

## 肺 MAC 症原因菌が進化する仕組みを解明

### 概要

日本では肺結核の減少とは対照的に *Mycobacterium avium complex* (以下、MAC) という系統の細菌による肺疾患、肺 MAC 症が増加しています。2016 年の調査では、国内で 10 万人中 15 人程度の罹患率とされており、今後も患者数が増える見通しです。しかし、病原体についてのゲノム情報が不足しており、肺 MAC 症の効果的な治療方法は確立されていません。矢野大和 東北大学大学院生命科学研究科講師（研究開始当時：筑波大学研究員）、岩本朋忠 神戸市環境保健研究所感染症部長、丸山史人 京都大学大学院医学研究科准教授らを中心とする共同研究グループは、MAC の中の 1 グループである *M. avium subsp. hominissuis* (以下、MAH) のゲノムを初めて集団規模で比較解析しました。その結果、MAH は遺伝子を他の種から頻繁に獲得していること、さらに MAH は進化の過程で異系統間での染色体の組み換え（有性生殖）を行っていることが分かりました。これらは結核菌には見られない特徴です。加えて、日本人が感染することの多い MAH の系統は、染色体の幾つかの場所に他系統が持つものとは配列が大きく異なる対立遺伝子<sup>1</sup>を保有しており、それらが染色体間を移動していることが分かりました。これらから、MAH が他の種から獲得した有用遺伝子を集団内に積極的に拡散することで地域環境に適応していることを発見しました。

これらの基礎情報をもとに、日本の MAC の病原性と生態の研究が加速し、肺 MAC 症の治療法や予防法の開発が進むと期待されます。

本研究結果は 9 月 8 日、*Genome Biology and Evolution* 誌（電子版）に掲載されました。

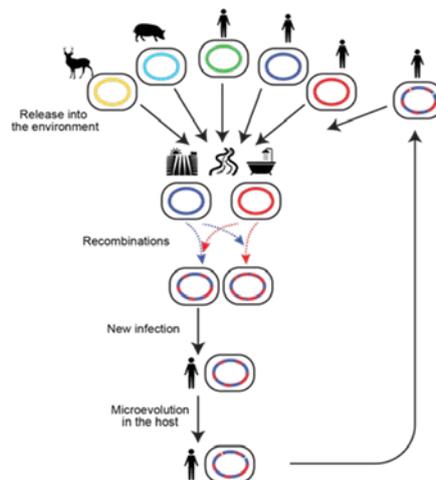


図 1. MAC の地域適応モデル。近縁種や種内の様々な系統の遺伝子を取り込んで適応していく。

矢印は細胞の流れ、点線は DNA の流れを意味する。

<sup>1</sup> 複数の個体の染色体上の同じ位置を見たとき、個体間で遺伝子の配列が異なっていることがある。どの型の遺伝子を保有し発現しているかによって個体の表現型が変わる時、その染色体上の同じ場所を占める遺伝子の型それぞれを対立遺伝子と呼ぶ。ヒトの ABO 式血液型を規定する対立遺伝子が有名。

## 1. 背景

MAC は複数のマイコバクテリウム属細菌種から構成される系統群の総称で、そのメンバーの中の代表的なものに MAH があります。MAH は浴室や河川に生息しており、欧米ではエイズ患者が感染する日和見感染菌として認知されていましたが、日本では中高年への感染も増加しています。しかしゲノムデータの不足から日本に分布する MAH の進化的位置付けや遺伝的特徴は不明でした。

今回の研究では日本の患者、プタ、浴室から分離した計 12 株の MAH のゲノムを解読しました。この成果をもってヨーロッパ、北アメリカ、アジアから分離した株のゲノムデータが出そろったこととなります。そこで種全体のゲノムデータを用いて、MAH が結核菌と比べどの程度遺伝的に多様な種なのか、日本人に感染している系統はどれなのか、東アジア系統に特徴的な遺伝子はあるのか、という 3 点を検証しました。

## 2. 研究手法・成果

### (1) MAH は結核菌と比べどのくらい遺伝的に多様な種？

種が持つ遺伝子レパートリーの数を見ると、MAH は結核菌の 3 倍もの遺伝子レパートリーを持つことがわかりました (図 2)。また個体のゲノムを 1 つ解読するたびに新しく発見される遺伝子の数が結核菌より MAH の方が多いことから、MAH は種外から積極的に新しい遺伝子を取り込んでいる種であると推定できました。

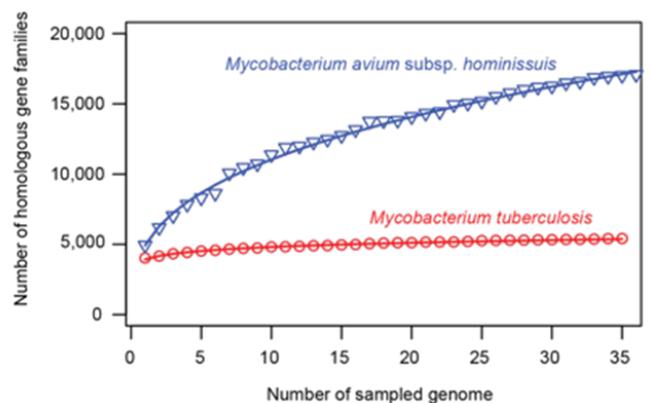


図 2. 種が持つ遺伝子ファミリーの数の推定。赤は結核菌。

### (2) 日本人に感染している系統は？

世界に分布する MAH 集団の中における日本のヒト分離株の進化的な位置付けを明確にするため、コアゲノム<sup>2</sup>の SNP<sup>3</sup>情報に基づいて MAH の系統を見直しました。本研究では 36 株のコアゲノム上の 62,210 の多型サイトの情報と集団遺伝学の解析手法を用いて、過去に組み換えによって親株から一度に継承された染色体断片の網羅的検出を行いました。そして株ごとが進化的にどの程度離れているか数値化し、階層的クラスタリング<sup>4</sup>を通して各クラスターを MAH の系統と定義しました (図 3)。

この解析の結果、(1) MAH が有性生殖の際に比較的長い染色体断片を交換する細菌種であること、(2) 大きく分けて世界に 5 系統が分布していること、(3) 日本のヒト分離株が東アジアに分布する 2 系統 (MahEastAsia1, MahEastAsia2) のどちらかに属すること、(4) 東アジアに分布する 2 系統間で組み換えがよく起きていることなどがわかりました。

<sup>2</sup> 集団を構成するすべての個体のゲノムに保存されているゲノム領域

<sup>3</sup> 1 塩基多型。一般に 1%以上の頻度で集団内に存在しているものを指す。

<sup>4</sup> もっとも似ているペアを順次まとめ、樹形図としてデータ間の類似性を表現したもの。

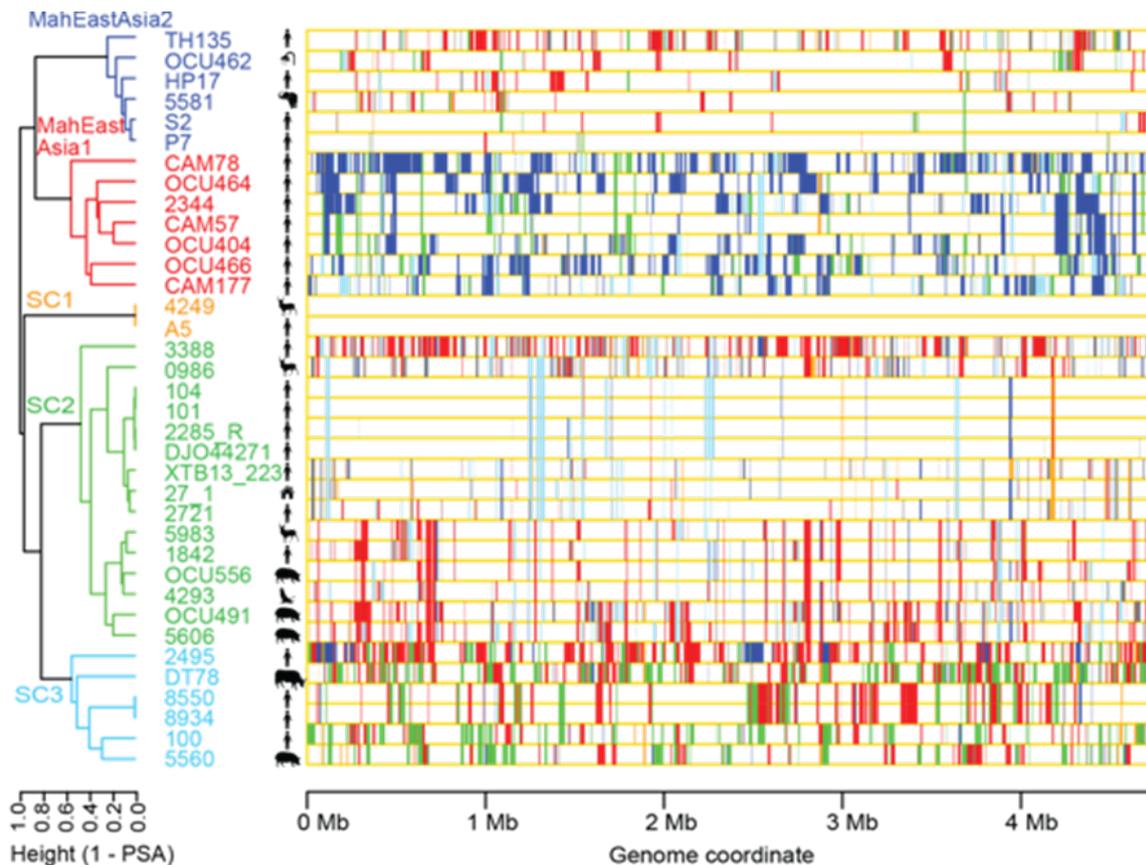


図.3. 組み換えの検出と MAH 系統。(左) 系統を示すクラスタリング。日本人分離株を多く含む 2 系統を MahEastAsia1(赤), MahEastAsia2(青)と命名。異系統は異なる色で示した。各株の分離源はシルエットによって示している。(右) 系統間組み換えの可視化。5つの系統に分岐した後に、各株に組み換えによってもたらされた染色体断片を示している。断片の色は染色体断片の提供者となった系統を意味する。

### (3) 東アジア系統に特異的な遺伝子はある？

東アジア系統以外の系統も日本には分布していますが、日本の患者から単離される株の系統が東アジア系統であることが多いため、その 2 系統が日本人への感染または日本の環境への適応に必要な遺伝子を保有していると推察されます。遺伝子の候補を探すため、上記の方法で定義された東アジア 2 系統だけによく見つかる遺伝子を統計学的手法でスクリーニングしました。その結果、糖の 1 つであるトレハロースの合成に関わる複数の遺伝子の配列が、東アジア系統と他系統とでは大きく異なっていることが判明しました。また東アジア系統特有のこの遺伝子領域は組み換えによって異種から獲得されたと推測されます。

以上の結果をまとめると、MAC は異種から“新しい遺伝子”を獲得し、組み換えによって種内に拡散することで地域適応を進めていることが初めて明らかになりました。

### 3. 波及効果、今後の予定

今後日本における環境分離株のゲノム情報を増やすことで、各ニッチ（人や浴室）への適応に関わる突然変異や対立遺伝子を同定することが可能になると考えられます。また全ゲノム解析から得られた知見を出発点として MAC の病原性の原理の解明や肺 MAC 症の治療及び予防法の開発が進むと期待されます。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は文部科学省科学研究費補助金(15K08793、15K18665、16H05830、16H0550、15K15675)、AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の支援を受けました。

##### <論文タイトルと著者>

タイトル : Population structure and local adaptation of MAC lung disease agent *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*

著者 : Hirokazu Yano, Tomotada Iwamoto, Yukiko Nishiuchi, Chie Nakajima, Daria A. Starkova, Igor Mokrousov, Olga Narvskaya, Shiomi Yoshida, Kentaro Arikawa, Noriko Nakanishi, Ken Osaki, Ichiro Nakagawa, Manabu Ato, Yasuhiko Suzuki, and Fumito Maruyama

掲載誌 : *Genome Biology and Evolution*