

遺伝的に超不安定なカンピロバクターのゲノムを安定化する

山本 章治 先生

国立感染症研究所 細菌第一部

日時：2021年10月27日（水）13:15 - 15:00

場所：オンライン開催

【要旨】

カンピロバクター属細菌は鳥類から動物まで幅広い宿主域をもつことに加え、土壌や水環境からも検出されることから、高度な環境適応能を備えているものと考えられる。その中でも特に *Campylobacter jejuni* は、ヒトに感染して下痢を引き起こし、国内で発生する最も主要な細菌性食中毒病因である。また、本菌に感染後、稀に自己免疫性の末梢神経障害であるギラン・バレー症候群に移行し、重症化する恐れがある。

カンピロバクターのゲノム (1.6 Mbp) は赤痢菌やコレラ菌等の一般的な下痢原性細菌のゲノム (4~5.5 Mbp) に比べると半分にも満たないサイズである。小さいゲノムから病原性や環境適応に関わる情報がどのような仕組みで引き出され、機能発現に至るのかを理解することが研究課題の一つとなっている。カンピロバクターはゲノムあたり10から80個の超可変配列を有しており、それらの高頻度な変異を介して莫大な多様性を獲得する。このうちpolyG/Cリピートは最も主要な超可変配列であり、細胞分裂当たり 10^{-3} から 10^{-5} という高頻度な欠失・挿入変異を介してリピート数が可逆的に変動する。多くのpolyG/CはORF内に存在するため、リピート数の変動によってフレームのずれが起こり、蛋白質が発現する状態 (ON) と発現しない状態 (OFF) の2通りの“phase”ができる。例えば、ゲノムあたり30個のpolyG/Cを有する株の場合、理論的には 2^{30} 通りの“phase variation (PV)”がつくられる。

カンピロバクターのpolyG/C配列は菌体表層抗原の修飾遺伝子に多く分布しており、それらの発現のON/OFFによって表層抗原の構造を巧みに変化させ、宿主免疫機構からの回避および宿主内外の多様な環境への適応に重要な役割を果たしていると考えられる。また、ギラン・バレー症候群の発症に関わる多糖抗原の構造変化がPVに支配されていることなど、PVの病原性への関与についても報告されている。しかしながら、PVによる表現型の変わりやすさは基本的に研究の阻害要因になっており、カンピロバクターに対するワクチンの開発にも少なからず影響を及ぼすであろう。

以上の背景を踏まえ、演者らは *C. jejuni* のPVをロックする技術を確認した。polyG/Cのリピート数の変動はDNAポリメラーゼが連続した塩基を複製する際のエラーによって生じるため、自然形質転換能を利用したゲノム編集を行い、リピート配列を中断させることによりその変動をロックする。その結果、遺伝子の発現がONもしくはOFFのどちらかのphaseにロックされることになり、表現型が安定化する。また、この技術を用いて多数のpolyG/C部位を同時に編集し、ゲノムワイドな菌株デザインを行うことも可能である。今回のセミナーでは、本技術の詳細ならびにその使用例について紹介させて頂きたい。



主催

一般財団法人 日本生物科学研究所

NIBS <http://nibs.lin.gr.jp/>