ゲノム解析から見た大腸菌ゲノムの可塑性

林 哲也*

宮崎大学フロンティア科学実験総合センター生命科学研究部門生命環境科学分野

〒 889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200

Genome plasticity of *Escherichia coli*; insights from genome analysis

Tetsuya Hayashi

Division of Bioenvironmental Science, Frontier Science Research Center, University of Miyazaki

5200, Kihara, Kiyotake, Miyazaki 889-1692, Japan

1. 細菌ゲノム解析の進展

1995年にインフルエンザ菌の全ゲノム配列が決定されて以来、各種細菌のゲノム解析が急速に進んだ。特にこの数年の進展は著しく、既に150以上の細菌のゲノム配列が決定され、さらに300以上の細菌でゲノム解析が進行中である。こういったゲノム解析の進展によって、各菌の生物学的特性の概要が明らかになるとともに、ゲノム情報基盤が確立されたことによって、研究の手法自体も大きく変化しつつある。アレイを用いたゲノムワイドな発現解析や遺伝子レパートリー解析などがその典型例である。細菌ゲノム解析の成果として、もう一つ強調すべき点は、それが生物学全般に対しても大きなインパクトを与えていることである。特に、生物進化という観点からは、細菌の進化と多様化の機構がかなり明確になってきている。

ここでは、ゲノム解析からみてきた細菌ゲノムの可塑性と多様化の実例として、我々が進めているO157を中心とした病原性大腸菌ゲノム研究の結果を紹介する。

2. 大腸菌の多様性とゲノム解析

大腸菌が遺伝的多様性に富んだ集団であることはよく知られているが、基本的には非病原性で、種々の動物の

腸管常在菌である。しかし、病原性大腸菌と呼ばれる一部の菌株はヒトに対して病原性を示す。病原性大腸菌は腸管感染症を起こすものと腸管外感染症を引き起こすものに分けられるが、前者はさらに、症状・細胞付着様式・毒素産生などによって、腸管出血性大腸菌 (enterohemorrhagic *E. coli*: EHEC) など、6種類以上のタイプに分類され、それぞれ異なったタイプの腸管感染症を引き起こす。後者にも尿路病原性大腸菌など、様々なタイプの病原型を示す菌株が存在する。このうち、非病原性大腸菌 K-12 株、腸管出血性大腸菌 O157 堺株、尿路病原性大腸菌 CFT073 株の全ゲノム配列が既に決定されている。

3. K-12 と O157 のゲノム比較からみえる大腸菌ゲノムの可塑性と多様化のメカニズム

K-12 は DNA 組換え実験などに汎用されている実験室株であり、病原性はない。一方、O157 は EHEC に属する下痢病原性大腸菌の一つである。EHEC は脳症・HUS といった重症合併症を引き起こすことや、しばしば大規模な集団感染を引き起こすために、最も問題となっている病原性大腸菌である。EHEC の中にも様々な血清型を持つ菌株が存在するが、一番問題となっているのは O157 の血清型を持つ菌株であり、我々が全配列を決定した O157 堺株は、1996 年に大阪・堺市で発生した大集団感染の原因菌である。

両株のゲノムを較べた時、最も顕著な違いは染色体サイズの違いであり、O157 の染色体が 5.5 Mb であるのに

* E-mail: thayash@med.miyazaki-u.ac.jp

受付: 2005 年 4 月 4 日 受理: 2005 年 4 月 4 日

© 日本環境変異原学会

対して、K-12は4.6 Mbである。しかし、4.1 Mbにわたる染色体領域は共通であり、塩基レベルで98.3%の同一性を示す。重要な点は、両株が異なった大腸菌系統に属することであり、両者に共通な4.1Mbは大腸菌染色体の基本骨格であって、そこにコードされる約3,700個の遺伝子の大部分は大腸菌の基本的遺伝子セットとみなしても良い。一方、菌株特異的配列は、この基本骨格に大小様々なDNA断片として挿入された形で存在する。その全長はO157では1.4 Mb、K-12でも0.5 Mbであり、その多くが大腸菌以外の菌種に由来する外来性DNAである。さらに、どちらにおいても、大きな菌株特異的領域の多くがプロファージもしくはプロファージ様配列であり、特にO157では24種類のプロファージ・プロファージ様配列が同定され、O157特異配列の3分の2をこれらの因子が占める。また、O157特異的領域には志賀毒素

遺伝子など多数の病原性関連遺伝子が存在する。

以上の知見は、大腸菌のゲノムは従来考えられていた以上に可塑性が高く、非常に多様性に富んだものであることを示している。同時に、このような遺伝的多様性は無規則に出現したものではなく、約4.1 Mbの基本骨格上にどのような外来性遺伝子を獲得したかによって規定されており、その獲得にはバクテリオファージが重要な役割を果たしたことが示唆される。

本講演では、このようなK-12とO157のゲノム比較の結果とそれに基づいて推定される大腸菌の多様化機構に加えて、O157における外来性遺伝子の腸菌固有の遺伝子制御系への統合様式、さらには、O157株間でのゲノム多様性に関しても、最新の知見を紹介した。