

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：63801

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K19248

研究課題名（和文）乳酸菌とビフィズス菌の基準ゲノム作成と公開

研究課題名（英文）Creating reference genomes of lactic acid bacteria and Bifidobacteria

研究代表者

有田 正規（Arita, Masanori）

国立遺伝学研究所・情報研究系・教授

研究者番号：10356389

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：公共データベースより公開されるピロリ菌ゲノムを比較して、地域に特有あるいは世界で共通するゲノム構造の変化（リアレンジメント）を明らかにした。ゲノム構造の観点からリファレンスとなる株を見つけ、基準となる遺伝子の並びを見出した。また公開されるビフィズス菌ゲノムから糖代謝に関わる遺伝子を網羅的に探索し、菌の宿主となる動物が食べる食事とビフィズス菌の多糖代謝能との関係を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

公共データベースには多種多様な微生物のゲノムが公開されており、同じ種であっても含まれる遺伝子の内訳が菌株毎に数百も異なりうる。そのような類似したゲノムが数百以上あたえられた際、それらを効率よく比較して共通する機能や特徴を見出す作業は「種とはなにか」「なぜ種にわかれるのか」を考える上で重要である。その具体例として、ゲノム構造を比較したり糖代謝能を比較する方法論を見出し、実データに応用した。

研究成果の概要（英文）：By comparing publicly available genomes of *Helicobacter pylori*, we identified geographical region-specific or universally shared genomic rearrangements. We also identified a reference strain in terms of the ordering of core genes. Through the survey of glyco-enzymes within publicly available genomes of *Bifidobacterium* species, we identified the relationship between the dietary habits and contents of host animals and the metabolic capability of polysaccharides.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：バイオインフォマティクス 比較ゲノム 微生物

1. 研究開始当初の背景

微生物の種同定は「基準」と呼ばれる特定株を軸に実施されている。しかし次世代シーケンサーが普及して微生物ゲノムがいくらかでも読めるようになってくると、基準株が実は標準にはみえない場合も出てくる。そこでたまたま基準とされている株にはとらわれず、大量のゲノムから種としての標準的な特徴を見出す方法が必要と考えた。つまり実在する特定の株が無いとしても、その菌種における多くの株が保存する遺伝子機能や、その遺伝子が想定されるゲノム上の位置を記したモデルを作成したいと考え、本提案に至った。

2. 研究の目的

大量ゲノム情報が利用できる主要微生物について上記の「基準ゲノム」を構築し、それをもとに比較ゲノム解析を実施することを目標とした。日本は醗酵産業が盛んで、乳酸菌やビフィズス菌の研究者も多い。よく知られる属をターゲットとして、1. 新規ゲノムを読み取る際に必要なライブラリを構築し、2. その菌で想定される遺伝子セットを公共データベースで周知するという構想をたてた。

3. 研究の方法

乳酸菌やビフィズス菌に含まれるゲノム情報を公共データベースから収集し、施されている遺伝子注釈(アノテーション)をもとにタンパク質名や機能の記述を統一し、汎用性の高い注釈用ライブラリを構築した。さらにゲノムにおける相同遺伝子の並びを揃えていき、遺伝子の逆位や重複を検出する。そうして作成したゲノムアライメント結果に基づいて、遺伝子進化の流れや菌株毎に獲得または失っている機能について比較ゲノム解析を実施した。乳酸菌のゲノムはリアレンジメントが多様とは言えないことがわかったため、遺伝子変異が極めて多いことで知られるピロリ菌を用いてゲノムアライメントを実施した。

4. 研究成果

- (1) ビフィズス菌、乳酸菌およびピロリ菌の注釈用ライブラリ構築と再アノテーション
比較ゲノム解析を実施するに先立ち、公共データベースからアノテーションが施されたゲノムをできる限り多く取得し、それらのアノテーションを比較してタンパク質名や機能の記述を統一した。ゲノム中の遺伝子部位は予測プログラムによって位置や数が異なりうるため、作成した注釈用ライブラリを用いて DFAST プログラムを使って再アノテーションを施した。
- (2) 新種のビフィズス菌発見と分子系統解析
ボローニャ大学の Matarelli 研究室、東京農工大学の遠藤研究室、農研機構の遠野研究室など、乳酸菌やビフィズス菌研究で著名な研究者と共同で様々な新種を同定した。それらの新種株についてゲノム解析および分子系統解析を実施した。
<新しく発見した菌株とホストとなる動物や環境>
Bifidobacterium jacchi sp. nov. (コモンマーモセット)
Bifidobacterium vespertilionis sp. nov. (エジプトルーセットオオコウモリ)
Alloscardovia theropithecii sp. nov. (ゲラダヒヒ)
Lactobacillus paragasseri sp. nov. (データベース解析による名称変更)
Bifidobacterium choloepi sp. nov. (フタコビナマケモノ)
Bifidobacterium saimiriisciurei sp. nov. (リスザル)
Bifidobacterium platyrrhinorum sp. nov. (リスザル)
- (3) ピロリ菌のゲノムリアレンジメント解析
同種あるいは近縁種のゲノムを多数与えられたとき、ゲノムにおける相同遺伝子の並びをもとにゲノムリアレンジメントを見つけるアルゴリズムを提案し、それに基づいたピロリ菌のゲノム比較を実施した。その結果、アジアやオーストラリアに特有のゲノムリアレンジメントや、世界中のピロリ菌で見られるリアレンジメントなど、ゲノム変異と地域との関係を見出すことができた。
- (4) ビフィズス菌の多糖代謝能とホストとなる動物の食性との関係
果物のみを食べるオオコウモリや完全草食のゲラダヒヒから新種を見出したことがきっかけで、ビフィズス菌における多糖の代謝遺伝子とそれらの菌株が見いだされた動物

の食餌との関係を解析した。花蜜のみを食べるハチからのビフィズス菌がゲノムサイズも小さく多糖の代謝能も限られるのに対し、複雑な食性を持つ動物由来のビフィズス菌は食餌に含まれる成分を代謝する能力を持つことを明らかにした。ただし糖代謝遺伝子の入れ替わりは種の境界を無くすほどには速くないこともわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Modesto M, Watanabe K, Arita M, Satti M, Oki K, Sciavilla P, Patavino C, Camma C, Michelini S, Sgorbati B, Mattarelli P	4. 巻 69
2. 論文標題 Bifidobacterium jacchi sp. nov., isolated from the faeces of a baby common marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 2477-2485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/ijsem.0.003518	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Modesto M, Satti M, Watanabe K, Sciavilla P, Felis GE, Sandri C, Spiezio C, Arita M, Mattarelli P	4. 巻 69
2. 論文標題 Alloscardovia theropithecus sp. nov., isolated from the faeces of gelada baboon, the 'bleeding heart' monkey (<i>Theropithecus gelada</i>)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 3041-3048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/ijsem.0.003584	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Modesto M, Satti M, Watanabe K, Puglisi E, Morelli L, Huang CH, Liou JS, Miyashita M, Tamura T, Saito S, Mori K, Huang L, Sciavilla P, Sandri C, Spiezio C, Vitali F, Cavalieri D, Perpetuini G, Tofalo R, Bonetti A, Arita M, Mattarelli P	4. 巻 42
2. 論文標題 Characterization of Bifidobacterium species in faeces of the Egyptian fruit bat: Description of <i>B. vespertilionis</i> sp. nov. and <i>B. rousetti</i> sp. nov.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Systematic and Applied Microbiology	6. 最初と最後の頁 126017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.syapm.2019.126017	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Endo A, Tanizawa Y, Arita M	4. 巻 1887
2. 論文標題 Isolation and Identification of Lactic Acid Bacteria from Environmental Samples	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 3-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8907-2_1	査読の有無 有
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 Tanizawa Y, Tada I, Kobayashi H, Endo A, Maeno S, Toyoda A, Arita M, Nakamura Y, Sakamoto M, Ohkuma M, Tohno M	4. 巻 68
2. 論文標題 Lactobacillus paragasseri sp. nov., a sister taxon of Lactobacillus gasseri, based on whole-genome sequence analyses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Syst Evol Microbiol	6. 最初と最後の頁 3512-3517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/ijsem.0.003020	査読の有無 有
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 Satti Maria, Tanizawa Yasuhiro, Endo Akihito, Arita Masanori	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Comparative Analysis of Probiotic Bacteria Based on a new Definition of core Genome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bioinformatics and Computational Biology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0219720018400127	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 Tada I, Tanizawa Y, Endo A, Tohno M, Arita M	4. 巻 36
2. 論文標題 Revealing the genomic differences between two subgroups in Lactobacillus gasseri	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota Food and Health	6. 最初と最後の頁 155-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.17-006	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 Satti Maria, Modesto Monica, Endo Akihito, Kawashima Takeshi, Mattarelli Paola, Arita Masanori	4. 巻 12
2. 論文標題 Host-Diet Effect on the Metabolism of Bifidobacterium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 609 ~ 609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12040609	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 Noureen Mehwish、Kawashima Takeshi、Arita Masanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Genetic Markers of Genome Rearrangements in <i>Helicobacter pylori</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 621 ~ 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/microorganisms9030621	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 Modesto Monica, Satti Maria, Watanabe Koichi, Huang Chien-Hsun, Liou Jong-Shian, Tamura Tomohiko, Saito Satomi, Mori Koji, Huang Lina, Sandri Camillo, Spiezio Caterina, Sgorbati Barbara, Scarafile Donatella, Camma Cesare, Ancora Massimo, Patavino Claudio, Arita Masanori, Mattarelli Paola	4. 巻 70
2. 論文標題 Bifidobacteria in two-toed sloths (<i>Choloepus didactylus</i>): phylogenetic characterization of the novel taxon <i>Bifidobacterium choloepi</i> sp. nov.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	6. 最初と最後の頁 6115 ~ 6125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/ijsem.0.004506	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 Modesto Monica, Satti Maria, Watanabe Koichi, Scarafile Donatella, Huang Chien-Hsun, Liou Jong-Shian, Tamura Tomohiko, Saito Satomi, Watanabe Mizuki, Mori Koji, Huang Lina, Sandri Camillo, Spiezio Caterina, Arita Masanori, Mattarelli Paola	4. 巻 43
2. 論文標題 Phylogenetic characterization of two novel species of the genus <i>Bifidobacterium</i> : <i>Bifidobacterium saimiriisciurei</i> sp. nov. and <i>Bifidobacterium platyrrhinorum</i> sp. nov.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Systematic and Applied Microbiology	6. 最初と最後の頁 126111 ~ 126111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.syapm.2020.126111	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 有田正規、遠藤明仁、多田一風太、谷沢靖洋、遠野雅徳	4. 巻 56
2. 論文標題 データベースから発見されたガセリ菌のサブグループ <i>In silico</i> 手法によるガセリ菌発見	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 459-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Maria Satti
2. 発表標題 Comparative Analysis of probiotic genus Bifidobacterium and Lactobacillus based on a new definition of core genome
3. 学会等名 GIW/BIOINF02017（国際学会）
4. 発表年 2017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
研究分担者	川島 武士 (Kawashima Takeshi) (10378531)	国立遺伝学研究所・情報研究系・助教 (63801)	

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		
イタリア	Bologna University		