

深津 武馬 *Fukatsu Takema*

産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 首席研究員
2019年よりERATO研究総括

特集

OVERVIEW

昆虫-大腸菌実験共生進化系を確立 生命現象と進化の謎の解明目指す

生物の共生関係は、宿主の生存や進化に関わる重要な機能を担っており、その解明は医療や健康をはじめとする幅広い分野への貢献が期待されている。産業技術総合研究所生物プロセス研究部門の深津武馬首席研究員は、独自に開発したカメムシと大腸菌による「昆虫-大腸菌実験共生進化系」を駆使して、共生進化機構の総合的かつ多角的な理解、さらには昆虫から哺乳類に至る腸内共生機構の多様性および共通性の解明を目指している。

共生の起源と進化の謎 PCR技術の利用で研究加速

「共生」は今では広く使われる言葉であるが、もともとは19世紀後半に、地衣類が藻類と菌類の複合体であることが明らかになった際、その関係を記述するために用いられたのが初出である。生物学においては一般に「異種の生物が同じ場所で相互に作用し合う状態で生きていること」と定義される。共生関係は、生物の生存だけでなく、進化にも重要な役割を担っていると考えられるが、その成立過程や起源についてはほとんど解明されていないのが現状だ。

その難題に学生時代から取り組んできたのが、産業技術総合研究所生物プロセス研究部門の深津武馬首席研究員だ。子どもの頃から昆虫が大好きだったという深津さんは、ずっと「生物学者になりたい」との思いがあったという。昆虫を見つめ続けるうちに、形態や行動だけでなく、メカニズムや進化にも興味を抱くようになった。「自然界には極めて多様な生物がいて、さまざまな関係の下で生きている。そうした生き物のリアルな姿を捉えたいと思っていました」

と語る。

東京大学の大学院時代、深津さんが師事したのが、アブラムシの細胞内共生細菌を研究していた故・石川統教授である。「昆虫を扱う研究をしたい」との思いで石川研究室を志望したが、やがて共生細菌研究の面白さに強く惹かれるようになったという。「細胞内や腸内に微生物を内包し、それらと一体化することで実は生物の性質や表現型が決まっている。そういう予備知識や発想がないと気づきようもない、目では見えないところに生物の本質がある。そう認識した時の衝撃は大きなもので、私の研究者としての方向性を決める出来事でした」と振り返る。

今でこそ、共生細菌は哺乳類や昆虫、植物といったあらゆる生物に存在することが知られている。しかし、深津さんが大学院に進学した1980年代は、生物の発生や形態形成、分子機構などの解明が大きく展開していた一方で、共生細菌はその存在すら一般には認識されておらず、研究もほとんど進んでいなかった。例えば、ある虫の体内に共生細菌を顕微鏡で見つけても、ほとんどの共生細菌は単離培養が不可能であるため、どのような

体内に普遍的に存在する難培養性微生物、そして共生細菌の存在や機能の検出法として、生物学や医学など幅広い研究分野に大きなパラダイムシフトをもたらした。PCRは83年の発明以降、徐々に普及し、90年代からは分子生物学から微生物学、そしてゲノム生物学にわたる広範な分野における研究を急速に推し進めた。それらの技術革新に後押しされて、深津さんの共生細菌の研究も加速していった。

大腸菌とカメムシで進化再現 新アプローチに大きな反響

深津さんは共生がきっかけとなる進化「共生進化」に着目した。進化のもととなるのは遺伝子に生じる突然変異だ。有性生殖により、突然変異の多様な組み合わせが生み出され、適応進化を促進する側面がある。有性生殖は、基本的に同種の雌雄間でのみ可能だが、共生や遺伝子水平転移では、新規な遺伝子がしばしば種の壁を超えて大規模に獲得され、適応進化が飛躍的に促進される。「共生進化の過程と仕組みを実証的に解明できれば、共生機構のみならず、ダイナミックな生物進化の普遍的な側面の理解につながる可能性があります」と深津さんは語る。

共生進化の過程と仕組みを実証的に解明するには、従来行われていたように、自然界に既存の共生関係だけを研究してもらちが明かない。実験室において共生関係を目の前で進化させ、一部始終を全て観察・記載し、その過程と機構を徹底的に研究するのが理想だ。この夢物語と思えるほど困難な手法を、大腸菌というよりすぐりのモデル微生物とチャバネアオカメムシという昆虫を用いて、世界で初めて実現したのが深津さんだ。

大腸菌は、遺伝子操作技術やゲノム情報など膨大な知見の蓄積があるモデル微生物である。一方、カメムシ

図1 チャバネアオカメムシの共生細菌を大腸菌に置換した実験

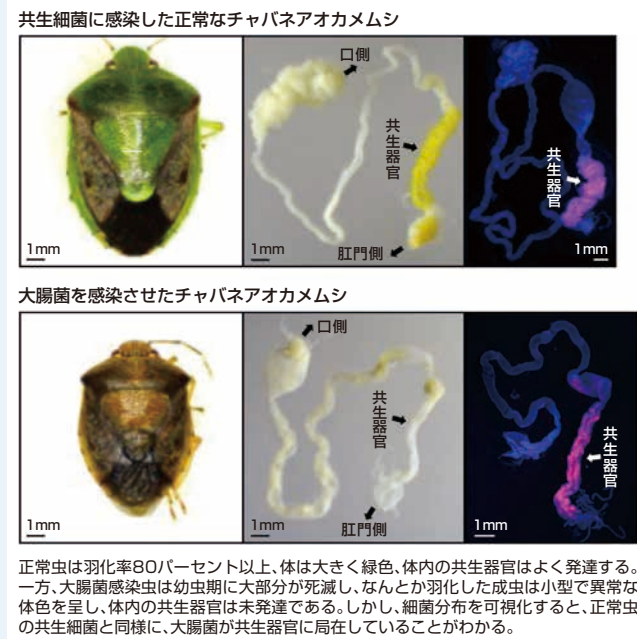
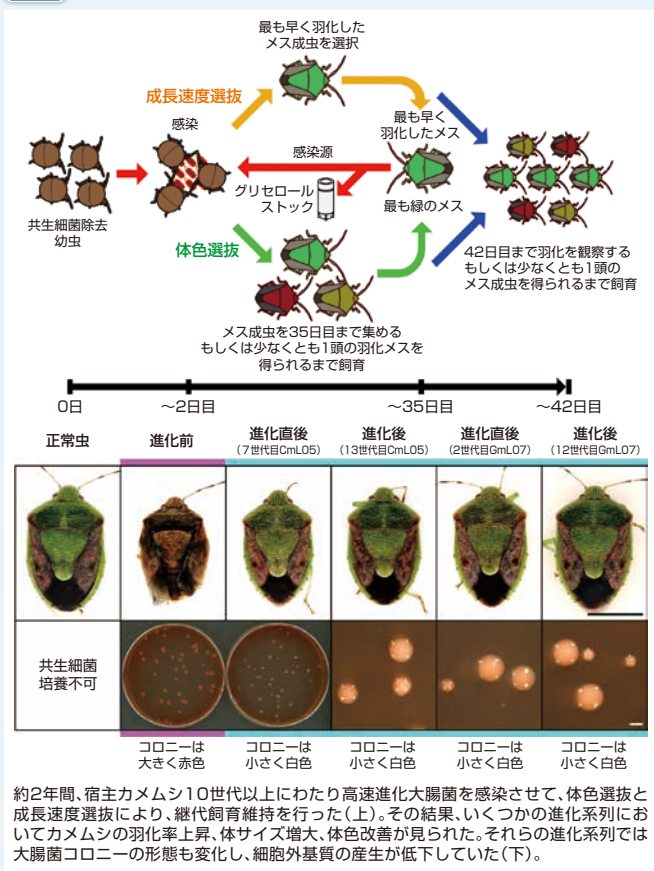


図2 チャバネアオカメムシと大腸菌の共生進化実験



を選んだきっかけを次のように語る。「チャバネアオカメムシの生存には特定の腸内共生細菌が必要不可欠なのですが、日本本土と琉球列島のカメムシではこの共生細菌が異なりました。しかも琉球では低頻度ながら、土壌由来の細菌が共生細菌としてカメムシの生存を支えていることを発見したのです」。つまり、カメムシ本来の共生細菌がその土地の土壌中の細菌と置き換わり、現在進行形で共生進化が進んでいる状況を見いだしたのだ。

チャバネアオカメムシの母虫は産卵時に卵の表面に共生細菌を塗布し、ふ化した幼虫はそれを経口摂取して成長し、同様に次世代へ共生細菌を伝えていく。このプロセスに注目した深津さんは、卵の表面を殺菌して、ふ化した幼虫に大腸菌入りのお水を吸わせてみた。すると、ごく少数はなんとか成虫になり、体は小さく体色も異常だが、その一部は交尾と産卵を経て大腸菌を次世代へ伝達し

た。すなわち、本来哺乳類の腸内に生息していたはずの大腸菌が、カメムシに感染でき、しかも不完全ではあるが、生存を支える能力を持つことが確認されたのである(図1)。

図3 プロジェクトの組織と概要



ムシの生存を支える能力を示す大腸菌が次々と進化し、その原因が特定の遺伝子制御系の機能を喪失させるの単一突然変異であることを明らかにした(図2)。実験室で大腸菌を共生細菌に進化させ、分子機構を解明したこの研究は、実験進化学の分野に「昆虫-大腸菌実験共生進化系」という画期的なアプローチを打ち立て、国際的に大きな反響を呼んだ。

副総括を設置した研究体制
交流やアウトリーチも推進

深津さんはJSTのERATOにおいて、人工的に創出した実験共生進化系を駆使することにより、共生進化の過程と機構の解明を目指す「深津共生進化機構プロジェクト」を立ち上げた。このプロジェクトの組織上の特徴は、2名の「副研究総括(副総括)」の設置だ。無菌マウスと大腸菌の実験共生進化に実績のある慶應義塾大学の福田真嗣特任教授と、全自動微生物培養システムを駆使した大規模進化実験を推進する理化学研究所の古澤力チームリーダーの参画により、昆虫-大腸菌実験共生進化系と相補的・相乗的な研究展開を狙った体制である。

図4 マウス-カメムシチャトル共生進化実験



2名の副総括に加えて4名のグループリーダーを選任し、計6つの研究グループを組織して、昆虫-大腸菌実験進化共生系を用いた大規模進化実験、共生細菌の遺伝子操作、全ゲノムクローニングを可能にする新技術の開発などに取り組んでいる(図3)。共生研究分野に飛躍的な進展をもたらすことが目標だ。「大腸菌のカメムシ共生細菌化に成功したことで、脊椎動物と無脊椎動物の腸内共生機構を実証的に比較解析する道が開けました。多様な生物に普遍的な腸内共生機構を解明できれば、医療や創薬、微生物利用など、幅広い分野へ応用できる可能性があります」。

深津プロジェクトの大きな特徴として、プロジェクト内外における活発な交流と情報発信がある。プロジェクトを構成する研究グループは、つくば、東京、大阪、京都、山形など日本各地に所在するが、深津さんはコロナ禍の困難の中でオンライン会議やセミナーを駆使して、プロジェクト全体会議やグループミー

ティング、サイトビジットなどを頻繁に実施し、プロジェクトの有機的な協力関係の維持・推進に尽力した。

国際的な情報収集と発信を行うERATO国際セミナー、国内の情報収集や人脈構築を企図したERATO先端セミナーの定期的な実施により、プロジェクトの活動は国内外で広く知られるようになった。さらに、全国の高校生を対象とした40回を超えるオンライン講義の実施、YouTubeチャンネル「深津共生進化機構プロジェクト」の開設などアウトリーチ活動の積極的な展開は特筆すべきであり、これらの一連の活動により深津さんは2023年度の日本動物学会動物学教育賞と日本進化学会教育啓発賞を受賞した。

深津さんはこれらの活動の意義について、情報共有とプロジェクト内外における「共創」を挙げる。チーム内で成果や進捗を把握することはもちろん、日本中の研究者が集まって交流し、討議することで、研究はより深まり、多様化し、さらに興味深い方

向に展開していく。「ERATOのメンバーだけでなく、その他の研究者の皆さん、さらには一般社会の方々にも興味を持って楽しんでもらう仕組みを作ることも、研究総括の責任であると思っています」と思いを語る。

各グループでユニークな研究多彩な対象・手法で成果創出

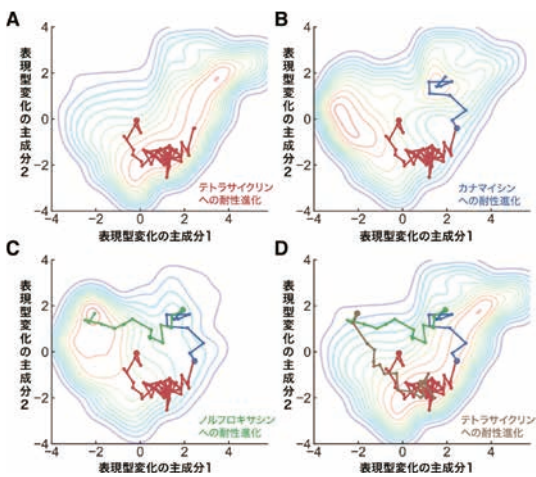
深津プロジェクトの研究は内容が幅広く、かつユニークだ。哺乳類の腸内共生細菌が専門の福田副総括のグループでは、カメムシとマウスの腸内共生機構の比較について研究を進めている。表面殺菌した卵からふ化したカメムシ無菌幼虫にマウスのふん便の懸濁液を投与すると、一部の幼虫が共生能力を持つ腸内細菌を獲得して成虫まで発育した。カメムシの共生細菌に進化する能力を持つ「潜在的共生細菌」が、マウスの腸内に常在することが判明したのである。

現在は、人や多種多様な動物のふん便の懸濁液をカメムシ無菌幼虫に接種することにより、潜在的共生細菌の多様性と特異性の広範な探索が進められている。さらに、高速進化大腸菌をマウスとカメムシに交互に感染させて維持することにより、哺乳類と昆虫の双方で共生能力を有する大腸菌を進化させようという「マウス-カメムシチャトル共生進化実験」が進行中である(図4)。

図5 大規模進化実験データに基づく薬剤耐性進化の予測と制御



進化実験ロボットを用いた実験の自動化により、大腸菌の薬剤耐性進化に関わる表現型の変化を測定した(左)。測定結果に基づく進化制御手法のシミュレーションでは、3種類の薬剤を順番に添加することでA→B→C→Dのサイクルを描くように大腸菌の表現型進化を制御できることが示唆された(右)。

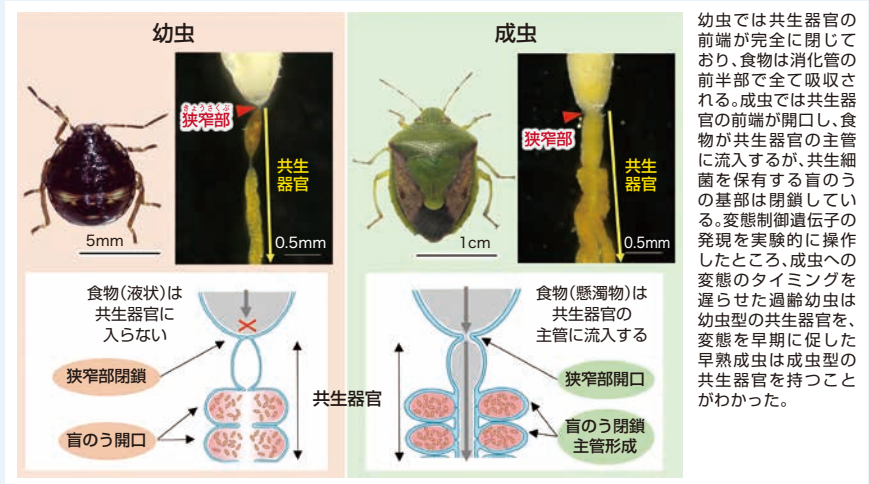


古澤副総括のグループは、ラボオートメーションを応用した微生物培養ロボットを用いて、進化実験の高度なハイスループット化を実現し、数万の大腸菌進化実験系列を同時に実施できるシステムを開発した。このシステムを駆使することで、大腸菌の薬剤耐性進化に関わる表現型変化と薬剤への適応度変化データを大規模に取得し、抗生物質への耐性を持つ病原菌である「多剤耐性菌」の進化予測・制御手法の開発に取り組んでいる(図5)。この技術を応用することで、共生進化の予測や制御が可能になる道筋も見えてきた。

こういった研究の幅広い展開がERATOプロジェクトの肝だと深津さんは語る。「異分野のエキスパートが集まり、交流し、刺激しあい、グループ内外の研究が有機的につながることで、独創的でユニークな研究成果が次々に生まれているんです」と笑顔で語る。深津さん自身もまた、研究をさらに深化させている。カメムシが幼虫から成虫に「変態」する過程において、腸内共生細菌の機能をいかにコントロールするのかを解明した研究もその1つだ。

深津さんのグループは、共生細菌を保有するカメムシの共生器官が、幼虫と成虫で構造が異なることを発見して解析した結果、カメムシの変態を制御する遺伝子が共生器官の幼虫型から成虫型への変化に働くことを明らかにした。幼虫型の共生器官は共生細菌の維持に特化しているのに対し、成虫型の共生器官はそれに加えて食物の消化吸収を行うようになり、その内部の共生細菌も食物消化や卵殻合成に機能を転換させていた(図6)。「共生の理解のためには、微

図6 チャバネアオカメムシの「変態」における共生器官と共生細菌の機能の変化



幼虫では共生器官の前端が完全に閉じており、食物は消化管の前半部で全て吸収される。成虫では共生器官の前端が開閉し、食物が共生器官の主管に流入するが、共生細菌を保有する盲のうの基部は閉鎖している。変態制御遺伝子の発現を実験的に操作したところ、成虫への変態のタイミングを遅らせた過齢幼虫は幼虫型の共生器官を、変態を早期に促した早熟成虫は成虫型の共生器官を持つことがわかった。

生物の側だけでなく、このように宿主の側からのアプローチも必要不可欠です」と深津さんは指摘する。

実験での解明を自然界に還元 若手研究者や学生の成長期待

ERATOプロジェクトの最終年度に際して、深津さんは共生進化研究の今後の展開への手応えを実感し、研究を継続していくことの重要性を強調する。「このプロジェクトでは、昆虫-大腸菌実験共生進化系の確立をはじめ、さまざまな成果や知見を得ることができました。生存に必須な相利共生の進化の現場を目の当たりに観察できたというのは画期的なことで、夢が叶うというのはこういうことなのだ」と実感しました。今後は積み重ねた成果を次の研究へとつなぎ、さらに大きく発展させていくことを目指す。

将来的には、実験室における共生進化実験でわかってきた分子機構が、自然界で見られる共生関係をどこまで説明できるのかを探求してい

くことも重要だという。ラボでの実験で明らかにしたことを、自然界に見られる生物多様性にフィードバックしていくことで、よりリアルな生物の姿への理解に結びつけることを目指している。この姿勢は大学生時代から一貫して変わらず、深津さんの研究に対するモチベーションの源となるものだ。

また、プロジェクトに参画した若手研究者や大学院生たちの成長にも大きな期待を寄せている。「彼らが、今後の共生進化生物学を担う研究者として活躍してくれることと思いません。私たちの活動を一般社会にも広く発信することに労を惜しまないのは、私たち自身にとどまらず、彼らの取り組みが関心を持たれ、受け入れられ、評価されるような雰囲気醸成したいからです。このような中から、次代の研究者の卵がどんどん現れてくれたらうれしいですね」とほほ笑む。共生進化の研究の道は長く、先を見据えた深津さんの歩みはとどまることがない。

(TEXT: 横井まなみ, PHOTO: 石原秀樹)



YouTubeチャンネル
ERATO共生進化機構プロジェクト
<https://www.youtube.com/@erat symbiosis>



YouTubeヨビノリ学術対談
共生関係の進化を目前で起こすことに成功
<https://www.youtube.com/watch?v=xlrwOBQzF5M>

