

大隅基礎科学創成財団は財団が企業の支援を受けて推進している「プラスミドデータベース構築プロジェクト」について、下記のように文部科学記者会に向けて、記者発表を行いました。

— 記 —

会見日時：2024年9月10日(火) 14時-15時

会見会場：東京工業大学すずかけ台キャンパス S2棟 2階財団事務局 及び オンライン

発表の概要：

1. 財団7年間の助成実績と微生物学を含む新たな基礎研究支援活動について

財団理事長 大隅良典

2. 微生物コンソーシアムとプラスミドデータベース構築プロジェクトの概要

財団理事 池内昌彦（東京都立大学特任教授、東京大学名誉教授）

3. 国際標準を目指すプラスミドデータベースと多剤耐性菌対策など医療への応用可能性

プロジェクトリーダー 野尻秀昭（東京大学大学院教授、国際プラスミド生物学会会長）

新谷政己（静岡大学教授）

発表の詳細「プラスミドデータベース構築プロジェクトについて世界に発信」

【概要】

プラスミドは多くの細菌が持つ染色体外のDNAで、分子生物学のツールとしてよく利用されるだけでなく、自然界で薬剤耐性遺伝子などを伝播する遺伝因子として医学・農学・環境科学などで重要な影響を与えています。しかしその莫大な多様性のため研究が非常に遅れ、とくにプラスミドの増殖や伝播にかかわる基礎情報が求められているにも関わらず、既存のデータベースには誤りも多く対応できていません。

そこで我々は、基礎と応用の両面で鍵となる緑膿菌の仲間のプラスミドを手始めにプラスミドの分類体系を精査し、正確なプラスミドデータベースを構築するプロジェクトを2023年から開始し、今回9月2日から6日に浜松で開催された国際プラスミド生物学会にて、データベースの基礎となる分類体系を完成、発表しました。これは、大規模なコンピュータ計算と緻密な実験による検証によって得られたもので、既存のプラスミドデータベースの大きな修正を迫るものとなりました。

今後、これらの成果を元に、新たなプラスミドデータベースを構築し、一般に公開、世界中の研究者に提供する予定で、これにより微生物学研究が効率化し、発展することが期待されます。

なお、本研究プロジェクトは、公益財団法人大隅基礎科学創成財団の研究活動として企業の支援

を受けて進めています。

【背景】

プラスミドは、多くの細菌が持つ染色体外の DNA であり、バイオテクノロジーにおける遺伝子組換えツールとして基礎研究に重要であるとともに、薬剤耐性・環境汚染物質分解能力・窒素固定能などを細菌間で伝播する装置として働くなど医学・農学・環境科学などの研究分野において非常に重要です。しかし、既存のプラスミドの分類体系には不備があり、誤った情報が氾濫しています。このため、研究者コミュニティにおいて混乱が生じており、正確なプラスミドの分類体系を早急に再構築することが求められています。一方、緑膿菌は一般に日和見感染を引き起こす弱毒性の細菌ですが、薬剤耐性菌としてたびたび深刻な感染症を引き起こすとともに、大腸菌などの腸内細菌目細菌と共通のプラスミドをもつことがあり、プラスミドデータベースの鍵となる生物です。

【趣旨】

本プロジェクトでは、様々な種類があるプラスミドの中でも、薬剤耐性菌としてたびたび深刻な感染症を引き起こしている緑膿菌を宿主とするプラスミドをモデルに、配列情報と機能に基づいた正確な分類体系の構築を目指しています。この取り組みは、従来存在しない信頼性の高いプラスミドデータベースを構築し、プラスミドを用いた研究開発における重要な基盤情報を提供することを目的とするものです。また、細菌が他の生物にはない多様性を持つ生物であるのと同様に、プラスミドも極めて多様性が高い遺伝因子です。このプロジェクトを足がかりに、プラスミドのタイプが異なる他の細菌でも同様の試みがなされることで、高品質なデータベースがカバーするプラスミドの幅が拡張されることも目指しています。

【成果】

2023年9月2日から6日にかけて浜松で開催された国際プラスミド生物学会において、プラスミドデータベースの基礎となる新たな緑膿菌類のプラスミドの分類体系を発表しました。この新体系は、従来から知られていたプラスミドに加えて、新たに発見された薬剤耐性との関連性で重要なプラスミドを包括し、87種類のプラスミドを代表として体系化したものです。これにより、公的データベースに登録されている緑膿菌類由来の既知のプラスミド846種類のうちの546種類が正確に分類されました。また、本研究プロジェクトの一端をまとめたプレプリント論文を世界のプラスミド研究者にお披露目し (DOI: [10.1101/2024.09.03.610885](https://doi.org/10.1101/2024.09.03.610885))、今後の発展に向けて議論しました。

【展望】

今後、この新しい分類体系に基づいたプラスミドデータベースを一般の研究者が無償で利用可能な形で公開する予定です。また、新たなプラスミドの塩基配列を得た研究者が、国立遺伝学研究所などの公的データベースに配列情報を登録する際に、この分類体系を利用した自動アノテーション機能が実装される予定です。これにより、プラスミド上の遺伝子のアノテーション情報の正確さが格段に向上し、配列データベースや論文で誤情報が流布されることを防ぐ効果が期待されます。また、公的データベースに新たに登録されるプラスミドの分類精度が向上するため、プラスミドや薬剤耐性菌の研究の効率向上も期待されます。

【応用の可能性】

プラスミドデータベースは、日和見感染症起因菌における薬剤耐性プラスミドの同定や、微生物を活用したバイオプロセスの最適化に寄与することが期待されています。具体的には、薬剤耐性菌による感染拡大が起きた際に、薬剤耐性プラスミドの正確かつ迅速な検出と分類が可能になります。また、生物の機能を明らかにするためには遺伝子を破壊したり、遺伝子を導入したりすることが重要ですが、大腸菌や枯草菌などの研究歴が長い一部の細菌を除いて、プラスミドを利用した遺伝子改変ツールがない生物がほとんどです。今後、本研究でのプラスミドの分類・機能解析を通じて、様々なプラスミドを利用した遺伝子改変ツールの開発が加速されるはずで、それにより、有用細菌や病原細菌の機能解析が進む可能性が考えられ、未知の有用微生物の発見や、新規生物学機能の発見に繋がることを期待できます。

【用語の注】

- ・プラスミド：細菌が持つ染色体外の DNA で、遺伝子の伝播に重要な役割を果たします。
- ・日和見感染：日常の我々のまわりにいる細菌（常在菌）が、抵抗力が低下したときに起こす感染症です。これらは医療機関内にも普通に存在し、もし薬剤耐性プラスミドを獲得してしまうとその薬剤（抗菌薬）が効かず、治療に困難が生じることがあります。
- ・薬剤耐性菌：抗菌薬に耐性を示す細菌の総称で、腸内細菌目細菌や緑膿菌などの菌種でとくに問題となっています。これらは感染症の治療が困難で、世界で年間100万人以上が亡くなっていると推測されています。
- ・緑膿菌類：本研究では、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属細菌を緑膿菌類としました。緑膿菌類にはヒトの生活環境や体内に生息する緑膿菌の他に、約200種の菌種が含まれます。
- ・薬剤耐性プラスミド：薬剤耐性遺伝子をもつプラスミドの多くは別の細菌に伝播し、ヒトの生活環境や体内で薬剤耐性菌の拡散を引き起こします。