

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03215

研究課題名(和文) ゲノム縮小と増殖速度の相関の機構解明

研究課題名(英文) Mechanisms of the correlation between genome reduction and growth rate

研究代表者

イン ベイウエン (Ying, Bei-Wen)

筑波大学・生命環境系・准教授

研究者番号：90422401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、大腸菌を対象に、ゲノム縮小と増殖速度の相関関係を遺伝子発現のゲノム周期性で説明することを目的とした。そのため、大腸菌増殖の網羅的計測、実験進化、ゲノム変異と遺伝子発現解析を行った。その結果、ゲノム縮小により、遺伝子発現のゲノム周期数が保たれており、周期の振幅や位相が元(野生型)からずれることを発見した。そのずれが増殖速度の低下に繋がっている。実験進化によって、ゲノム縮小株の増殖速度が回復され、遺伝子発現のゲノム周期も相関して戻ることが明らかになった。つまり、増殖速度は個別の発現制御だけで決められるのではなく、トランスクリプトームの周期的秩序によって決まっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでは膨大な実験と解析からゲノムワイドな情報を得たにもかかわらず、個別の分子機能に注目してしまい、ゲノムやシステム全体を表す特定の法則やパターンの抽出が困難であった。本研究はゲノム縮小と増殖速度を定量的に結びつけ、遺伝子発現のゲノム周期性に着目することにより、遺伝情報の全体をカバーするゲノムと生命動態の指標である増殖を繋いだ。システムゲノム科学に革新的な視点を与えた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to explain the correlation between genome reduction and growth rate in *Escherichia coli* by the chromosomal periodicity of gene expression. We comprehensively measured *E. coli* growth, experimental evolution, genome mutation, and gene expression analysis. As a result, we found that the chromosomal periods of gene expression maintained conserved; however, the periodic amplitude and phase differed from that of the full-length genome (wild type). Such divergence led to the decreased growth rates of reduced genomes. Experimental evolution restored the growth rates of genome-reduced strains, correlated to the recovery of the chromosomal periodicity of gene expression. In summary, bacterial growth was globally determined by the periodic order of the transcriptome.

研究分野：ゲノムシステム生物学

キーワード：ゲノム縮小 実験進化 増殖速度 遺伝子発現 周期性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

増殖速度が何で決まるのか？数理生物学やシステム生物学の研究においては、増殖速度が生命動態の定量的指標として用いられる。環境適応や実験進化の研究においては、増殖速度が適応度を表している。普遍的パラメーターである増殖速度が何で決まるのかが興味深い課題である。近年、リボソーム翻訳が増殖速度に相関することが報告され、長年の問いに特定の分子機構を用いた説明が試みられた。しかし、遺伝情報による説明には至っていない。一方、実験進化で見られる増殖の向上は、進化過程で固定された個別の変異が関与する遺伝子機能や制御機構で説明しきれず、全遺伝子が受ける再編が考えられる。ゲノム情報が増殖速度にどう寄与するのか？応募者がゲノム縮小による増殖速度の低下を発見し、ゲノム情報と増殖速度の相関を推測した。ゲノム縮小で欠落した遺伝子群が、増殖に明確な役割を持たないにもかかわらず、その欠失が増殖速度の低下に繋がった。これは個別の遺伝子発現の低下や機能的欠落でなく、ゲノムワイドな発現パターンが増殖速度を変化させることを示唆している。ゲノムワイドな発現パターンの指標の一つは遺伝子発現のゲノム周期性である。遺伝子発現のゲノム周期が熱ストレスによってずれることから、本研究はゲノム縮小による増殖速度の低下のメカニズムが周期性法則で当てはめ検証する。

### 2. 研究の目的

本研究はゲノム縮小と増殖速度の関係を遺伝子発現のゲノム周期性の観点から説明することを目的とする。ゲノム縮小が遺伝子発現のゲノム周期のずれを生み、増殖速度の低下に繋がることを検証する。増殖速度が回復するとずれていた周期が元に戻るのかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### ゲノム縮小による発現周期のずれ

ゲノム縮小株の遺伝子発現量を測定する。先行研究で確立された手法を用いて RNAseq を行う。得られた生データを規格化し、各再現実験の平均を遺伝子発現量とする。フーリエ変換を適用した周期性解析を行う。上記遺伝子発現量のデータにフーリエ変換を適用し、トランスクリプトームのゲノム周期性を評価する。

#### 増殖速度の回復に伴う発現周期の回復

ゲノム縮小大腸菌に対する実験進化を行い、低下した増殖速度を回復させる。植え継ぎ培養液の吸光度 OD600 を測定し、前日の希釈倍率から増殖速度を見積ることにより、実験進化に伴う増殖の変化をモニタリングする。進化型大腸菌に対するトランスクリプトーム解析を行い、ゲノム周期性を評価する。実験進化によって、増殖速度が上昇したゲノム縮小大腸菌を対象に、遺伝子発現のゲノム周期性を評価する。

#### 増殖速度と発現周期の同調回復に寄与するゲノム変異

進化前後の大腸菌に対するゲノムリシーケンシングを行い、増殖速度の回復に伴うゲノム変異を同定する。先行研究で確立された実験と解析の手法と大腸菌ゲノム専用パイプラインを用いた変異解析を行う。同一縮小ゲノムの複数進化系列における共通的な変異の有無や、異なる長さの縮小ゲノムにおける変異の類似性の有無を明らかにする。各変異型(単一遺伝子型)の増殖速度を測定し、ゲノム変異の蓄積に相関して増殖速度が上昇するのかを明らかにする。さらに、各変異型に対するトランスクリプトーム解析を行い、増殖速度の向上と遺伝子発現のゲノム周期の関連性を調べる。

#### 遺伝子発現の周期に繋ぐ遺伝子適応度の周期

遺伝子発現のゲノム周期性が増殖速度にも反映されると予測する。その予測を遺伝子ごとの適応度を評価することにより検証する。単一遺伝子欠損株 (KEIO collection) の増殖速度を測定し、ゲノム周期を解析する。各単一遺伝子欠損株の増殖速度を遺伝子適応度 (Gene Fitness) と定義する。遺伝子適応度が野生型ゲノムの遺伝子発現量との負の相関を確認する。

### 4. 研究成果

本研究はゲノム縮小による増殖速度の低下と実験進化による増殖速度の回復のメカニズムを遺伝子発現量のゲノム周期性(略語:発現周期)で説明することができた。また、この遺伝子発現量の周期が遺伝子適応度の周期と同調することを検証した。当初設定された研究目標を達成した。上記項目ごとに、得られた主な研究結果(代表的な論文)が下記の通りである。

ゲノム縮小による発現周期にずれが生じたが、周期数は恒常的であった (Nagai et al, 2020, DNA Res; Matsui et al, 2022, Front Microbial)。

実験進化によって増殖速度が回復され、それに伴って発現周期が回復した (Kurokawa et al, 2022, Front Microbial; Hitomi et al, 2022, Front Microbial; Nagai et al, in preparation)。

増殖速度と発現周期の同調回復に寄与するゲノム変異には特異性がなかった (Kurokawa et al, 2022, Front Microbial; Hitomi et al, in preparation; Nagai et al, in preparation)。

遺伝子発現のゲノム周期が遺伝子適応度の周期と負の相関関係にあり、予測可能である (Liu et al, 2020, Sci Rep; Lao et al, 2022, Front Microbial)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Y Matsui, M Nagai, BW Ying	4. 巻 14
2. 論文標題 Growth rate-associated transcriptome reorganization in response to genomic, environmental, and evolutionary interruptions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Microbial	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2023.1145673	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 H Aida, K Uchida, M Nagai, T Hashizume, S Masuo, N Takaya, BW Ying	4. 巻 -
2. 論文標題 Machine learning-assisted medium optimization revealed the discriminated strategies for improved production of the foreign and native metabolites.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2023.02.20.529197	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Z Lao, Y Matsui, S Ijichi, BW Ying	4. 巻 13
2. 論文標題 Global coordination of the mutation and growth rates across the genetic and nutritional variety in Escherichia coli.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Microbial	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2022.990969	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 H Aida, T Hashizume, K Ashino, BW Ying	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine learning-assisted discovery of growth decision elements by relating bacterial population dynamics to environmental diversity.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.76846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K Hitomi, J Weng, BW Ying	4. 巻 13
2. 論文標題 Contribution of the genomic and nutritional differentiation to the spatial distribution of bacterial colonies.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Microbial	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2022.948657	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H XUE, M Kurokawa, BW Ying	4. 巻 21
2. 論文標題 Correlation between the spatial distribution and colony size was common for monogenetic bacteria in laboratory conditions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Microbial	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12866-021-02180-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M Kurokawa, I Nishimura, BW Ying	4. 巻 13
2. 論文標題 Experimental evolution expands the breadth of adaptation to an environmental gradient correlated with genome reduction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Microbial	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2022.826894	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H Lu, H Aida, M Kurokawa, F Chen, Y Xia, J Xu, K Li, BW Ying, T Yomo	4. 巻 5
2. 論文標題 Primordial mimicry induces morphological change in Escherichia coli	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Comm Biol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02954-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 NAGAI Motoki; KUROKAWA Masaomi; YING Bei-Wen	4. 巻 27(3)
2. 論文標題 The highly conserved chromosomal periodicity of transcriptomes and the correlation of its amplitude with the growth rate in Escherichia coli	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 DNA Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/dnares/dsaa018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 LIU Liu; KUROKAWA Masaomi; NAGAI Motoki; SENO Shigeto; YING Bei-Wen	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Correlated chromosomal periodicities according to the growth rate and gene expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72389-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 NAGAI Motoki; KUROKAWA Masaomi; YING Bei-Wen	4. 巻 -
2. 論文標題 The common chromosomal periodicity of transcriptomes is correlated with the bacterial growth rate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.05.24.113886	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 ASHINO Kazuha; SUGANO Kenta; AMAGASA Toshiyuki; YING Bei-Wen	4. 巻 9
2. 論文標題 Predicting the decision making chemicals used for bacterial growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 e7251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43587-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 KUROKAWA Masaomi; YING Bei-Wen	4. 巻 8 (1)
2. 論文標題 Experimental Challenges for Reduced Genomes: The Cell Model Escherichia coli	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8010003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 CAO Yang-Yang; YOMO Tetsuya; YING Bei-Wen	4. 巻 8 (3)
2. 論文標題 Clustering of Bacterial Growth Dynamics in Response to Growth Media by Dynamic Time Warping	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms8030331	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 會田 穂乃香; イン ベイウエン
2. 発表標題 細菌の増殖動態を決定する環境因子の機械学習支援型探索
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度広島大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 張 杼楊; 會田 穂乃香; イン ベイウエン
2. 発表標題 機械学習による微生物選択培地の最適化
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度広島大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 LAO Zehui; YING BEIWEN
2. 発表標題 Connecting gene function to bacterial population dynamics
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第17回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 イン ベイウエン
2. 発表標題 ゲノム進化とゲノム縮小の協調的補完
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第17回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松井 悠一郎; イン ベイウエン
2. 発表標題 ゲノム・進化・環境が大腸菌の増殖と遺伝子発現に及ぼす影響
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第17回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 會田 穂乃香; イン ベイウエン
2. 発表標題 遺伝情報と化学環境が大腸菌増殖に与える影響の横断的探索
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第17回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 イン ベイウエン
2. 発表標題 機械学習による細胞増殖の予測とその制御
3. 学会等名 技術情報協会公開セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井 元基; 黒川 真臣; イン ベイウエン
2. 発表標題 大腸菌遺伝子発現のゲノム周期性と増殖速度の相関
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第15回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒川 真臣; 西村 一成; イン ベイウエン
2. 発表標題 大腸菌ゲノム縮小に伴う変異率と増殖速度の協調的变化
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第15回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 人見 健矢; イン ベイウエン
2. 発表標題 大腸菌コロニー形成の空間分布の解析
3. 学会等名 日本微生物生態学会第34回大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 會田 穂乃香; 橋詰 崇雅; イン ベイウエン
2. 発表標題 微生物集団増殖に優位的に影響する環境因子の探索
3. 学会等名 日本微生物生態学会第34回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋詰 崇雅; 會田 穂乃香; イン ベイウエン
2. 発表標題 機械学習による微生物増殖の予測
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第16回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 イン ベイウエン
2. 発表標題 バイオマス生産最適化に向けたデータ駆動型システム微生物
3. 学会等名 MiCSワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 人見 健矢; イン ベイウエン
2. 発表標題 大腸菌コロニー形成の空間分布の法則
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第16回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 會田 穂乃香; 橋詰 崇雅; イン ベイウエン
2. 発表標題 大腸菌増殖を決定する環境因子の網羅的探索
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第16回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒川 真臣; 西村 一成; イン ベイウエン
2. 発表標題 大腸菌ゲノム縮小に伴う変異率と増殖速度の協調的变化
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第15回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井元基、黒川真臣、インベイウエン
2. 発表標題 大腸菌遺伝子発現のゲノム周期性と増殖速度の相関
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会第15回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 XUE Heng, YING Bei-Wen
2. 発表標題 大腸菌コロニー形成パターンの解析
3. 学会等名 日本微生物生態学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井元基、黒川真臣、インバイウエン
2. 発表標題 遺伝子発現のゲノム周期性に関する検証
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川真臣、永井元基、瀬尾茂人、小椋義俊、林哲也、インバイウエン
2. 発表標題 大腸菌ゲノム縮小株ライブラリーの網羅的実験進化
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 インバイウエン、會田穂乃香、内田圭祐、芦野一葉、天笠俊之
2. 発表標題 微生物培養のデータ駆動型最適化
3. 学会等名 日本ゲノム微生物学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------