

バイオ医療知財分野

教授 小林 一三

03-5449-5326

ikobaya@k.u-tokyo.ac.jp

ikobaya@ims.u-tokyo.ac.jp

特任助教 半田 直史

03-5449-5327

nhanda@ims.u-tokyo.ac.jp

細菌ゲノムのダイナミクス

細菌ゲノム解読から、ゲノムの組成と構築の著しい流動性が明らかになってきた。病原性や薬剤耐性を担う動く遺伝子たちが、ゲノムに入り込み、それを再編し、崩壊していく。遺伝子たちの集まりはゲノムと生命という社会秩序を維持するが、時にドラスティックな変化（進化）を経験し、病原細菌を成立させる。私たちは、これらの過程の分子機構と生物学的医学的意義を、ゲノム DNA 自身に注目して研究している。

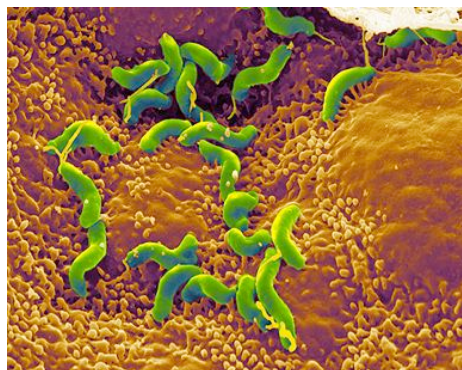
アプローチは、分子遺伝学、分子生物学、ゲノム情報科学、生化学、構造生物学、数理生物学にわたる。

発ガン細菌：ピロリ菌ゲノム比較

同じ種など近縁のゲノム配列複数を比較することによって、ゲノムがどう変わってきたか、それによって病原性等がどう成立してきたかを推定できる。

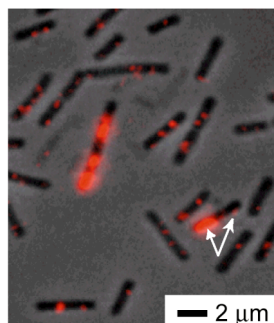
ヒトの半ばが幼年期から胃に住み着かせているピロリ菌 *Helicobacter pylori* は、炎症・潰瘍だけでなく、数十年の体内進化を経て、ついには胃ガンを引き起こす。ピロリ菌は出アフリカ以来ヒトと共進化し地域的分化を遂げた。日本で胃ガンが多いことは、東アジア株の遺伝子型に関連する。私たちは、日本株複数ゲノムを解読し、他のゲノムと詳細に比較し、進化過程を解明している。

このような理解は、「細菌進化予測」（＝「病態進化予測」）に、さらには「ゲノム進化学」に繋がる。



図：ピロリ菌

(<http://mikroby.blox.pl/html/1310721,262146,14,15.html?1,2007>)

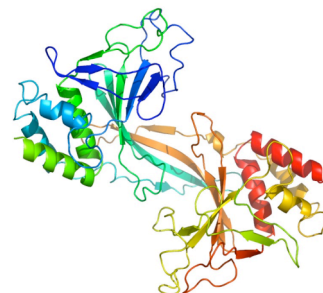


図：BamHI 制限修飾遺伝子の枯草菌内での爆発的自己増殖 (FISH)

超利己的な動く遺伝子：制限修飾系

細菌間の遺伝子の動きの制御に重要なのが、制限修飾系である。制限酵素は、その認識配列をメチル化し制限酵素切断から保護する修飾酵素と対をなし、制限修飾系を作る。それらは、「侵入 DNA を切断することによって細胞を感染から守る道具」と考えられてきた。私達は、制限修飾遺伝子が自らの居る細菌のゲノムをも時に攻撃するウイルス・ゲノムのような「利己的な動く遺伝子」である証拠を得て、それらのバイオロジー（生き物としての研究）という分野を開拓してきた。

その結果、新しいタンパク基本立体構造「ハーフ・パイプ」を発見した。認識配列から DNA をたぐり寄せるタイプの制限酵素については、停止した DNA 複製フォークを切断する証拠を得た。



図：ハーフパイプ構造の制限酵素細菌のプログラム死と再生

制限酵素攻撃によって、あるいは自然にできる、ゲノム DNA 二重鎖切断は、細菌自身が備えた自殺プログラムのスイッチを入れることが、トランスクリプトーム解析から示唆された。これは、抗生物質による細菌の死で働くものと共通のプログラムらしい。

さらに、DNA 損傷修復＝再生のプログラムも働く。大腸菌の RecBCD DNA 分解組換え酵素系は、ゲノムにとっての「非自己」DNA を破壊し、ゲノム ID 配列を持つ「自己」DNA を存続させ、ゲノム社会の秩序を維持する。

「個体」＝「細胞」である単細胞微生物のプログラム死と再生の理解は、感染制御だけでなく、より普遍的に個体の死と生の理解に繋がる。

詳細については、ホームページを参照の事。

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/ikobaya/>

なお、当研究室の研究教育内容は、バイオ知財コースのものとは異なる事に注意。