

微生物バイオインフォマティクス

鈴木治夫（慶應義塾大学・先端生命科学研究所）

微生物は地球上の物質循環や環境保全において重要な役割を果たしている一方、様々な感染症の原因として人類の健康を脅かしている。微生物の多様性を理解するために、バイオインフォマティクスを用いて、(i) 細菌のゲノム比較、(ii) プラスミドの宿主予測、(iii) コドン使用の解析、(iv) 都市建造環境の微生物群集に関する研究を行っている。

(i) 細菌のゲノム比較：宿主特異性や病原性の異なる近縁細菌のゲノム比較は、宿主環境への適応や病原メカニズムの理解に有効な情報を提供することが期待される。我々は、*Streptococcus* spp. [1,2]、*Staphylococcus* spp. [3]、膣の *Lactobacillus* spp. [4]、*Clostridium* spp. [5,6]、ゾウリムシ核内共生細菌 *Holospora* spp. [7] における近縁細菌のゲノム比較により、遺伝子レパートリー、系統関係、細菌の進化に及ぼす水平伝播や正の選択の寄与を推定した。

(ii) プラスミドの宿主予測：細菌の薬剤耐性や病原性の獲得には、細菌間を移動する染色体外 DNA（プラスミド）が関与する。細菌進化におけるプラスミドの重要性を理解するためには、プラスミドの宿主域を知る必要がある。プラスミドは、既知の宿主の染色体と塩基組成が類似していたので、過去に滞在した宿主の塩基組成を獲得したと考えられる [8]。狭宿主域プラスミドは一部の細菌にだけ塩基組成が類似していたのに対し、広宿主域プラスミドは多様な細菌に塩基組成が類似していた [9]。このことは、塩基組成からプラスミドの宿主域を予測できることを示唆する [10]。

(iii) コドン使用の解析：コドン使用データの統計解析により、高発現遺伝子や外来性遺伝子の予測が行われてきた。しかし、従来の統計解析手法は、同義コドン使用を覆い隠すバイアス（アミノ酸組成やコドン縮重度）の影響を受けるといった問題があった。我々は、これらのバイアスの影響を受けない統計解析手法を提案し、細菌 [11–14] や葉緑体 [15] のゲノム配列、ミドリゾウリムシのトランスクリプトーム（RNA-Seq） [16]、環境メタゲノムにおける同義コドン使用の解析に適用した。

(iv) 都市建造環境の微生物群集：建造環境の微生物群集 Microbiome of the Built Environment (MoBE) は、ヒトの健康に影響を与えると考えられており、MoBEとヒトの関係を理解することは、都市計画や公衆衛生を考える上で重要である。MetaSUB (Metagenomics & Metadesign of Subways & Urban Biomes <http://metasub.org>) 国際コンソーシアムでは、微生物群集の地理空間情報マップの作成、薬剤耐性マーカーの同定と追跡、創薬のための新規生合成遺伝子クラスターの同定などを目的として、毎年6月21日 Global City Sampling Day に世界同時サンプリングを実施している。

参考文献

1. Suzuki H, Stanhope MJ. Functional bias of positively selected genes in *Streptococcus* genomes. *Infect Genet Evol.* 2012;12: 274–7. doi:10.1016/j.meegid.2011.11.004
2. Suzuki H, Lefebure T, Hubisz MJ, Pavinski Bitar P, Lang P, Siepel A, et al. Comparative Genomic Analysis of the *Streptococcus dysgalactiae* Species Group: Gene Content, Molecular Adaptation, and Promoter Evolution. *Genome Biol Evol.* 2011;3: 168–185. doi:10.1093/gbe/evr006
3. Suzuki H, Lefebure T, Bitar PP, Stanhope MJ. Comparative genomic analysis of the genus *Staphylococcus* including *Staphylococcus aureus* and its newly described sister species *Staphylococcus simiae*. *BMC Genomics.* 2012;13: 38. doi:10.1186/1471-2164-13-38

4. Mendes-Soares H, Suzuki H, Hickey RJ, Forney LJ. Comparative functional genomics of *Lactobacillus* spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment. *J Bacteriol.* 2014;196: 1458–70. doi:10.1128/JB.01439-13
5. Suzuki H, Tomita M, Tsai P-J, Ko W-C, Hung Y-P, Huang I-H, et al. Comparative genomic analysis of *Clostridium difficile* ribotype 027 strains including the newly sequenced strain NCKUH-21 isolated from a patient in Taiwan. *Gut Pathog.* 2017;9: 70. doi:10.1186/s13099-017-0219-4
6. Scaria J, Suzuki H, Ptak CP, Chen J-W, Zhu Y, Guo X-K, et al. Comparative genomic and phenomic analysis of *Clostridium difficile* and *Clostridium sordellii*, two related pathogens with differing host tissue preference. *BMC Genomics.* 2015;16: 448. doi:10.1186/s12864-015-1663-5
7. Dohra H, Tanaka K, Suzuki T, Fujishima M, Suzuki H. Draft genome sequences of three *Holospora* species (*Holospora obtusa*, *Holospora undulata*, and *Holospora elegans*), endonuclear symbiotic bacteria of the ciliate *Paramecium caudatum*. *FEMS Microbiol Lett.* 2014;359: 16–8. doi:10.1111/1574-6968.12577
8. Suzuki H, Sota M, Brown CJ, Top EM. Using Mahalanobis distance to compare genomic signatures between bacterial plasmids and chromosomes. *Nucleic Acids Res.* 2008;36: e147. doi:10.1093/nar/gkn753
9. Suzuki H, Yano H, Brown CJ, Top EM. Predicting plasmid promiscuity based on genomic signature. *J Bacteriol.* 2010;192: 6045–55. doi:10.1128/JB.00277-10
10. Suzuki H, Brown CJ, Top EM. Genomic Signature Analysis to Predict Plasmid Host Range. In: Wells RD, Bond JS, Klinman J, Masters BSS, Bell E, editors. *Molecular Life Sciences*. New York, NY: Springer New York; 2014. pp. 1–7. doi:10.1007/978-1-4614-6436-5
11. Suzuki H, Saito R, Tomita M. The “weighted sum of relative entropy”: a new index for synonymous codon usage bias. *Gene.* 2004;335: 19–23. doi:10.1016/j.gene.2004.03.001
12. Suzuki H, Brown CJ, Forney LJ, Top EM. Comparison of correspondence analysis methods for synonymous codon usage in bacteria. *DNA Res.* 2008;15: 357–65. doi:10.1093/dnares/dsn028
13. Suzuki H, Saito R, Tomita M. A problem in multivariate analysis of codon usage data and a possible solution. *FEBS Lett.* 2005;579: 6499–504. doi:10.1016/j.febslet.2005.10.032
14. Suzuki H, Saito R, Tomita M. Measure of synonymous codon usage diversity among genes in bacteria. *BMC Bioinformatics.* 2009;10: 167. doi:10.1186/1471-2105-10-167
15. Suzuki H, Morton BR. Codon Adaptation of Plastid Genes. *PLoS One.* 2016;11: e0154306. doi:10.1371/journal.pone.0154306
16. Dohra H, Fujishima M, Suzuki H. Analysis of amino acid and codon usage in *Paramecium bursaria*. *FEBS Lett.* 2015;589: 3113–8. doi:10.1016/j.febslet.2015.08.033