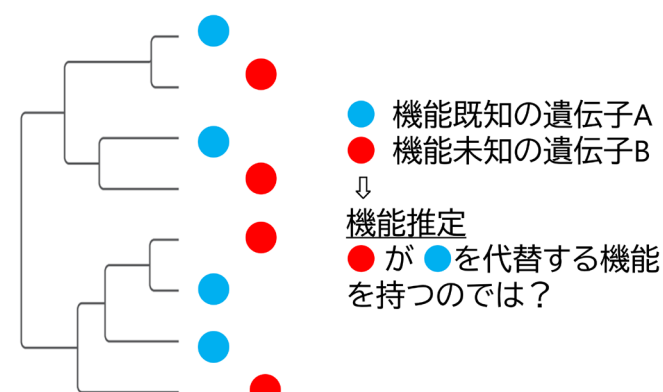


図1. 対偶遺伝学のコンセプト図

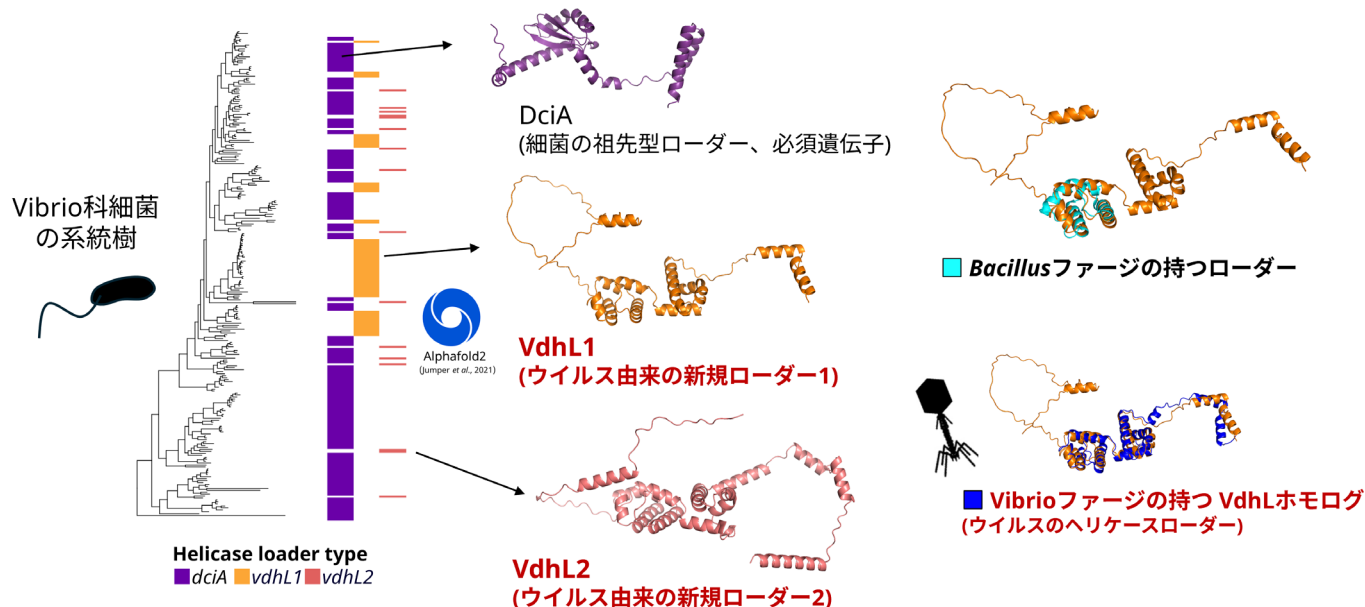


図2. Vibrio 科細菌に見つかったウイルス由来の新規ヘリケスローダー VdhL

ノムを共通言語に Wet と Dry が入り交じる本学会でも両極端な分野を歩んできました。現在は、上記の VdhL の研究のように両分野の経験も繋がりがつつあり、遺伝子の機能解析から生態学まで、幅広く海洋微生物研究ができています。一方で、これからは生成 AI の力で実験系研究者が情報解析まで出来るのも珍しくなくなるかもしれません。また、タンパク質言語モデルなどの登場で、ゲノム情報を全く新しい形で活かした研究も生まれつつあるように思います。こうした分野の変化に期待は持ちつつも、自分の研究はアイデンティティを保てるのかという危機感もあります。このような流れを受け、最近の私は改めて実験系にも力を入れ始めました。海洋 Flavobacteria でも遺伝子組換えが出来る体制が整い、今年度の本会では、メタゲノム解析から得た天然変性タンパク質への仮説を本系で検証した成果も報告できました。今後も、Wet から Dry まで、新しい手法も取り入れながら、ミクロとマクロの知見をゲノム情報の力で繋いでいく、そんな研究者を目指していきたいと思っています。

1. Tominaga et al., Front. Microbiol., 11:738. (2020)
2. Tominaga et al., mSystems, 8:e00931-22. (2023)
3. Tominaga et al., PNAS, 121:e2317954121. (2024)

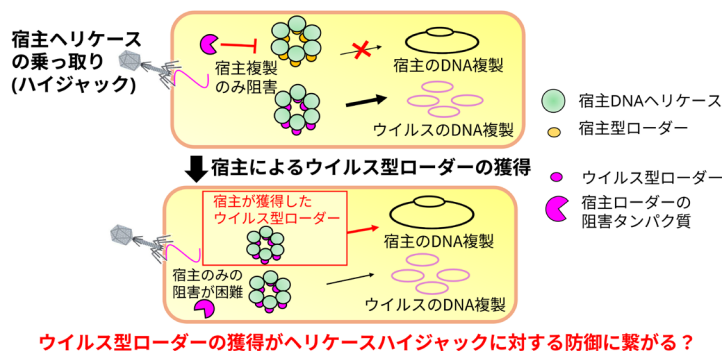


図4 細菌によるウイルスのヘリケスローダーの獲得はなぜ頻繁に起こるのか？

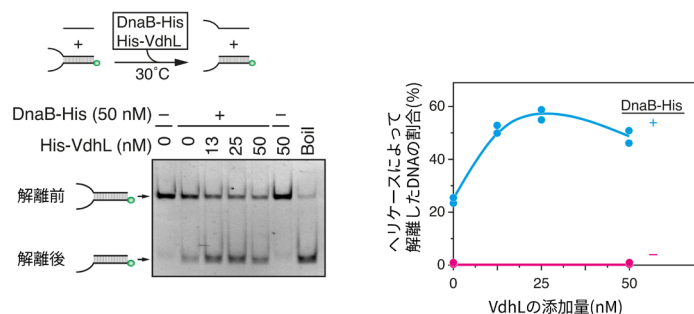


図3. VdhL の添加による DNA ヘリケスの 2 本鎖 DNA 解離活性の促進

最優秀ポスター賞受賞研究

進化予測モデル Evodictor による薬剤耐性の伝播予測

今野直輝

東京大学 大学院理学系研究科

この度はゲノム微生物学会
年會にて、榮譽ある賞を頂き誠に
ありがとうございます。年會
の運営にご尽力下さった皆様、
年會当日に数多くの実りある議
論をして下さった皆様、そして
共同研究者の皆様にご心より感謝
を申し上げます。



私は地球上に存在する多様な生物を形作ってきた進化の過程
やその背後にあるルールに興味を持っています。博士課程を通じ
て、原核生物を対象に「ゲノム進化・分子進化がどれほど予測可
能なのか?」という視点で研究を進めてきました。今年発表した
研究では、遺伝子水平伝播による薬剤耐性の獲得進化をどれだけ
予測できるのかを検証しました(図)。この受賞記では、自分の
生物学研究の根底にあるモチベーションを中心に、どのように現
在の研究に至ったかを言葉にしてみます。

分厚い生物学の教科書を少しでも短くする研究はできない
か? — 私がぼんやりと考え続けている問いです。高校生・大学
生の頃、1000 ページ超の教科書に圧倒されつつも、生命という
システムが如何に複雑な遺伝子機能の複合体であり、系統ごとに
如何に多様であるかという知の蓄積に感動し、「自分も興味深い
生命現象の一端を解明してみたい」と思うようになりました。同
時に、「様々な生物の遺伝子を新たに調べるだけでなく、既存の
膨大な知見の中から法則性を探ることはできないか」と考え始め
ました。例えばヨハネス・ケプラーがティコ・ブラーエの観察記
録から天体運動の法則性を発見したように、地球上の多種多様な
生物種の情報(例えばゲノム情報)をもとに法則性を発見できな
いだろうか。その帰結として、生物学の教科書の具体的記述を法
則性に基づいてまとめ直し、教科書を少しでも短く収められたら
美しいな、と考えたのです。ただ生命はすごく複雑で(その複雑
さこそ面白い!)、物理学ほどシンプルな数式で表現できるとも
思えない。さてどうしたものか...

そんなモヤモヤを感じていた頃、学部の情報科学の授業で機
械学習を学びました。機械学習は膨大なデータからパターンを抽
出する情報技術であり、自分がぼんやり求めていた方法論に合致
すると感じました。では何の法則性を調べるか?と考えた時に、
複雑多様な生命システムが出来上がってきた過程としてゲノム進
化に興味を持ちました。もしゲノム進化を予測できる機械学習モ
デルがあれば、それは生命システムの成り立ちの法則を学習して
いるはずだと考えたのです。その後の紆余曲折を経て、数千~数
万種の微生物ゲノム情報を元に、系統樹上で復元したゲノム進化
史を機械学習モデルで学習し、学習していない系統または未来の
進化を予測する方法論 Evodictor を提案しました(1)。

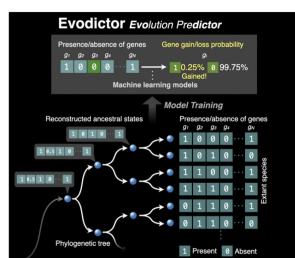
研究当初はアプローチの正当性を示す上で、遺伝子間の機能
関係がよく調べられた代謝酵素遺伝子に着目しましたが、今回
は次のステップとして、応用的にも重要な薬剤耐性遺伝子の獲
得を予測のターゲットに選定しました。その結果 134 個の薬剤
耐性オルソログについて、現在の各種の遺伝子セットと生息環
境に基づいて、高精度(AUROC 中央値>0.85)で将来に耐性を獲
得する危険性のある種を予測できることが示されました。さら
に Evodictor が学習した進化のパターンを簡便に可視化できるデー
タベースを新たに開発し、進化の背後にある遺伝子獲得の順序の
パターンを容易に発見できるようになりました。現所属の古澤研
究室の実験ロボットを活用しながら Evodictor が学習した進化の
パターンの実験的な検証も始めています。

最後に、これまでの自分の研究は様々な生物/遺伝子を俯瞰
はしつつも、発見される進化のパターンは具体的な形にとどまり、
当初のモチベーションにはまだ遠いと感じています。今後も試行
錯誤しながら生物に向き合っていきたいと思います。共同研究の輪
を広げていければと思いますので、ご興味ある方ぜひお気軽にお
声掛けください。

参考文献

1. Konno N. and Iwasaki W., *Sci. Adv.*, Vol. 9, Issue 2, 1-13 (2023)

ゲノム進化を予測する機械学習技術



ある耐性遺伝子の予測獲得確率

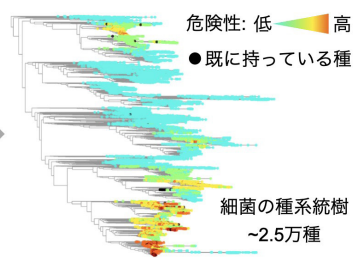


図. Evodictor による薬剤耐性伝播予測

ポスター賞受賞研究

SAR11 Genome Atlas: 海洋で優占する細菌系統群の 網羅的な遺伝子カタログ

西野 聡

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

私は、東京大学大気海洋研究所・吉澤研究室で、ペラジバクター目細菌 (Pelagibacterales) の研究に取り組んでいます。本系統は 1990 年にサルガッソー海で作製されたクローンライブラリで発見されたことから SAR11 系統としても知られています [1]。SAR11 系統は海洋表層の原核細胞の約 1/3 を占め、地球上に最も多く存在する細菌系統群のひとつであると考えられています [2]。本系統はその存在量から海洋物質循環や海洋生態系において重要な存在ですが、難培養性であるため、培養実験による研究には限界があります。そのため、近年では Metagenome assembled genomes (MAG) や Single amplified genomes (SAG) を用いて、ゲノム情報から研究が進められています。

そこで私たちは SAR11 系統の研究をゲノム情報から推進するプラットフォームとして、SAR11 系統のゲノム・遺伝子情報のカタログである“SAR11 Genome Atlas”の開発に取り組んでいます。本カタログを構築するために、2025 年 2 月末現在までに公開された全 SAR11 培養株のゲノム情報を収集し、培養株がないクレードの情報を補強するために SAG や MAG を約 300 配列追加することで系統網羅的なゲノムカタログを作成しました。これらのゲノムについてサンプリング地点や文献情報、系統情報を収集することで、地図上に SAR11 ゲノムの情報を表示できる Web ページとして公開しました (図 1)。さらに、収集したゲノム中の全遺伝子配列をオルソロググループにクラスタリングし、KEGG Orthology や COG への機能アノテーションを行いました。これらのオルソロググループについて、アノテーション情報を確認できるページや近傍遺伝子情報を可視化できるページ (図 2)、Tara Oceans のメタトランスクリプトームデータ [3] をマッピングした結果を地図上に可視化できるページ (図 3) など

を公開しました。現在は、タンパク質の予測立体構造情報が確認できるページ (図 4) やオルソロググループごとに系統プロファイリングの結果などを表示するページの作成にも取り組んでいます。SAR11 Genome Atlas をもとに、SAR11 系統の多様性、生態、進化をゲノム情報から明らかにすることを目指して研究を進めていきます。

最後となりましたが、このたびは素晴らしい賞をいただき誠にありがとうございます。ポスターセッションでは多くの方々とお酒を交えながら活発な議論を交わすことができました。研究に対するフィードバックのみならず、キャリアパスや人生設計に関する示唆に富んだお話も何うことができ、刺激的で有意義な時間となりました。年会長の柿澤先生をはじめ、学会関係者の皆さま、そしてポスターに足を運んでくださった皆さまに、心より御礼申し上げます。また、素晴らしい研究環境と機会を提供して下さっている吉澤晋先生 (写真左)、研究の進め方や考え方について多くのご指導を賜っている富永賢人博士 (本年度若手賞受賞!、写真中央) に心より感謝申し上げます。

引用文献

- [1] Giovannoni et al., Nature, 345: 60-63 (1990)
- [2] Morris et al., Nature, 420: 806-810 (2002)
- [3] Salazar et al. Cell, 179(5): 1068-1083.e21 (2019)



吉澤先生(左)、富永さん(中央)、西野(右)

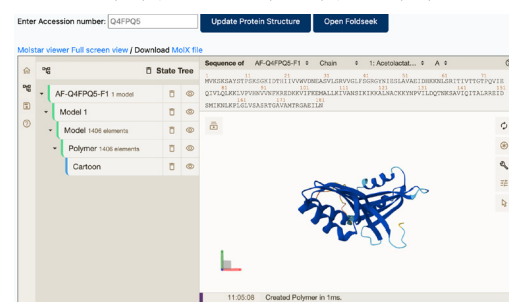


図 4 SAR11 Protein Structure Viewer (開発中)

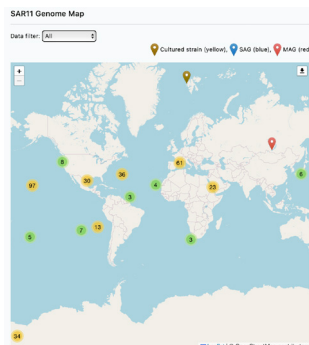


図 1 SAR11 Genome Map

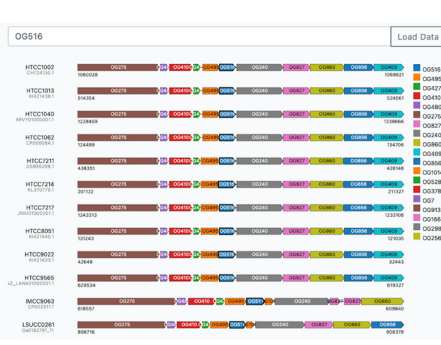


図 2 SAR11 Genome Context Viewer

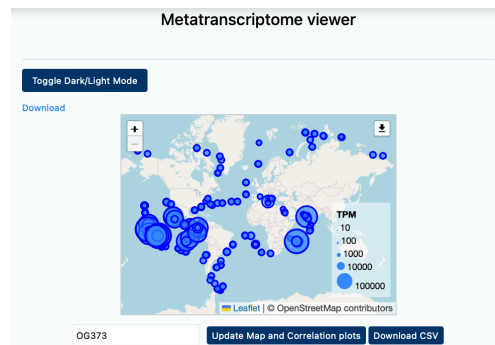


図 3 SAR11 Metatranscriptome Viewer

大腸菌における Na^+ 応答転写因子 NhaR の新規ゲノム転写ネットワークおよびその生理的意義

出島 晴翔

明治大学 農学研究科

農芸化学専攻 博士前期課程 2 年

私は、明治大学農学部・ゲノム微生物学研究室（島田友裕教授）に所属する修士 2 年生の出島晴翔です。私たちの研究室では、「大腸菌をモデル微生物として、すべての転写因子の機能を明らかにし、ゲノムから利用する遺伝子の種類や水準を決定する仕組みを理解する」という目標のもと、日々研究を進めています。



私はその中で、NhaR という転写因子について研究を行っています。NhaR はナトリウムイオンに応答して活性化され、ナトリウム輸送体遺伝子の発現を制御することが報告されており、「塩濃度の変化に適応するための転写因子」として認知されてきました。また、これまで細菌における塩応答に関する研究は、海水・淡水間の環境変化といった「塩ストレス耐性」に焦点が当てられてきました。

当研究室では、DNA 結合タンパク質とゲノム DNA との相

互作用から、その標的遺伝子群を網羅的かつ直接的に同定できる Genomic SELEX 法を開発し、転写因子の制御ネットワークから機能を理解する研究戦略を得意としています。私が NhaR について解析したところ、既知標的であるナトリウム輸送体遺伝子に加えて、新規標的として鞭毛形成や細胞表層多糖合成といった運動性や接着・凝集に関わる複数の遺伝子群が同定されました（図）。

そこで、塩濃度の変化および *nhaR* 欠損の影響を、遺伝子発現解析で調べた結果、NhaR は浸透圧適応や細胞接着に関わる遺伝子群の発現を活性化する一方で、鞭毛形成に関わる遺伝子群の発現を抑制化することが明らかになりました。さらに、塩濃度の上昇により大腸菌が凝集する現象や、*nhaR* 欠損株では野生株と比較して凝集性が弱く、運動性が高まることも、表現型として観察することができました。これらの結果と、大腸菌が腸内細菌であることを踏まえて、NhaR の役割について、従来知られていた浸透圧適応に加えて、乾燥ストレスへの適応にも関与していると考えました。そこで、乾燥ストレス下における生存率を観察したところ、*nhaR* 欠損により生存率の著しい低下が観察されました。

大腸菌は腸管内では比較的低塩濃度の水分豊富な環境に生息していますが、糞便として体外へ排出されてからは乾燥ストレスに曝されて、塩濃度が上昇します。現在私たちは、この環境変化（水分が蒸発することによる塩濃度の上昇）に対して NhaR が応答し、細胞凝集を促進することで乾燥耐性を獲得し、宿主体外に移行後の長期生存を可能としているのでは、と考えています。なお、NhaR は腸内細菌に広く保存されている転写因子です。私はこれから、宿主腸内と外環境を行き来するライフサイクルの中で、腸内細菌が生存率を高めるために獲得された生存戦略である可能性を検証していこうと考えています。

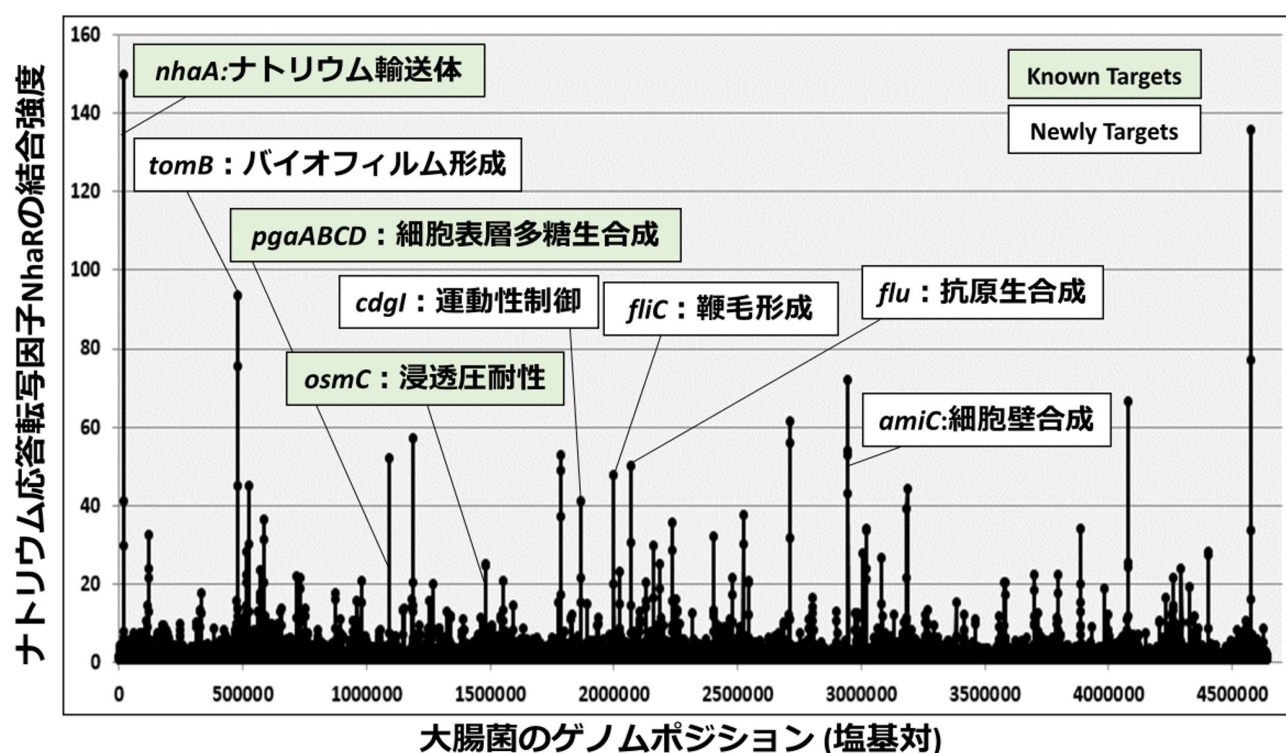


図 Genomic SELEX 法により同定された NhaR のゲノム上結合領域

枯草菌における異種光合成 遺伝子群の発現

天野 克海

東京農業大学大学院 生命科学研究科

この度、第 19 回年会において優秀ポスター賞を頂けたこと、大変光栄に思っています。日本ゲノム微生物学会は私が大学の研究室に入ってから初めて参加した学会であり、若手であっても積極的に議論できる点や、参加者全体で学会を盛り上げていこうとする雰囲気が何よりも魅力的な学会でした。そのような特別な場で、このような評価をいただけたことに感謝の思いでいっぱいです。発表を見に来てくださった皆様、そして大会を運営してくださった先生方に深く御礼申し上げます。



私が実験材料として扱ってきた枯草菌は自然形質転換能が高い事で知られています。過去にはこの能力を利用して、様々な生物の長鎖 DNA が導入されてきました (1)。その中で最も大規模だったのは、本発表の共同研究者である板谷光泰先生が実施した、藍藻 (*Synechocystis* sp. PCC 6803) 全ゲノムの枯草菌染色体へのクローニングです (2)。このように枯草菌は多くの遺伝子を導入することができますが、導入した外来遺伝子を任意に発現させられるのかどうか、あるいはどのように制御されているのかは明らかではありませんでした。

本研究では酸素非発生型の光合成を行う光合成細菌ヘリオバクテリア (*Heliobacterium modesticaldum*) の持つ、全長 56 kbp、38 の遺伝子をコードする光合成遺伝子クラスター (PGC) を枯草菌染色体にクローニングし、その発現を試みました (図 1)。PGC の各遺伝子の直上には枯草菌で認識されるプロモーター配列や SD 配列のコンセンサスが存在しています。中には RNA ポリメラーゼの主要シグマ因子である SigA が認識するプロモーター配列や 16S rRNA の 3' 末端に相補的な SD 配列 (Perfect SD, AGGAGG) など、強い転写・翻訳活性を有すると予測される配列も複数確認されました。実際に、PGC を導入した枯草菌株において RNAseq を行ったところ、38 個中 28 個の遺伝子で転写を確認し、その転写産物量はヘリオバクテリア細胞内と同等かそれ以上でした。しかし、プロテオーム解析によってそ

から翻訳が確認されたのは枯草菌 FtsH に相同性を持つ遺伝子の一例のみでした。

そこで、枯草菌細胞内での高発現が確認されている誘導系プロモーター及び SD 配列の下流に発現レベルの異なる 4 つの PGC 遺伝子をそれぞれ組み込み、個別に転写と翻訳レベルを解析する事で、枯草菌での発現適正を調べました。まず、転写および翻訳が確認されていた遺伝子 *fhsH* がこの本解析系でも発現することを確認しました。そして、転写産物が確認されていなかった遺伝子 (*bchE*) はプロモーターと SD 配列の変更によって BchE タンパク質の発現を確認することができました。一方、枯草菌の PGC クラスター内で転写産物が検出されていたにも関わらずタンパク質が検出されていなかった 2 つの遺伝子 (*nadA* および *pshA*) のプロモーターと SD 配列を変更したところ、転写量は増加しましたが、翻訳は確認できませんでした。枯草菌の主要プロテアーゼである ClpP を破壊した場合においても、NadA 及び PshA タンパク質は検出されませんでした。

以上の結果より、枯草菌細胞内において PGC クラスターに含まれる遺伝子には、転写段階のみで抑制されている遺伝子 (*bchE* など) と、翻訳段階のみで抑制されている遺伝子 (*nadA* など) があり、発現制御に違いがあることがわかりました。このような違いは遺伝子の配列自体に起因すると考えられますが、PGC 遺伝子の枯草菌コドンの使用率に差は無く、転写産物の二次構造を予測しても顕著な違いを見出すことはできませんでした。さらに別のタグを使用した研究から光化学系活性中心をコードする膜タンパク質 PshA は膜貫通ドメインを除いた部分配列でのみ発現が確認できたことから、膜貫通ドメインも枯草菌細胞内での発現を阻害する要因となることが示唆されました。

枯草菌細胞内での PGC クラスターの完全な発現は道半ばです。しかし、上記のような発現の違いに着目し、その要因を丁寧に調べることで、枯草菌の遺伝子発現制御の新たな一面を明らかにできると考えています。

最後に、本研究においてお世話になりました板谷光泰先生、朝井計先生、ヘリオバクテリアの DNA および沢山のアドバイスをくださった浅井智広先生、RNAseq 解析、プロテオーム解析にご協力いただいた荷村 (松根) かおり先生、塚谷祐介先生、河合繁先生、この研究の礎を築いた先輩の高橋裕貴さん、そして最後に日々指導いただいた渡辺智先生、皆様にこの場を借りて深くお礼申し上げます。

引用文献

- (1) Itaya M. et al., J Gen Appl Microbiol., 68(2):45-53 (2022)
- (2) Itaya M, Tsuge K, Koizumi M, Fujita K., Proc Natl Acad Sci U S A., 102(44):15971-6 (2005)

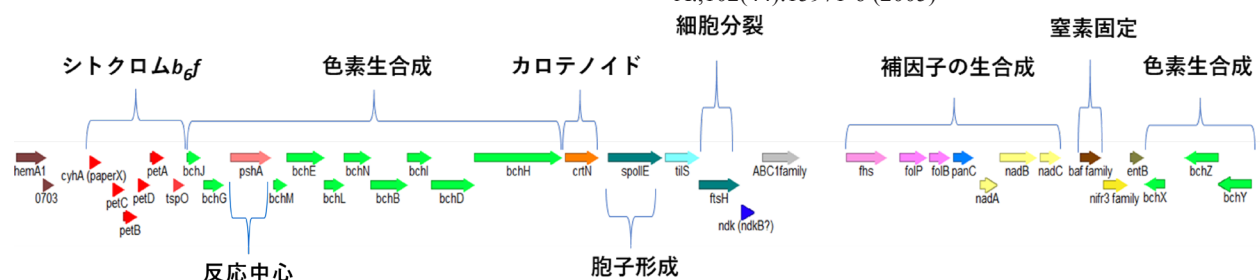


図 1 PGC 模式図

Alphaproteobacteria 綱細菌の 他種細菌との付着共生の発見と ゲノム解析

野村 多聞

東京科学大学 生命理工学院

この度は、第 19 回日本ゲノム微生物学会で優秀ポスター賞に選んでいただき、誠にありがとうございます。ゲノム微生物学会に参加するのは今回が初めてでしたが、その中でこのような賞をいただけたこと、また多くの研究者の方々と有意義な議論ができたことをとても嬉しく思っています。私の拙い発表を聞いてくださった多くの方々、また大会の運営に関わった全ての方々に、この場を借りて深く感謝申し上げます。



我々真核生物の細胞内にはミトコンドリアという好気呼吸を担うオルガネラが存在していますが、その起源は、真核生物の祖先にあたる原核生物に細胞内共生した Alphaproteobacteria であると考えられています。また、細胞内共生の前段階に細胞表面への付着を介した共生関係があったと示唆されています (1)。そのため、他種原核生物に付着共生する Alphaproteobacteria は、ミトコンドリアの起源を探る重要なモデルとなり得ます。しかし、原核生物同士の付着共生は報告例が非常に少なく、特に Alphaproteobacteria においてはそういった例は報告されていませんでした。

我々は、シロアリ腸内において、原生生物 *Devescovina* sp. の細胞表面に付着する *Armantifilum* 属細菌 (Bacteroidales 目) に、さらに特異的に付着共生する Alphaproteobacteria の

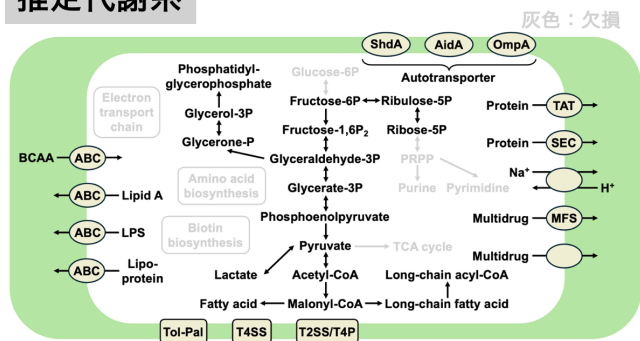
新規系統群細菌を発見しました。原生生物 1 細胞を単離し、全ゲノム増幅したのちに次世代シーケンサーで DNA 断片の配列を取得し、それらをつなぎ合わせることで同細菌の完全長ゲノム配列を再構築しました。対象細菌を特異的に蛍光標識する蛍光 in situ hybridization (FISH) 法による観察と、透過型・走査型電子顕微鏡 (TEM・SEM) による観察を実施した結果、同細菌と思われる桿菌が *Armantifilum* 上に付着する様子が確認されました。得られたゲノム配列を基に代謝系を推定した結果、核酸・アミノ酸・補酵素などの生存に必須な化合物をほとんど合成できず、宿主に栄養的に依存する寄生性細菌であることを発見しました (図 1 左)。一方、そういった化合物を宿主から取り込むための輸送体もほとんど見つからず、細胞融合といった何か特異な接着様式を持つ可能性も示唆されました。また同解析では、IV 型分泌機構や IV 型線毛といった細胞の接着に関わる例が知られる遺伝子も同定されました。次に、同系統群内における代謝系の比較解析を実施した結果、これらの寄生性の特徴が系統群全体で共通していることを見出しました (図 1 右)。これは、この特徴が共通祖先の段階で獲得された可能性が高いことを意味します。今後は、付着機構と物質輸送機構の詳細、その進化的背景に焦点を当てて解析を進めていきたいと考えています。

最後に、本研究を進めるにあたってご指導いただいた本郷裕一教授、村上匠助教、猪飼桂研究員にこの場を借りて御礼申し上げます。また、共著者の齋藤崇登さんをはじめとする研究室の皆様のご協力無くしてこの研究を進めることはできませんでした。誠にありがとうございます。

引用文献

1) Eme and Ettema, *Nature*, 562:352-353 (2018)

推定代謝系



比較解析

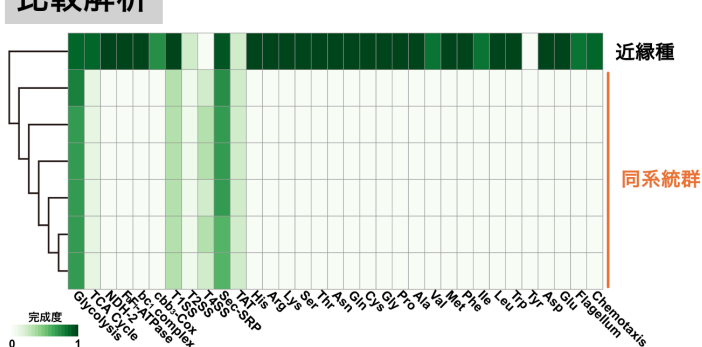


図 1 同系統群の推定代謝系と比較解析

細菌が放出する細胞外膜小胞の 受け取りに関わる因子のスク リーニング系の確立

柏保青葉

筑波大学大学院

生物資源科学学位プログラム

多くの細菌は細胞外にシグナル物質を分泌し、環境中のシグナル物質を受け取ることで、微生物間コミュニケーションを行っています (1)。中でも、環境中に放出されたシグナル物質がある閾値に到達すると複数の遺伝子発現が調節される quorum sensing (QS) は広く知られております。QS はグラム陽性細菌、グラム陰性細菌どちらの細菌においても利用されており、そのシグナル物質には様々な種類があります。特にグラム陰性細菌ではアシル化ホモセリンラクトン (AHL) が広く用いられており (2)、その炭素鎖には多様性があります。これまでの研究で、炭素鎖が 4 つのものから 20 のものまで様々報告されており、一般的にその炭素鎖の長さによって、AHL の疎水性が決定されるといわれています。



従来の QS モデルでは、細菌によって産生されたシグナル物質が単純拡散によって細胞外へ放出し、伝達されると考えられてきました。しかしながら、疎水性が高く拡散しづらいシグナル物質は細胞膜に蓄積することが複数の論文で報告されており (3, 4)、このような物質は実環境中でどのような動態を示すのかは長い間未解明でありました。実際に、疎水性が高く拡散しづらい AHL である C16-HSL を QS シグナルとして産生・利用している細菌として *Paracoccus denitrificans* Pd1222 があります。本菌は拡散しづらい C16-HSL を membrane vesicle (MV) と呼ばれる細胞外膜小胞に高濃度に内包させることで、シグナル物質を効率良く細胞間で伝達できることが当研究室の先行研究によって明らかとなりました (5)。さらに、興味深いことに、本菌の MV は、本菌に優先的に付着する、細胞選択性があることも顕微鏡観察により示されました (5)。

しかしながら、この細胞選択的な受け取りがどのようにして行われているのかは明らかになっていません。そこで我々は、MV の内包物や付着に関して知見がある本菌を用いることで、受け取り機構の解明に繋がると考え、その第一歩となる、受け取り関連遺伝子を探索するスクリーニング系の確立を目指しました。

我々は本菌が産生する MV に C16-HSL が豊富に含まれていることを利用して、MV に含まれる C16-HSL が細胞に伝達された時に応答するようなレポーター株を作製し、スクリーニングに用いることとしました。レポーター株のゲノムに対してランダムに変異を入れたトランスポゾンミュータントライブラリーを作製し、親株と比べて MV に対する応答 (蛍光強度) が異なる変異株をスクリーニングによって取得し、トランスポゾンの挿入箇所を同定しました。

さらに、これらの候補株について細胞表層の電荷を測定したところ、著しい変化が見られたことから、表層の電荷が MV の受け取りに寄与している可能性が示唆されました。

本研究により、*P. denitrificans* Pd1222 における MV 受け取りに関わる遺伝子の探索が可能となり、その成果として、候補株を取得し、それらの特性を見出すことができました。

最後に、本研究を行うにあたりご指導いただきました筑波大学生命環境系・野村暢彦教授、豊福雅典准教授を始めとする研究室の方々から感謝申し上げます。また、会を運営してくださった諸先生方、そして発表を聞きに来てくださった皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. Whiteley, M., et al., *Nature* 551: 313-320. (2017)
2. Papenfort, K., et al., *Nat Rev Microbiol* 14: 576-588. (2016)
3. Pearson, J.P., et al., *J Bacteriol* 181: 1203-1210. (1999)
4. Buroni, S., et al. *BMC Microbiol* 9: 200. (2009)
5. Toyofuku, M., et al. *Nat Commun* 8: 481. (2017)

大腸菌における κ -CU 線毛オペロンの遺伝学的分類

井上陽晴

大阪公立大学大学院生活科学研究科

この度は荣誉ある賞を頂き、大変嬉しく思っております。発表をお聞きくださった皆様、また本大会を運営してくださいました諸先生方に、心より御礼申し上げます。

当研究室では、シャペロン・アッシャー線毛(以下、CU 線毛)の



図 1: 左から、和田先生、井上配列多様性に着目しています。線毛を介して、細菌は宿主細胞などに接着を行います。線毛は現在大きく 4 種類に分類されており、その中でも CU 線毛は最大の遺伝子ファミリーとされています。たとえば、大腸菌で一般的な線毛として知られる 1 型線毛 (Fim)、Klebsiella pneumoniae においてバイオフィルム形成能と関わりとされる 3 型線毛 (Mrk)、尿路感染症の病原因子とされる P 線毛 (Pap) など、CU 線毛に分類されます。

CU 線毛は、その名の通り、シャペロン・アッシャー・アドヘジンという 3 つの主要な分子構造から構成され、グラム陰性菌において広く保存されています。(1 特に腸内細菌目においては、遺伝子重複を繰り返し、複数の CU 線毛オペロンを保有することにより、菌体が接着できるターゲットを拡張してきたと考えることもできます。中でも、大腸菌では平均 10 個もの CU 線毛を保有していることが多株ゲノムデータ解析より明らかになっています。

さまざまな細菌種のゲノムデータから同定された CU 線毛遺伝子は、アッシャーのアミノ酸配列によって 6 つの系統 (α , β , γ , κ , π , σ) に分類する系統分類法が提唱されました。(1. 一方で、CU 線毛の遺伝的多様性は未解明な点が多く、さまざま

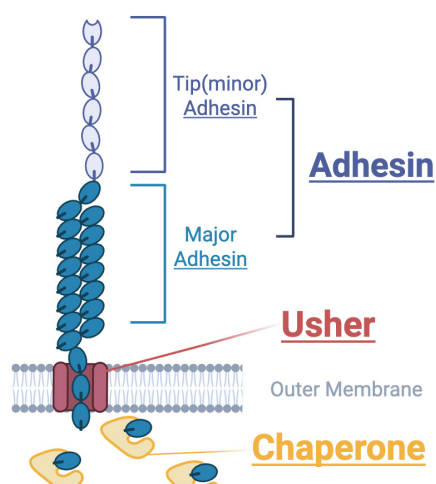


図 2 CU 線毛の分子構造

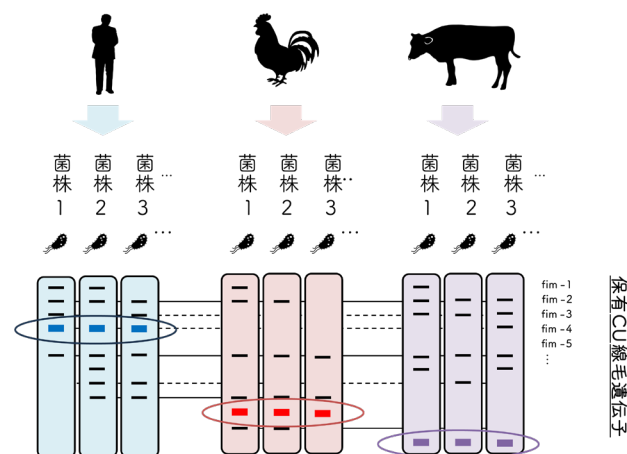


図 3 宿主ごとに取り得る大腸菌の CU 線毛遺伝子保有状況

な細菌種がどのような CU 線毛を持っているのか、さまざまな環境にどんな CU 線毛が分布しているのか、何も明らかになっていないのが現状です。

私たちは CU 線毛遺伝子を網羅的に配列解析し、その多様性と全体像を把握することにより、最終的には CU 線毛による細菌の宿主指向性(トロピズム)を明らかにすることを目標としています。具体的には、図 3 のようにさまざまなニッチから分離される大腸菌でそれぞれに保有傾向が高い CU 線毛が存在すると仮定し、その傾向を探ることによって感染性細菌の空間分布、宿主域分布を理解できるのではないかと考えています。

このようなコンセプトのもと、今回の発表では、子豚下痢症の病原因子をはじめとして、様々な動物由来線毛が数多く報告されている κ 系統に着目しました。

微生物ゲノムデータベース(BVBRC)から、ヒトと家畜由来 17,386 株の大腸菌ゲノム配列を取得し、そこからアッシャー配列を相同性によって抽出しました。その後、抽出された全アッシャー配列を相同性にしたがってクラスタリングして「Usher Taxonomy Units (UTUs)」を定義し、それらを系統分類しました。特に、 κ -CU 線毛を分子系統的に細分類するとともに、それらのオペロン構造を詳細に検証しました。本発表では、こうした細分類によって、特定の宿主由来と相関が認められる UTUs を抽出することに成功し、こうした線毛遺伝子の保有が宿主域を規定しうることを報告いたしました。

今後は、複数の宿主から分離された UTUs を持つ線毛において、宿主との接着に直接関与するアドヘジンの多様性にも焦点をあて、由来宿主との相関性を検証する予定です。また、培養細胞を使用し、接着試験を行う準備も進めており、さらなる CU 線毛の機能的理解を一層深めていきたいと考えています。

最後になりますが、指導教官である和田崇之先生、長崎県立大の竹内昌平先生には大変お世話になりました。この場をお借りして、心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Nuccio and Bäumer. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* (2007)

腸管出血性大腸菌国内臨床分離株のゲノム情報を活用した大腸菌多細胞化因子 EibG の機能解析

小高 優人

東京都立大学 大学院理学研究科

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所

細菌第一部

第 19 回年会にて優秀ポスター賞を受賞でき、大変嬉しく思っております。評価していただいた皆様、年会を運営していただいた皆様にこの場をお借りして御礼申し上げます。ゲノム微生物学会には学部 1 年生の頃、当時首都大学東京で行われた第 13 回年会に、後の指導教員となる加藤潤一先生の勧めでふらっと発表を聞きに行ったことがきっかけで、研究室に所属した学部 4 年生から毎年欠かさず参加しています。毎年様々な分野のバックグラウンドを持つ方々と交流し、研究について有意義な議論ができ、研究生活のモチベーションの一つとなっています。



本年度では、下痢原性大腸菌である腸管出血性大腸菌がもつ接着因子に着目して、ゲノム情報と分子遺伝学を活用した解析結果を報告しました。腸管出血性大腸菌の病原性には宿主細胞への接着が重要とされ、多くの臨床分離株は接着因子インチミンによって宿主細胞へ強固に接着します。しかし、臨床では重症例を含む有症者からもインチミンを持たない株が繰り返し単離されており、それらの株が持つ接着因子について世界中で研究が行われてきました。その中でも腸管出血性大腸菌 血清群

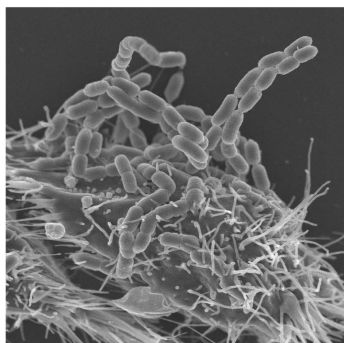


図 1. 血清群 O91 の多細胞鎖

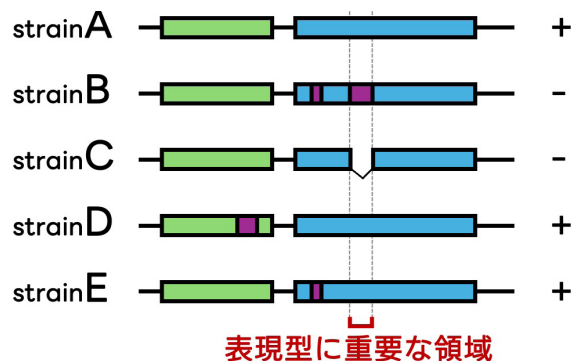


図 2. 臨床分離株を活用した比較ゲノム解析

O91 は培養細胞に鎖状に多細胞化しながら接着する非常に面白い表現型を示す株が多く存在します (図 1)。この表現型に必須な因子として免疫グロブリン結合タンパク質 EibG が同定されていますが、その分布や多様性、タンパク質の機能などは明らかになっていません。そのため、この大腸菌における多細胞鎖形成のメカニズムや生物学的意義に興味を持ち、研究を始めました。

感染研では国内臨床分離株のゲノム解析を行っており、多くの国内臨床分離株をゲノムデータと菌株が紐付いた状態で保有しています。これらのゲノムデータから EibG 様タンパク質を抽出し、その分離株の表現型を調べることで EibG の機能に重要なドメインやアミノ酸残基を推定できるのではないかと考えました (図 2)。実際に EibG 様タンパク質を抽出してみると、当初の想定以上に多様な EibG 様タンパク質が取れてきます。現在、解析パイプラインを再構築しており、解析対象を 1 万以上の国内臨床分離株と数万を超える世界各国の分離株へと拡張し、EibG 様タンパク質を抽出するとともに、その遺伝子を持つ国内臨床分離株の表現型解析を進めたいと思っています。

さらに、多細胞鎖の形成過程についてもこれまで明らかになっていませんでした。今回、電気通信大学中根研究室との共同研究により多細胞鎖形成過程や、培養細胞上での感染動態のタイムラプス観察に成功しました。培養細胞への初期接着から培養細胞を覆うように鎖が伸びていく様子を動画として撮影でき、1 つの多細胞鎖が 1 細胞に由来することを初めて明らかにしました。また、顕微鏡観察からは生物学的な意義も示唆する興味深いデータが取れており、今後の展開をととても楽しみにしています。

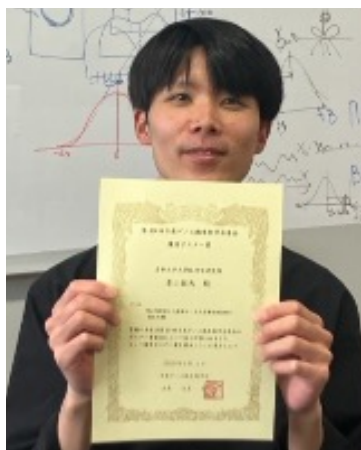
最後になりますが、指導教員の感染研 伊豫田淳先生、都立大 田村浩一郎先生、感染研細菌第一部の皆様、ご協力いただいている地方衛生研究所の皆様、共同研究者の皆様に改めて御礼申し上げます。

土壌原核生物群集における代謝物を介した正の相互作用と抗生物質を介した負の相互作用（改；時系列解析と代謝解析による土壌原核生物の相互作用）

景山拓矢

京都大学大学院理学研究科

この度、第 19 回日本ゲノム微生物学会年会ポスター賞に選出して頂きありがとうございます。学会直前に発表内容を変更せざるを得ないアクシデント等がありましたが無事それなりの内容の発表ができ安堵しておりました。私の研究はゲノム科学や分子生物学とは少し離れた"生態学"と呼ばれるような分野の内容で、分



子やタンパクよりもかなり大きな個体群や群集といった集団に注目したものでした。それもあり、今回初参加のゲノム微生物学会で、発表内容に対してどのような反応が返ってくるか全く想像できず不安なところがありました。ですが、蓋を開けてみると、ポスター発表時間には多くの方に足を運んで頂き、多くの有意義な議論をすることができました。「案外、群集に興味を持っている人は多いらしい」これが今回ゲノム微生物学会に初参加して得た最大の収穫かもしれません。

今回の発表内容は、土壌原核生物群集における相互作用のメカニズムとして、代謝相互作用がどれほど重要なのか、を問うものでした。土壌中には極めて多様な原核生物が生息しています。そして、これらの原核生物集団は他者と相互作用しながら共存したり局所絶滅したりを繰り返しているはずで、つまり、種間相互作用や種内相互作用が個体群動態や群集動態の駆動源になっているはずです。しかし、土壌原核生物群集において（原核生物に限らず微生物全体においても）、その相互作用が誰と誰の間で生じているか、そしてどのような強度で生じているかに関する知見はかなり限られています。前述の極めて高い生物多様性、有機無機問わずの化学的多様性、そして複雑な空間構造といった要因が土壌生態系における原核生物の相互作用の理解を阻んできたと言えます。

近年、生態学分野の一部界限で Empirical Dynamic Modeling (EDM) といったアプローチが流行っていました。これは多変量時系列に対して変数間の因果関係を検出し、その効

果を時間ごとに定量する事を目的としたアプローチで、ノンパラメトリックに (empirical に) 実装可能です。このアプローチは比較的若く、発展の途上とも言える手法ではありますが、私は今回、このアプローチによって土壌原核生物群集内部の相互作用を網羅的に検出しました。これにより、数千の正負に跨る相互作用を検出することができました。加えて、4つの代表土壌サンプルについて PacBio HiFi シーケンスを行い、メタゲノムの再構築に挑戦しました。ショットガンシーケンスの場合、再構成されたゲノムには 16S rRNA 配列はほとんど含まれませんが、ロングシーケンスであれば 16S rRNA 配列入りのゲノムを獲得できます。この 16S rRNA 配列入りゲノムがあることによって OTU とゲノムの対応付けが可能になる点が、今回、ロングシーケンスを行った理由です。そして、ゲノムがあれば代謝的な解析が可能になります。今回はゲノムスケール代謝モデルに注目しました。ゲノムスケール代謝モデルは代謝フラックスを考慮することで、あり得そうな代謝反応のネットワークを構築します。この代謝モデルは各ゲノムについて生成されますが、この代謝モデル間の関係をシミュレートすることで代謝的な関係、つまり代謝物交換や代謝の被り度合いなどを推定することができます。こうして得られた、時系列解析による相互作用と代謝解析による相互作用の関係を調べたところ、時系列解析で正の相互作用が検出されたペアはより多くの代謝物交換を行っている結果が得られました。これは、代謝物交換が土壌生物群集の相互作用の重要なメカニズムの一つであることを示唆しています。

今回の結果はいくつかの興味深い疑問を想起させました。代謝物交換の関係は資源量や温度といった非生物的要因に対してどの程度頑健なのか？代謝物交換の相利関係が優占する集団は進化的に安定か？今後はこれらの疑問に対して培養実験等も組み合わせたアプローチで取り組む所存です。

最後になりますが、指導教官である東樹宏和教授をはじめ、多くの研究者の方々に有益な助言や核心的批判を頂き、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステム様には計算資源に関して大変な助力を受け賜りました。この場を借りて深く感謝申し上げます。

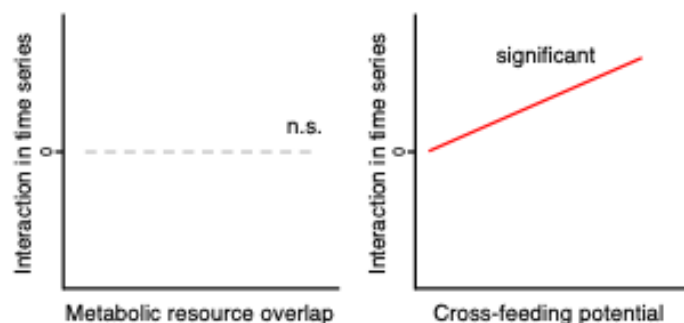


図 1. 時系列解析から推定された相互作用と代謝解析によって推定された代謝物交換は正の関係がある。

ユビキノン合成遺伝子変異株における sRNA の機能・発現制御機構の解析

渡瀬桃子

立教大学・理学研究科・生命理学専攻

大腸菌の small RNA(以下 sRNA)は 100 種類以上報告されていますが、機能未知のものも多く残されています。本研究では、sRNA の新規機能の解明を目指し、RNA シャペロンタンパク質である Hfq に着目しました。Hfq は sRNA と mRNA の対合を補助し、多くの sRNA の機能発現には Hfq が必要です (1)。Hfq 単一欠損株は致死ではありませんが、別の遺伝子との二重欠損株では致死となる場合があります。このような株では、ある遺伝子の欠損により細胞内に何らかの不都合が生じ、sRNA が Hfq を介して生育に支障をきたす不都合の解消に貢献していると考えられます (図)。

私は、ユビキノン合成遺伝子の変異により Hfq が必須となった株の解析結果について発表しました。この株の生育を支える sRNA は、Hfq に対して野生株よりも多く結合していることが予想されます。そこで、RIP-Seq により野生株の Hfq とユビキノン合成遺伝子変異株の Hfq に結合している RNA 量を比較しました。その結果、ユビキノン合成遺伝子変異株では、ArrS や RprA、GadF など酸耐性に関与する sRNA が野生株と比較して多く Hfq に結合していることが明らかになりました。ユビキノン合成遺伝子変異株では細胞内が酸性になっている状況が窺えますが、これらの sRNA の単一欠損は生育に影響を与えませんでした。これまでに 72 種の sRNA の単一欠損を導入しましたが、現在も生育を支える sRNA の正体はわからない状況です。一つの sRNA ではなく、複数の sRNA が生育を支えている可能性や、まだ知られていない sRNA が関与している可能性を考慮した解析を計画しています。

sRNA の発現は細胞内の状況変化に応じて促進されると予想されます。そこで、ユビキノン合成遺伝子変異株の細胞内でどのような状況変化が引き起こされているか探るため、この株の生育に重要な転写や翻訳に関与する因子を探索しました。その結果、ArcA-ArcB 二成分制御系、転写調節因子 DksA、RNA ヘリカーゼ DeaD などの因子の関与が明らかになりました。特に興味深いのは、翻訳が停滞した mRNA からリボソームをレスキューする tmRNA が生育に重要であったことです。ユビキノン合成の不都合により、大腸菌はエネルギー獲得だけでなく、遺伝子の発現にも様々な影響を受けるようです。大腸菌の生育のピンチを支える、小さな RNA の大きな力を発見できると信じ、生育を支える重要な因子を手掛かりに解析を進めています。

ユビキノン合成遺伝子の他にも、輸送システムである

Tat system 構成遺伝子や、核様体タンパク質である fis など、Hfq と合成致死に至る遺伝子はまだまだあります。取得された Hfq 合成致死株の数だけ、遺伝子欠損により生じた何らかのストレスがシグナルとなり、sRNA が生育を支えている状況があると予想されます。また、Hfq の働きに依存せず、RNA シャペロンタンパク質である ProQ に依存して働く sRNA も報告されており (2)、ProQ と別の遺伝子の二重欠損により致死となる株の取得・解析も計画しています。これらの株の解析を通して、sRNA の驚くべき新機能の発見に繋がれたらと考えています。

最後になりますが、この度は荣誉ある賞をいただき、大変光栄に存じます。年会長の産業技術総合研究所 柿澤茂行先生、組織委員会の先生方、学会員の皆様、本研究に興味を寄せてくださり、議論してくださった皆様に心から感謝申し上げます。本会を通し、興味深い発表の数々からたくさんの学びと刺激をいただきました。いただいた賞に恥じぬよう、今後も精進してまいります。

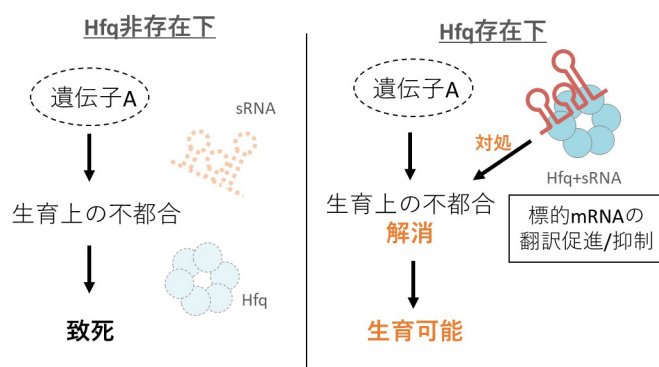
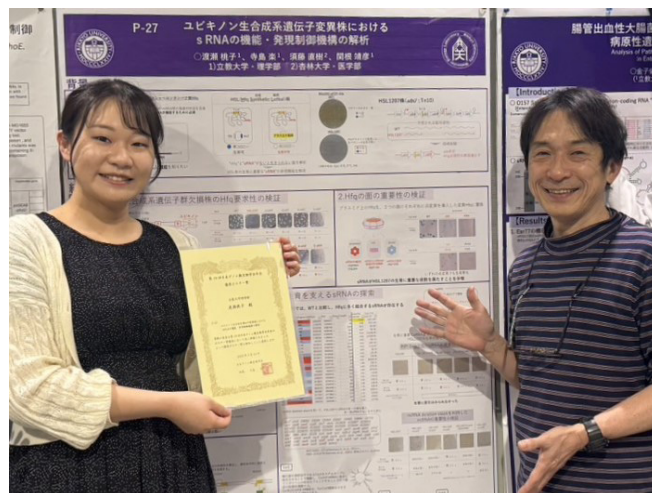


図 Hfq 合成致死株の細胞内モデル



左から渡瀬、関根先生

学会員の最新の論文紹介コーナー

Observation of persister cell histories reveals diverse modes of survival in antibiotic persistence

梅谷実樹^{1,2,3,*†,‡}, 藤澤美穂^{3,†}, 大倉玲子³, 野添嵩^{1,2,3},

末長祥一⁴, 中岡秀憲⁵, Edo Kussell^{6,7}, 若本祐一^{1,2,3,*}

¹ 東大・複雑系センター, ² 東大・生物普遍性, ³ 東大院・総合文化・広域科学, ⁴ 東大院・医学系・神経病理, ⁵ 徳島大・先端研究推進センター, ⁶ NYU・生物学科, ⁷ NYU・物理学科, * 責任著者,

† 共同第一著者, ‡ 現所属: NYU・生物学科

eLife 14:e79517.

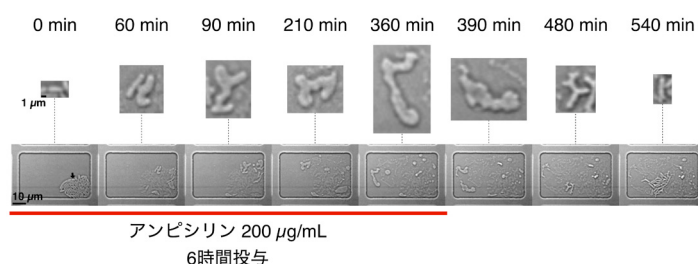
<https://doi.org/10.7554/eLife.79517>

バクテリアのパーシスタンス現象とは、遺伝的に均一な細胞集団を高濃度の抗生物質に曝しても、一部の細胞が長期間生き残る現象である。従来は「成長が不活発であること」が生存要因とされてきたが、近年では活発に成長する細胞も生存することが示されつつあった。しかし、その頻度が極めて低く、一細胞レベルでの解析は進んでいなかった。

本研究では、大腸菌 MG1655 野生株の細胞を様々な培地・成長相からサンプリングし、独自に開発した「MCMA デバイス」を用いて 100 万個以上の細胞を観察した。その結果、LB 培地で指数増殖していた活発な細胞の中にも、高濃度のアンピシリン（細胞壁合成阻害剤）投与下で生き残るものが存在し、その多くは薬剤投与前に活発に分裂していた。その薬剤投与前の分裂速度は死滅細胞と統計的有意差がないことが観察された。さらに、生存細胞の薬剤投与中の振る舞いとして、一時的に増殖を停止する細胞や、L-form 様の柔軟な形態で体積を増大させる細胞も観察された。

Stationary phase 由来の細胞では、アンピシリンに対しては従来通り成長の遅い細胞が主に生存したが、DNA 合成阻害剤シプロフロキサシンに対しては、活発に増殖していた細胞が主に生存していた。

本研究は、パーシスタンス現象の背景に、複数のメカニズムが共存すること、また、細胞の過去の履歴がその後の応答に影響を与えることを、一細胞レベルで明らかにした。



指数増殖期由来の大腸菌 MG1655 野生株集団のパーシスタンス現象で観察された L-form 様の形態変化を示した生き残り細胞。

The DnaJK chaperone of *Bacillus subtilis* post-transcriptionally regulates gene expression through the YlxR(RnpM)/RNase P complex

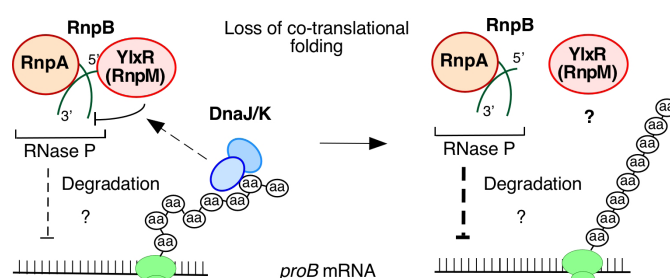
小倉光雄¹、兼崎友²、吉川博文³、故芳賀恒基⁴

¹ 東海大海洋研、² 静岡大共同利用機器センター（現群馬大保健学）、³ 東農大バイオサイエンス、⁴ 東大旧分生研

mBio. 16, 04053-24 (2025)

<https://doi.org/10.1128/mbio.04053-24>

小倉らは DNA に非特異的に結合する YlxR による 400 以上の枯草菌ゲノム遺伝子の発現制御を報告した (mSphere 10.1128, 2018)。塩基性で 1 万程度の低分子量の YlxR は、その GFP 像が DAPI で可視化した染色体と重なるので、ヌクレオイド結合性であると考えた。一方、Stulke グループが YlxR は RNase P (タンパク質 RnpA と RNA 成分 RnpB からなるリボザイム) に特異的に結合し活性を阻害すると報告した (NAR 52:1404, 2024)。本研究で、YlxR は多面的な活性を持ち、ヌクレオイド結合性であると同時に、タンパク質シャペロン DnaJK と共同して RNase P 活性を調節している事を見出した。我々のモデルでは、DnaJK が働き新生ペプチド鎖がうまく折りたたまれていないと、RNase P 活性を抑え翻訳進行中の mRNA は分解されない。しかし、DnaJK が働かず不良新生鎖が合成されると RNase P が活性化され mRNA を分解し、細胞は無駄な仕事を行うエネルギーを節約する。RNase P は tRNA 5' 末端の成熟化酵素だが、近年 mRNA 代謝への関与が提唱されている。本研究では、プロリン生合成酵素 *proB* 遺伝子の転写解析で上記モデルを提案し、さらに *dnaJ*, *ylxR*, *rnpB* の RNA-seq 解析により、同様の転写後制御を受けていると思われる遺伝子を同定した。また酵母 two-hybrid 系で DnaJK の YlxR 非関与の転写後制御を受けている遺伝子も同定した。



Robust and highly efficient transformation method for a minimal mycoplasma cell

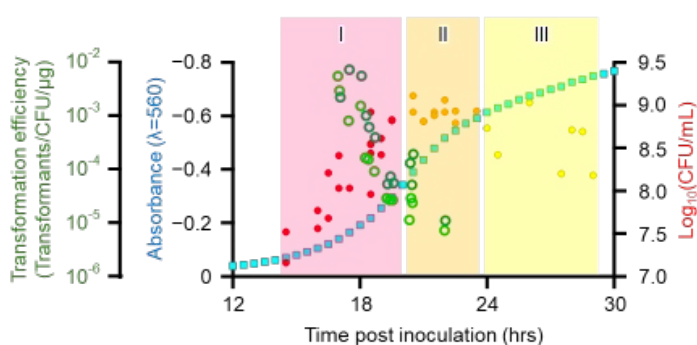
水谷雅希¹, John I Glass², 深津武馬^{1,3,4}, Yo Suzuki², 柿澤茂行¹
¹産総研・生物プロセス, ²クレイグベンター研究所, ³東大・院・理, ⁴筑波大・院・生命環境

J. Bac (2025)

<https://doi.org/10.1128/jb.00415-24>

マイコプラズマのミニマルセル（最小のゲノムを持った増殖可能な細菌）について、高効率な形質転換法を開発しました。通常、マイコプラズマは μg 単位の多量のプラスミド DNA を用いて形質転換を行う方法が主流ですが、今回、既存の方法に比べ 100-1000 倍ほど高い効率で DNA を導入する手法を開発し、また大腸菌のように冷凍コンピテントセルを用いた手法も開発しました。なお DNA 導入には PEG を用いています。加えて、形質転換効率は菌の培養状態に大きく左右されることがわかり、対数増殖期の初期において高い形質転換能を持つことが分かりました。これは大腸菌などと共通性があると考えられます。今回開発した手法により今後のミニマルセルの利活用の促進が期待され、またこの手法を応用した他のマイコプラズマ種の形質転換および機能解析が期待されます。

横軸は培養時間、縦軸は青色で吸光度（フェノールレッドで pH 変化を見ている）、緑色で形質転換効率、赤・オレンジ・黄色で菌体数（CFU）をプロットした。菌が増殖し pH が変化し始めた初期のタイミングが、最も形質転換効率が高かった。



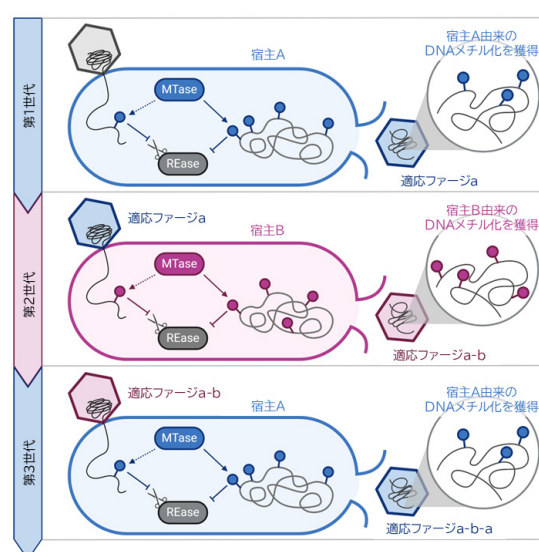
Host-encoded DNA methyltransferases modify the epigenome and host tropism of invading phages

高橋迪子¹, 平岡聡史², 松本優希³, 柴垣里加子¹, 氏原隆子⁴,
 前田広道¹, 瀬尾智¹, 長崎慶三³, 竹内啓晃⁵, 松崎茂展⁶
¹高知大・医, ²JAMSTEC・海洋機能利用部門, ³高知大・農林海洋,
⁴高知大・総合研究センター, ⁵国際医療福祉大・成田保健医療,
⁶高知学園大・健康科学

iScience. 28, 112264 (2025)

<https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112264>

多くの細菌は DNA をメチル化修飾する DNA メチル化酵素 (MTase) を保有しており、その一部は制限修飾系 (RM 系) としてファージ防御機構に関与している。胃癌リスクファクターであるピロリ菌は、この RM 系を複数保有することが知られている。しかし、宿主およびファージゲノム上の DNA 修飾は直接比較されておらず、感染効率との関係も不明であった。本研究ではピロリ菌の対ファージ戦略を明らかにするため、宿主に適応したファージのエピゲノムを解析した。まず、バクテリオファージ KHP30 を、異なる RM 系セットを持つピロリ菌 3 株に多段階感染させ、複数の適応ファージ株を作出した。適応ファージ株の感染価を測定したところ、全ての株が最後に適応した宿主株に対してのみ高い感染価を示した。エピゲノム解析の結果、適応ファージは最後に適応した宿主と類似した DNA メチル化パターンを示した。これらの結果から、ファージは感染時に宿主 MTase から修飾を受けることで、同一宿主株が保有する制限酵素による切断を免れ、結果として感染能が飛躍的に向上する（適応する）メカニズムが示唆された。本研究成果は、抗生物質耐性菌の代替治療法として近年注目されているファージ療法の設計に役立つことが期待される。



ファージの多段階感染実験とエピゲノムの変化

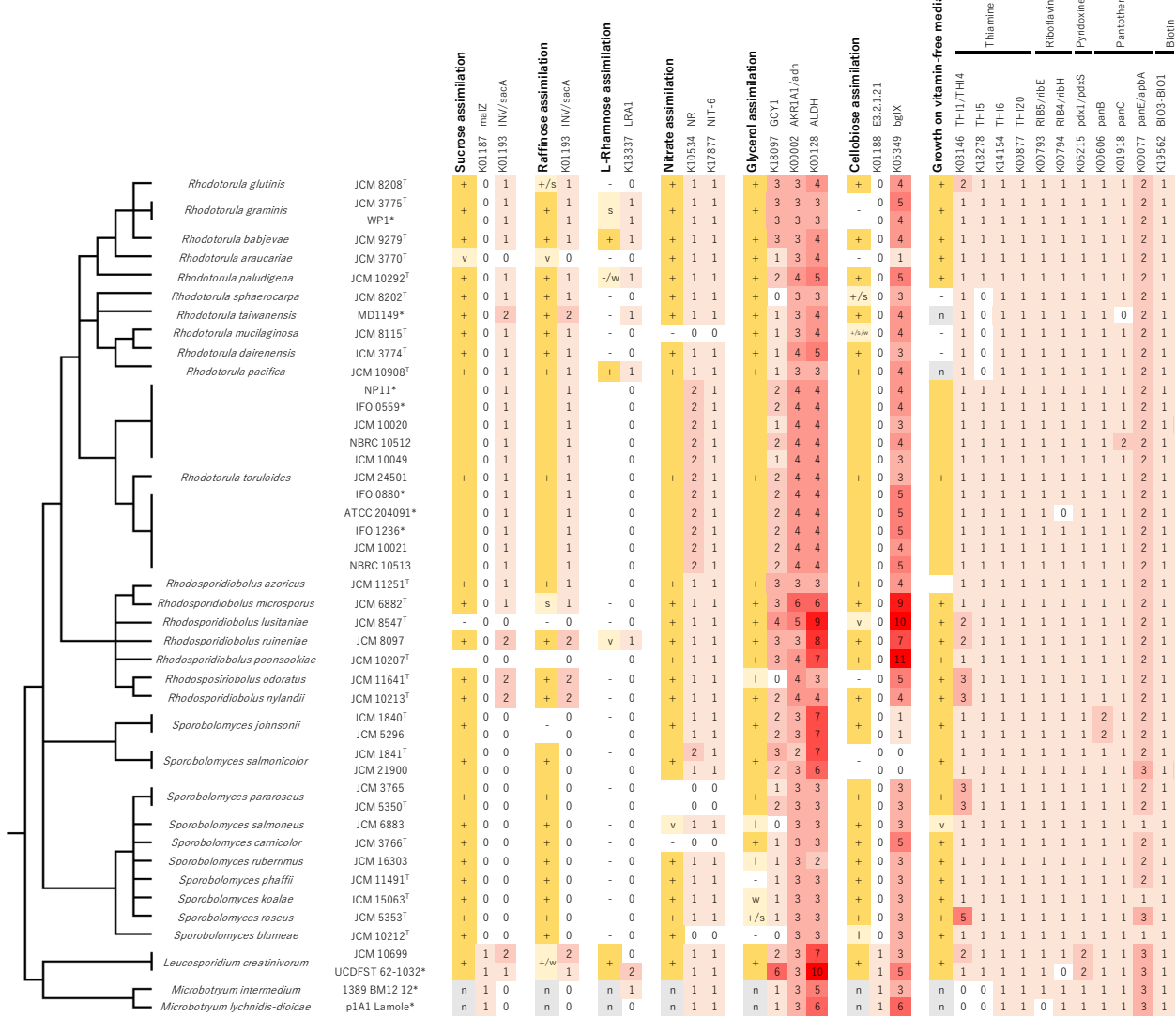
Whole-genome based phylogeny and comparative genomics

of Sporidiobolales and related taxa of Basidiomycetes

Kobayashi Y, Tanaka N, Matsutani M, Kurokawa Y, Aoki K,
Ohkuma M, Manabe R-ichiroh, Takashima M
IMA Fungus 16: e141626.
10.3897/imafungus.16.141626

<https://imafungus.pensoft.net/article/141626/>

スポリディオボラス目は環境中に普遍的に存在する、ピンク色を呈する酵母の一群です。この仲間には無性的な射出胞子を形成するものとしもないものが存在し、それぞれ *Sporobolomyces* 属と *Rhodotorula* 属として分類されていました。さらに、マーカー配列を用いた系統解析によって射出胞子形成種と非形成種を含む系統も存在することがわかり、現在ではこのグループ *Rhodosporiobolus* 属を加えた 3 群に分類されています。本研究では、これらスポリディオボラス目酵母の包括的なゲノム解読を実施し、系統解析とゲノム類似性の評価から現行の分類体系がゲノムレベルで支持されることを確認しました。また、酵母の種同定には生理生化学性状が指標として用いられるため、これらの代謝経路を担う遺伝子をゲノム中に探索しました。その結果、ショ糖や硝酸の資化性、ビタミン要求性などの表現型はゲノム中の代謝遺伝子の有無からよく説明できる一方、その他の多くの糖の資化性などは相関しないものも多く、一次代謝遺伝子以外の要因が表現型に影響しているものと推察される結果となりました。



実験レシピ紹介コーナー

枯草菌の Ultra transformation system (UTf; 超絶形質転換システム) のご紹介

相馬 亜希子¹、赤沼 元気²、佐藤 勉³、河村 富士夫^{1,4}

¹ 千葉大学園芸学研究院、² 城西大学理学部、³ 法政大学生命科学部、⁴ 立教大学理学部

枯草菌 *Bacillus subtilis* は大腸菌と並ぶモデル微生物として古くから基礎および応用研究に広く使われており、その理由の一つとして、バクテリアの中でも特に高い自然形質転換能を持つため DNA 相同組換えを伴うゲノムの改変が容易であることが挙げられます。枯草菌の自然形質転換能を利用した形質転換は、1958 年に Spizizen が、インドール要求性 *B. subtilis* str. 168 を富栄養培地で培養した後、最少培地に移し、定常期初期まで培養した細胞に野生型 *B. subtilis* のゲノムを導入してインドール非要求性のコロニーを得た実験が最初です¹。先人達による主に培養条件の改良を経て現在は、Dubnau らが確立した次のプロトコルが汎用されています^{2,3}。

- ① 宿主株を LB プレート培地で前培養する。
- ② カザミノ酸と硫酸マグネシウムを添加した最少培地に移し、定常期前期まで培養する。
- ③ 供与 DNA を添加して LB 液体培地で培養する。
- ④ プレート培地でコロニーを形成させる。

操作の細部や具体的な効率は研究室によって多少の違いはありますが、この方法での形質転換効率は < 0.3% 程度（つまり 1000 個の生菌のうち最大 3 個程度が形質転換体）であり、一般に、遺伝子組換え体の取得には抗生物質耐性等による選択を利用します。選択マーカーなしで変異を導入する場合には 100 ~ 200 個のコロニーの解析が必要です。また、コンピテントセルの調製は最少培地で行うため、供与 DNA を添加するまでに str. 168 でも 5 時間程度の培養時間を要します。こうした背景から現在も様々な改良が試みられており、2015 年には Rahmer らが "Super-competent strain" を構築しました⁴。当該株では枯草菌の形質転換能を司る転写因子 ComK の発現を強制的に誘導することで形質転換効率が 6.7 倍に上昇し、また、LB 培地を用いたコンピテントセルの調製が可能になりました。この方法を元に、河村らは宿主株のゲノム改変とコンピテントセルの調製法の改良を行い、"SAK8 株を宿主とした Ultra-transformation system (UTf; 超絶形質転換系)" を構築しました。UTf を用いた形質転換効率は 1 塩基置換の導入であれば 50.1% と、従来法に比べて 385 倍に上昇したほか（表 1）、コンピテントセルの調製時間が 1.5 時間短縮されました。UTf により抗生物質など選択マーカーを使用せずに組換え体を取得したり（図 1）、複数の変異を同時に（一度の形質転換実験で）導入したりすることが容易になりました。

表 1 従来法による *B. subtilis* str. 168 と UTf による SAK8 の形質転換効率の比較

Strain	Viable bacteria count (c.f.u. ml ⁻¹)		Transformation frequency (%)
	Total	Transformant	
<i>B. subtilis</i> str. 168 (<i>trpC2</i>), ordinary protocol	(4.07±0.2)×10 ⁸	(5.43±0.2)×10 ⁵	0.13
<i>B. subtilis</i> SAK8 (<i>trpC2</i>), UTf	(2.86±0.19)×10 ⁸	(1.67±0.1)×10 ⁶	50.1

Transformation activity of strains was determined using PCR products of Trp⁺ on the MM plate.

SAK8 は遺伝研のバイオリソースである「NBRP 枯草菌」にて配布しています。ご興味ある方は気軽に筆者までご連絡ください。枯草菌をお使いの皆様、一度、ご利用をご検討ください。枯草菌を使ったことがない研究者の皆様にとっても、例えば大腸菌細胞内で用いる DNA 断片の調製に応用するほか、枯草菌そのものを実験材料に加えるきっかけとなれば幸いです。

- 1) Spizizen, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 44: 1072-1078 (1958)
- 2) Horváth, S. *J. gen. Microbiol.*, 48: 215-224 (1967)
- 3) Gryczan, T.J., Contente, S. and Dubnau, D. *J. Bacteriology*, 110: 4974- 4979 (1978)
- 4) Rahmer, R., Heravi, K.M., Altenbuchner, J. *Front Microbiol.*, 6: 1431 (2015)

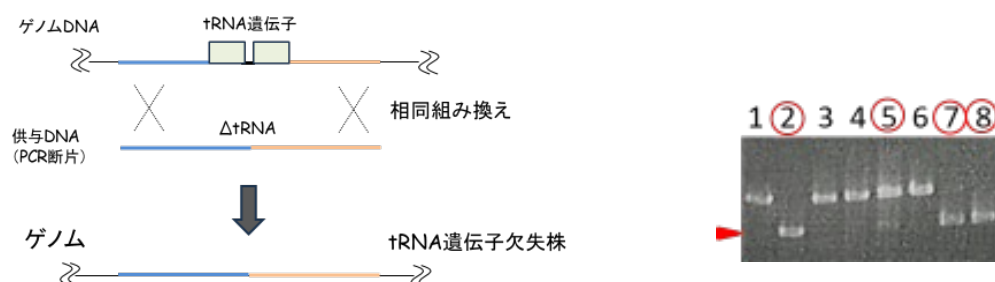


図 1 選択マーカーを使わない tRNA オペロンの欠失
オペロンを形成する 2 つの tRNA 遺伝子を UTf によりマーカーレスで欠損させた（左）。1 次スクリーニングにおけるコロニー PCR により、8 つのコロニーのうち 4 つが形質転換であることが分かった（右）。

学会員からの寄稿

大学の教育力研究力を劇的に向上させる方策 :RE-UP 提案

大坪嘉行

東北大学大学院生命科学研究所

はじめに

日本の研究力低迷が言われて久しい。本稿では大学改革のための新しい枠組みとその内容について、筆者が作成した「RE-UP 提案」を紹介したい。RE-UP は Re-engineering of Universities for Progress より作った造語である。

本提案には、研究人材の研究意欲向上、学びの質の向上、アカデミアを覆う価値多様性の減少の回避、人材間の利害共有促進、機器共有促進といった幅広いテーマに関わる内容が含まれ、提案書はかなりの分量よりなる。[提案書](#)と[関連資料](#)は別途ダウンロードできるようにすることとし、本稿では本提案のメインコンセプトとさわりの紹介にとどめることとしたい。一向に良くならない我々の教育研究環境が改善していくには、本コンセプトが広く知られるようになることが重要と信じてやまない。ぜひ、お読みいただければと思う。

本提案の基本コンセプト

本提案は以下の観察に基づく。すなわち「行政は大学改革を進めるために、大学評価項目を設定して運営費交付金の増減を餌と鞭に大学間で指標値向上を競わせてきたが、大学が表面上の指標値向上に追われてしまって本質的な教育力・研究力の向上に繋がらなかった」ということである。

今必要なのは、指標値向上を直接的に目指してしまう大学の性質を十二分に織り込み、大学が独立した教育・研究機関として、自律的かつ持続的に改革を実施できるようになるための方法論を構築し、現実世界に適用していくことだ。筆者が提案する方法論の根幹は「結果を追求するのではなく、結果が出やすい環境を追求する」というものだ。

まず期待される大学アウトプットを想定し、そのアウトプットが出やすい環境とはどのようなものかを見定める。続いてその環境を実現するためのアクションプランを立て (P)、実行し (D)、実現の程度をあらかじめ設定しておいた KPI でチェックし (C)、改善を行う (A)。

従来のやり方では「求める結果を得るための計画」が作られ「結果が得られたかどうか」で評価されてきたが、この新しいやり方では「求める結果が出やすい環境を実現するための計画」が作られ「環境が実現できたかどうか」が評価されることとなる。この二つは良く似ているように思われるかもしれないが、まったく異なる。このやり方なら表面的な指標値向上は起らず、結果が出やすい環境が整えられていく。また大学機能は環境実現を図る機能とその環境を生かして教育研究を行う機能に大きく二分割され

ることとなる。URA などが環境実現の任務にあたり、大学教員は教育研究に集中することができるようになる。

もし結果がついてこないなら、環境設定のやり直し、アクションプランの再構築、KPI の再設定を行う。最初は思うように結果がついてこないかもしれないが、いずれどのような環境の実現を目指せば良いか、またどのようなアクションプランが有効か、また KPI をどう設定すればいいか、そういったノウハウが各大学の URA に蓄積していき、いずれは理想的な教育研究環境が日本の全大学にでき上がるはずである。現在のやり方は、結果を出すためのノウハウが蓄積しない。学外の有力研究者をお金で呼び寄せることで論文数目標をクリアしようとしたりするのはノウハウ不足が見て取れる良い例と言えるだろう。

【7つの環境設定】

さて、ではどのような環境を設定したら良いだろうか？環境といっても様々なものがあるが、筆者は研究成果に直結する以下の7つの環境に着目すべきと考えて本提案を作成した。1 は基盤的環境、2 は教育環境、3 から 7 はアイデアを得てから実際に成果を発表するまでの研究の各プロセスに関する環境である。将来的にはここに挙げた以外の環境を検討することも想定されるが、重要なのは、(1) アウトプットに直接関係する環境に焦点を当てること、(2) 実現要求項目を整理すること、(3) 効果測定項目 (KPI) を整理することである。以下のそれぞれの環境についての「実現要求項目」は表 1 に掲げてある。KPI と KPI 測定のためのアンケート調査項目については提案書本体をご覧ください。なお以下の各環境に続く括弧内のアルファベットは後述する関連アクションプランに対応づけた記号である。

1. 意欲が向上・維持されやすい環境 (A、B、C、D)

意欲は人間活動の基本である。研究意欲を向上させる方法はこれまであまり議論されてこなかったが、先人の研究成果に対する感銘体験をベースにアチーブメントモデル (「私もこのような発明・発見、あるいは社会変革を実現したいと思うような理想・模範とする達成」) を養うこと、人材間の日常的相互作用を増やすこと、価値多様性を確保することなど、さまざまな方策により「発明や発見をしたい」という意欲が増す環境を実現する。

2. 学生の意欲が高まる環境 (A、E)

学生の意欲を向上させることが極めて重要である。意欲が向上すれば、学びの質が上がり能力も向上する。学生数は教員数の数倍以上であることが普通であるが、学生の能力が十分高まれば「教員の研究時間が足りない」といった問題は随分緩和されるはずで

表 1 各環境と実現要求項目

【1. 意欲が向上・維持されやすい環境】	【2. 学生の意欲が高まる環境】	【3. アイデアを得やすい環境】
1-1. 研究人材がアチーブメントモデルを持っていること	2-1. 入試で「推し研」(アチーブメントモデル)が問われていること	3-1. 研究人材間の相互作用が多いこと
1-2. 研究人材が科学的素養を身につけていること	2-2. 学生に対して科学的素養などの具体的修得目標がはっきりと掲げられていること	3-2. 価値多様性が高いこと
1-3. 研究人材間の日常的相互作用が多いこと	2-3. 科学的素養の修得が図られていること	3-3. 科学的素養の修得が図られていること
1-4. アイデアを思いつきやすい環境であること	2-4. 科学史に配慮した授業が実施されていること	3-4. 多様な体験が可能であること
1-5. 価値多様性が確保されていること	2-5. 社会課題・人類課題を扱う授業が実施されていること	3-5. 工作室が整備されていること
1-6. 研究成果の質評価が実施されていること	2-6. 発明や発見に対する感性を養う取り組みがなされていること	3-6. 論文詳読会が開催されていること
	2-7. 各種選抜において面接が実施されていること	
【4. アイデアの破棄が起こりやすい環境】	【5. アイデアを試しやすい環境】	【6. 研究の本格実施がしやすい環境】
4-1. 研究人材間の相互作用が多く利害が共有されていること	5-1. 研究機器ファシリティ・オペレーターが充実しており、適切なインセンティブ設計、利害共有設計がなされていること	6-1. 研究人材間の日常的相互作用が多いこと
4-2. 成果の質の評価がなされており、成果の質についての議論が成熟していること	5-2. アイデアを試す予算が、すみやかに得られる制度があること	6-2. 教員がまとまった研究時間を確保できていること
	5-3. どのような技術を誰が持っているか公開する仕組みがあること	6-3. 研究にあたる学生の意欲と能力が高いこと
		6-4. 大学内の研究人材の保有技術・経験が可視化されていること
		6-5. 研究機器ファシリティ・オペレーターが充実しており、適切なインセンティブ設計、利害共有設計がなされていること
【7. 研究発表・社会実装がしやすい環境】		
7-1. データ解析サポート体制があること		
7-2. 論文作成のサポート体制があること		
7-3. 投稿支援体制(掲載費支援など)があること		
7-4. 成果の質・意義を理解する大学内人材が多いこと		
7-5. 研究グループが大きいこと		

ある。

3. アイデアを得やすい環境 (A、B、C)

良いアイデアを思いつけるかどうかは研究アウトプットに直結する。アイデアを思いつくと、研究意欲が飛躍的に向上する。

4. アイデアの破棄が起こりやすい環境 (C、D)

素晴らしく思える研究アイデアを得て、実際に追求したとしても良い成果に至らないことがよくある。アイデアを破棄すべきケースとしては、例えば、論点に矛盾が見出されるケース、新規性が十分でないことが判明するケース、期待される科学的有用性が高くないケース、仮説と相入れない実験データが見出されたケースなどがある。

5. アイデアを試しやすい環境 (F)

新しい研究アイデアが得られた場合、本格的な研究実施の前にうまくいくかどうか「ちょっと試してみる」段階を経ることが普通である。アイデア着想後、速やかにこの段階に移ることができる環境づくりが重要である。

6. 研究の本格実施がしやすい環境 (A、C、E、F)

研究には研究技術が重要である。特に、研究グループを大きくし、グループ内に研究技術やトラブルシューティングに重要な経験知が蓄積されるようにすること、研究人材間の日常的相互作用を増やすことが重要である。また、研究機器ファシリティの運用にあたっては、オペレーターの能力と協力を十分に引き出すための、インセンティブ設計、利害共有設計が必要である。

7. 研究発表・社会実装がしやすい環境 (C、D、E、F)

データ解析サポートなど論文成果公表サポート体制があれば論

文成果が出やすくなる。また、産学連携など社会実装が進むには、大学内の風通しが良くなる必要がある。大学内で研究グループがお互いに成果の質を理解するようになれば、産学連携や社会実装が進む。

【6つのアクションプラン】

次に、上記の環境を実現するにあたって設けた実現要求項目(表1)を実現するためのアクションプランの概要を説明する。それぞれのアクションプランがどのように各環境の実現に寄与するかについては、提案書本編で議論しておりここでは割愛した。なお以下の各アクションプラン名に続く括弧内の数字は上述の各環境に対応づけた番号である。

A. 科学的素養の涵養による学びの高度化 (1、2、3、6)

科学は生産性を飛躍的に高める方法論である。筆者が先立って7項目に整理した科学的素養(書籍「[大学で学べる科学的素養](#)」を参照されたい)は科学の方法論と密接に関連し、また、能力やスキルの基盤となるものである。科学的素養は(1)明文化が可能、(2)卒業後の進路に限らずどこに行っても有用、(3)修得状況を客観的指標で判定可能といった、修学目標として優れた性質を持っており、学生の意欲向上・研究能力向上をもたらすことが期待できる。

なお、現在大学に策定が義務付けられているディプロマポリシーの内容は、身につけているかどうかを判定することが難しい「能力」に偏っており、それら能力をどうやって修得したら良いか判然としないことなどから、学習効果・意欲向上効果が限定的である。

科学的素養の修得を促すためには、科学的素養をアドミッションポリシー、カリキュラムポリシー、ディプロマポリシーに科学的素養を取り入れること、学位審査項目に科学的素養に関する審査項目を設けること、科学的素養を扱う授業を実施することが重要である。

B. 価値多様性向上プログラムの実施 (1、3)

現在のアカデミアは、論文業績と研究費獲得額に極めて強く偏って評価される状態にある。特にポジション獲得が重要である若手に大きな影響を与えており、価値多様性が減少している(論文業績と研究費獲得以外の価値が軽んじられた状態にある)。価値多様性の減少は、全国レベルで大学の活力低下をもたらし、また、価値創造に悪影響を与えている。必ずしも論文業績や研究費獲得に繋がらないような、新しい価値の創造につながる活動、大学の研究力向上に資する取り組みを公募、あるいは発表の場を定期的に設け、審査の上、顕彰する。なおアクションプランC、D、Eにも価値多様性向上効果がある。

C. ユニットクラスター制の導入 (1、3、4、6、7)

大学などの組織には、構成員が協力しあうことで生産性が向上することが期待される。しかしながら、昨今の個人レベルの業績

主義、大学部局内のモザイク的選択と集中、予算の目的外使用禁止といったさまざまな制度的要因によって研究人材が分断され、研究単位の小型化が起き「日常空間内で人材が協力し合うことによって生産性が高まる」効果が著しく減少し、日本の研究力が低下してきた(書籍「[日本の研究力低迷問題の原因と解決方法](#)」を参照されたい)。

研究人材の協働を促し、生産性を向上させるのに重要なのは「利害共有が図られた多人数集団(最大150人程度まで)が日常空間を共有すると、研究力がアップする」というコンセプトである。なお、150人はダンパー数と呼ばれ、1990年代にイギリスの人類学者ロビン・ダンパーにより提唱された数であり、人がスムーズかつ安定的に関係を維持することができる人数を指す。このコンセプトに従って、5～10人ほどのPIを集めて100から150人ほどが所属する一つのグループ(ユニットクラスターと呼ぶ)とする。ユニットクラスターが適切に生産性向上効果を発揮するように、メンバー相互の利害共有を図りつつ、研究スペース・日常生活を共有させる。小講座制の弊害については、十分考慮する必要があるが、例えばユニットクラスターへの参加・離脱を自由にするといった制度設計により回避する。

D. HQA法による研究成果の質評価 (1、4、7)

論文数やtop 10%論文数といった代替指標が大学評価に用いられおり、研究成果の質の評価が行われていない。そのため、成果の質が顧みられず、成果の質が向上しないばかりか、成果を小出しにして論文数を増やす行為や研究不正、やる前から結果がわかっているような科学的価値が低い研究への取り組み、といった弊害が目立つ状況にある。

本来大学に期待されているのは質の高い研究成果が出ることであって、個々の研究者から多数の研究成果が出てくることではない。成果を質に踏み込んで評価することで研究の質が上がるのが期待されるが、膨大な数の成果を質に踏み込んで評価するのは困難だと考えられている。

この困難を解決するのがHQA法(階層的研究成果質評価法: hierarchical research quality assessment法)による研究成果の質評価である。大学組織の一番下の階層(研究グループ)から任意で提出された成果を、1つ上の組織階層で審査・評価し、数を1/5から半分程度に減らして上の階層に送る。これを大学組織内で繰り返して、質的に優れた成果を選び出す、いわば成果のトーナメント戦である(将来的には、各大学を代表する成果を集めて、全国レベルでの評価・優れた評価の選出を行う)。この方式であれば、審査対象の成果の数が審査に伴って減らされていくので、綿密な成果の質の審査が可能である。

上位に勝ち上がる成果を選び出すことが評価者の評価につながるような制度設計では、上の階層での審査を勝ち抜けるように、良い成果を選ばなくてはならない。そのため評価者には、審査で厳密な質評価を実施するインセンティブと、審査者と被審査者が協力して成果の質を高めるインセンティブが同時に生じる。

E. 入試で「推し研」を問うことによる入学前意欲向上 (2、6、7)

大学では学生の意欲不足が問題となっている。受験勉強を乗り越え合格した途端に勉強意欲を失うこともある。また卒業だけが目的であるかのような学生(卒業できると決まった途端に研究活動をやめてしまう)、論文を書くことや学会発表をすることが、奨学金免除を受けたり就職活動を有利に進めたりするための手段になってしまっており、心が研究対象に向かっている学生も目立つ。このような学生は、能力向上が極めて限定的となるのが普通であり、指導教員を疲弊させ、研究力を低下させている。一方で「いつか何かすごい発見か発明をしたい」という、まっすぐな研究意欲を持った学生は少数派である。

このような状況を改善するため、入試などで、事前出題した上で「推し研」を問う。ここで「推し研」とは「人に推したいような、感銘を受けた発見・発明」を指し、アチーブメントモデルとも呼ぶ。アチーブメントモデルには、社会科学的発明、制度の実現などが幅広く含まれる。受験生はこの問いに対する準備をする過程でアチーブメントモデルを得ることになり、まっすぐな研究意欲が育まれると期待される。

F. 研究人材の保有技術・経験の可視化 (5、6、7)

研究に重要なのは研究技術である。教員の研究概要や研究実績は Research map など整備公開されている一方で、どのような技術や経験を有しているかに関しては直接的には公開されていないことがほとんどである。したがって、何か特定の研究技術を持っている人を探しだすことが困難である。さらに、研究機器ファシリティの充実が図られているが、機器オペレーターの技術レベルを認定する制度と機器使用経験実績を公開する仕組みがあれば、オペレーターの技術レベル向上と、保有能力の積極的活用を促すことができる。

上記課題を解決するために以下のアクションを実施する。

(1) 研究人材に研究技術をぶら下げるのではなく、研究技術・研究機器に人材をぶら下げた研究技術・研究機器データベースシステム TechFace (仮称)を整備し、保有技術・機器を学内外に公開する。

(2) 機器使用経験実績を記録、公開する仕組みを整備する。

(3) 機器オペレーターの研究技術レベルとレベル認定方法を整理する。具体的には、以下のような技術に関する具体的な項目を設けて、技術レベル認定を行う。

1. 実験原理を説明できる。
2. 測定の限界を説明できる。
3. 他の技術と比べたメリット・デメリットを説明できる。
4. データを解析・解釈し説明することができる。
5. 頻出トラブルを挙げることができる。
6. 当該機器の通常運転を実施できる。
7. 当該機器の日常のメンテナンスを実施できる。
8. 機器トラブルを解決できる。
9. 当該機器・技術を利用した文献を提示できる。

10. 成果発信の際に、文章作成などで貢献できる。
11. 上記技能を、後進など他技術者に教授できる。
12. 使用実績、トラブル解決実績、技能教授実績。

終わりに

以上、本提案の内容をかいつままで紹介させていただいた。成果指標に振り回されて本質的な教育力研究力が低下しているのは本邦だけではないと思われる。世界に先駆けて「成果を求めるのではなく、成果が出やすい環境を求める」ように変革できれば、日本の躍進はすぐにでも達成されるだろう。

行政が本気になれば、各大学に対して「大学アウトプットを向上させる環境の見定め」「環境を実現するためのアクションプランの制定」「環境実現度合いを測定するための KPI 群の策定」を求めれば良い。また腰が重い行政を待たずとも、大学が自らこの提案を採用することを決めても良い。直接的に成果を挙げようとするのではなく、成果が出やすい環境実現に注力することこそが本来、大学運営でやるべきことである。

本提案を採用する大学は、そのことを宣言すると良い。本提案を採用すれば教育研究環境が良くなることが期待されて、優れた研究人材を強力に引き寄せるだろう。

読者の皆様には、本提案のやり方が魅力的な教育研究環境の実現につながるであろうこと、巨額の予算がなくても実施可能であることを感じ取っていただければ幸いである。

ダウンロード

[本提案の本体](#)と内容を[パワーポイントにまとめた資料](#)はこちらからダウンロードできる。なおワードファイルとパワーポイントファイルがあるが、基本的に同じものである。

賛同者募集

RE-UP 提案へのご意見と賛同して頂ける方を募集いたします。賛同頂いた場合、行政などに本提案の実現を要望する際に提出する賛同者リストにご所属、職位、ご芳名を載せさせていただきます。この提案が採用されれば、我々の教育研究環境は、どんどんよくなっていくはずです。アカデミアの将来を良くしていくために、ぜひご賛同をご検討ください。SNS などでの拡散もお願いいたします。



推し研推進マスコットキャラクター

先人の発明・発見への「感心・感銘体験」を通じて、研究意欲を養おう！

閑話休題 -その20-

春の野を彩る花々

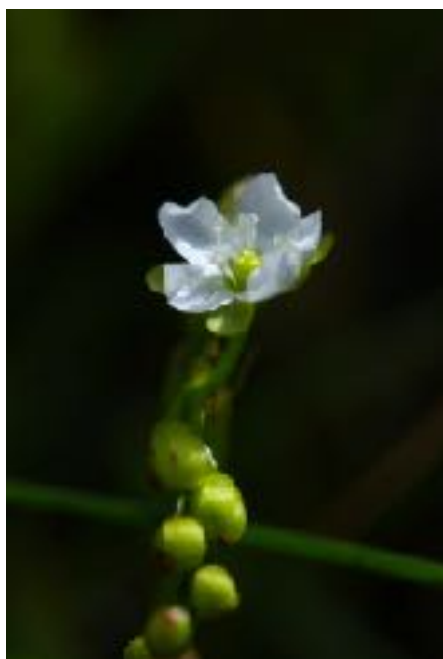
今回はこれまで撮り溜めた写真の中から、あまり多くの人が実物を見てはいないであろう花を選んで掲載します。最初がナンテン（南天）、その右はクリの雌花、中央左は食虫植物のモウセンゴケ、その右は関東の里山で見かけるシュンランです。最下段左は私がマメ科の女王と名付けているハマナタマメと、奇妙な形をした花を咲かせるトウダイグサ科の基準種であるトウダイグサです。（磯野克己）



ナンテン（メギ科） *Nandina domestica* Thunb.
2010.6.22 千葉県袖ヶ浦市



クリ・雌花（ブナ科） *Castanea crenata* Sieb. et Zucc.
2010.6.22 千葉県袖ヶ浦市



【左】モウセンゴケ（モウセンゴケ科） *Drosera rotundifolia* L. 2010.7.08 千葉県富津市



【右】シュンラン（ラン科）
Symbidium goeringii Rehb.f.
2009.3.1 千葉県袖ヶ浦市



ハマナタマメ（マメ科） *Canavaria liniata* (Thunb.) DC.
2009.7.11 千葉県南房総市



トウダイグサ（トウダイグサ科） *Euphorbia helioscopia* L., 2009.3.22 千葉県袖ヶ浦市

投稿要領

【掲載費】

・本ニュースレター誌への掲載費は無料です。

【投稿方法】

・会員の方は、編集委員宛に電子メールにて投稿をお願いいたします。

【原稿依頼】

・編集委員は、会員に対して原稿の投稿を依頼することがあります。

【原稿の扱い】

・原稿は、ゲノム微生物学研究分野で十分な研究歴を有する編集委員によって、掲載可否が判断されます。

・掲載可否の判断において、著者にコメントあるいは質問がなされることがあります。

・原稿は、編集委員によって字句修正が施された後、著者による確認が行われます。

【原稿の形式など】

・原稿は、レイアウト調整をしないで投稿してください。つまり、パラグラフの先頭にスペースを入れたり、パラグラフ間に改行を入れたり、図表やキャプションをワードファイルの本文に入れ込んだり、空白文字を使ってレイアウトを整えたり、タイトルを中央揃えしたり、しないでください。

・図表の作成においては、ハーフカラムサイズか、ダブルカラムサイズか、意識していただくと助かります。

・原稿の分量については、過去の記事を参考にしてください。

【実験レシピ紹介コーナー】

会員の皆様からの寄稿を受け付けています。特に新規性などはないと思いますので、便利な技術やノウハウなどをお願いします。

編集後記

最近、ひょんなことから大学発ベンチャーの代表を務めることになり、毎日忙しく過ごしています。ベンチャー企業の仕事は多岐にわたり、たとえば事業計画書の作成、スタッフや取引先との打ち合わせ、事業の実施など、なかなか大変です。しかし、大学教員としての仕事例えば、予算申請書の作成、実験の計画や実施、学生とのミーティングなどを経験していると、「あれ？この仕事は大学教員として経験したことがあるぞ」と感じるものがよくありました。また、大学教員は、研究に精通しているため科学技術に関する知識があり、研究費の申請書を日々書き続けているため文章力もある点は、ベンチャー企業の経営において大きな強みです。さらに、自らの発明に基づいた事業であれば、兼業というスタイルで生活基盤を維持しつつ起業に挑戦できる点は大きなメリットと言えるでしょう。研究者は一風変わった方が多いと思っている方も多いかもしれませんが、実は一般的な経営者と比べれば、性格は穏やかで礼儀正しく、この点も評価されると思います。やや不足しているのは、会計や法律に関する知識かもしれませんが、それを除くと、研究室の運営は経営者養成コースにも通じる部分があると感じます。今後は、大学教員から起業家や投資家へというキャリアパスも、一般的になっていくかもしれません。(広瀬)。

学会の総会などでも申し上げましたが「推し研」を入試などで問うようにしませんか？推し研とは「あなたが感銘を受けた先人による発明や発見」のことです。入試や就職活動面接などで「推し研」が問われるようになれば、その準備を通じて発明や発見に対する感銘体験をすることにつながると思います。そうすれば、いずれ「私も何か、発明か発見をしたい」

というように研究意欲につながると考えられます。

この話は、研究に意欲的でない学生は発明や発見をしたいとは思っていないこと、そのような学生の割合がかなり高そうであること、そのような学生が発明・発見に対して意欲的になれば、日本の研究力も向上するはずなのになあ、というところから来ていたのです。

この話は、私の中で少し別の問題と結びつきつつあります。それは「それほど忙しい訳でもなく、研究はしているのに論文を書かない人」が昔から一定割合いる問題です。

そういった人は「論文を書かないといけないということはわかっている」ということを言ったりしますが、積極的に発明や発見を論文にしたいと思っている訳ではないようです。

いつか発明や発見をしたいという気持ちがベースになっている人は、自発的に文章作成能力を高めたり、既知の原理や法則、研究手法の方法論を勉強したりしていると思います。また着想を得たアイデアの中から実現可能性と科学的価値を考慮して、成果を得る方向を決めていると思います。平たく言えば、「これができたら良い成果になるんだけどなあ、データが出たら論文をかこう」などと思いながら実験をしていると思います。実際、論文の中核をなす発見についてのデータが取られたら「早く論文にしたい」と思うでしょうし実際にそうするでしょう。

果たして「論文を書かない人＝発明や発見をしたいという気持ちで研究をしている訳ではない人」と言えるのか、良くわからないところではありますが、「推し研」を問うことで若い人の中に「自分もいつか優れた発明や発見をしたい」という気持ちを育てれば、研究を活性化して日本でイノベーションを起こしたいという行政の意図に沿うはずですし、研究現場は今よりずっと活性化するはずです。

ところでこういった誰もが感じているはずの「学生の低意欲問題」「論文を書かない人問題」について、行政も大学も全く何もしませんね。ああこれがエレファントインザルームというやつか(大坪)。

学会の動向

2025年度日本ゲノム微生物学会役員

会長：大島 拓

庶務幹事：渡辺 智

会計幹事：尾崎 省吾

集会幹事：柿澤 茂行、石川 周、布浦 拓郎、森 宙史

広報幹事：宮腰 昌利、森 宙史

ニュースレター幹事：

佐藤 勉、相馬 亜希子、大坪 嘉行、佐々木 裕子、広瀬 侑、藤吉 奏

男女共同参画幹事：相馬 亜希子、森田 鉄兵

評議員(会長推薦を含む)：朝井 計、市川 夏子、岩崎 渉、梅谷 実樹、大西 康夫、小椋 義俊、黒川 顕、河野 暢明、塩見 大輔、末次 正幸、永田 裕二、成川 礼、野尻 秀昭、本郷 裕一、松尾 芳隆、水口 千穂、吉田 健一

会計監査：阿部 貴志、馬場 知哉

会員の動向

一般会員 322 名、学生会員 137 名、名誉会員 5 名

賛助会員 7 社、機関会員 1 機関