

jh250016

大規模比較ゲノム解析による病原細菌の進化と病態発症機構の解明

山口雅也（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所）

概要

本研究では、肺炎球菌および化膿レンサ球菌を対象に、大規模比較ゲノム解析と感染モデル解析を組み合わせ、感染症重症化の要因解明を目指した。肺炎球菌 12,592 株のパンゲノム解析では、祖先状態推定を用いて侵襲性と関連する遺伝子群の獲得・喪失を推定する新規解析手法を構築した。さらに、細菌シングルセルゲノム解析により、宿主年齢や感染後時間に応じて肺炎球菌の自然変異プロファイルが変化することを明らかにした。加えて、感染部位のシングルセル RNA-seq 解析を進め、加齢に伴う免疫応答異常の理解に向けた基盤を得た。常在細菌叢解析では、タイ小児口腔検体および日本人糞便検体のショットガンメタゲノム解析から多数の高品質 MAG と新種候補を取得し、耐性遺伝子分布と微生物多様性を明らかにした。これらの成果は、病原細菌の病原性進化と耐性化機構の解明に資する。

1. 共同研究に関する情報

(1) 共同利用・共同研究を実施している拠点名

大阪大学 D3 センター

(2) 課題分野

大規模計算科学課題分野

(3) 参加研究者一覧と役割分担

山口雅也 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター・副センター長
研究総括・ゲノム解析の実施

大野誠之 大阪大学 大学院歯学研究科 微生物学講座・助教

ゲノム解析・細菌学的解析の実施

東孝太郎 大阪大学 歯学部附属病院 咀嚼補綴科・助教

検体の収集・ゲノム解析・細菌学的解析の

実施

小林桃子 大阪大学 大学院歯学研究科 微生物学講座・大学院生

ゲノム解析・細菌学的解析の実施

溝上 凜 大阪大学 大学院医学系研究科・大学院生（修士課程）

ゲノム解析・細菌学的解析の実施

濱田 真凜 大阪大学 医学部 保健学科・学部学生

ゲノム解析・細菌学的解析の実施

2. 研究の目的と意義

近年、薬剤耐性菌の増加が世界的な問題となっている（Antimicrobial Resistance Collaborators. *Lancet*, 2022）。肺炎球菌は耐性化が強く懸念されている菌の一つであり、世界の下気道感染症による死亡の約半数（120 万

人弱)の原因である(GBD 2016 L. R. I. Collaborators. *Lancet Infect. Dis.* 2018)。また、肺炎球菌と同じレンサ球菌に属する、化膿レンサ球菌による劇症型感染症も大きな問題となっている。肺炎球菌と化膿レンサ球菌は、致命的な感染症を引き起こす一方で、健康人からも分離されることも報告されている。しかし、そのような無症候的に定着している菌株と重篤な疾患を引き起こす菌株の間に、どのような違いがあるのかという点は明らかになっていない。

本計画は、2022 年度の萌芽型共同研究(EX22701)、2023, 2024 年度の公募型共同研究(jh230035, jh240003)からの継続課題である。これまでに肺炎球菌と化膿レンサ球菌について、細菌ゲノム情報と臨床症状メタデータを用いたゲノムワイド関連解析(GWAS)を実施し、病態と相関する細菌側因子を検出した。さらに一部の分子について、分子生物学的解析にて病原性に寄与することを示した。また、肺炎球菌感染時のマウス肺の免疫応答解析や、口腔細菌叢のメタゲノム解析系の構築を行った。

今年度は次の二点の解明を試みる。一点目は、レンサ球菌感染症の重症化を引き起こす要因の解明である。GWASに加えて、マウス感染モデルを用いて、免疫応答の変化や微生物叢の影響、ならびに一菌体ごとのゲノム変異などを検討する。

二点目は、常在細菌叢の菌叢構造と網羅的な遺伝情報の解明を継続して行う。肺炎球菌は外部遺伝子を取り込みやすい性質を持ち、特に類縁の常在細菌を外部遺伝子リザーバーとして用いて、選択圧に応じて薬剤耐性遺伝子を得ることが報告されている。すなわち、常在細菌叢に薬剤耐性遺伝子が含まれている場合、肺炎球菌がそれらの遺伝資源を利用し耐性化する可能性がある。さらに現在解析中の口腔細菌叢に加えて、腸内細菌叢の解析を行う。研究代表者が所属する医薬基盤・健康・

栄養研究所では、5,000 検体以上の細菌叢シーケンスデータを収集している。メタゲノムデータから個別の細菌ゲノムを構築するメタゲノム・アセンブリゲノム(MAG)を構築し、薬剤耐性遺伝子の分布検索を行う。

3. 当拠点の公募型共同研究として実施した意義

本研究課題は、バイオインフォマティクス研究者と、細菌学研究者、臨床家が共同して実施する多分野融合の研究計画である。マウス感染モデルを用いた実験は細菌学研究者が実施する。ヒト由来検体の収集については臨床医・臨床歯科医師と連携し、収集を行う。また、細菌ゲノムおよびメタゲノムの解読、宿主細胞のシングルセルRNA-seqなどの次世代シーケンス解析は、大阪大学微生物学研究所ゲノム解析室の支援を受けて実施し、情報解析はバイオインフォマティクス研究者が行う。

ヒトでは主に抽出された約 100 万塩基対の SNP を用いて、GWAS が行われている。一方で、細菌ゲノムは比較的小さいため、レンサ球菌の全ゲノムである約 200 万塩基対について、遺伝子単位、SNP 単位、k-mer 単位による病態との相関を計算できる。結果として、同規模のヒトでの一般的な解析よりも、多くの計算資源が必要となる場合が多い。数千株以上のレベルでの解析を行うには、十分なストレージ容量と解析資源が必要である。また、昨年度よりひきつづき実施するメタゲノム解析においては、一検体に複数種の細菌のゲノムが混じり合った状態の配列データから、種ごとのゲノムの構築を行うため、強力な計算資源を必要とする。すなわち、個人用 PC では非現実的な計算資源が必要となっている。

本研究で実施する同一菌株の一菌体ごとの遺伝的多様性については世界でも報告がない。同一菌株の細菌集団は完全なクローンの集合体であるという現在の認識を変化させるものであるとともに、病原体の変異機構を解明す

る基盤となりうる。

本計画は確立されたプログラムを用いて解析を行う計画であるが、解析対象としている事象は新規のものであり、感染症の重症化や薬剤耐性化の新たな機構を明らかにしうるものである。

4. 前年度までに得られた研究成果の概要

1. 肺炎重症化を引き起こす宿主要因の解明

A. 肺炎球菌感染後の肺微生物叢構造の評価

若齢マウスに加えて、ヒトでは 60 歳前後に相当する約 1 歳半の高週齢マウスを用いて、肺炎球菌経鼻感染後のマウス肺の病理組織像を比較するとともに、16S rRNA と ITS 遺伝子により、Qiime2 を用いた細菌叢構造ならびに真菌叢構造の解析を行った。その結果、肺炎球菌が属する *Streptococcus* 属に対し、*Lactobacillus* 属が相対頻度について負の相関を示した。また、加齢による常在微生物叢構造に大きな差は認められなかった。

B. 細菌シングルセルゲノム解析による生体内における競合と水平伝播の解明

経鼻感染後の肺胞洗浄液を分離し、細菌シングルセル解析によって菌体ごとのゲノム配列の解読を行った。情報解析には Broad Institute の "GATK for Microbes" を応用した解析系を用いた。その結果、一菌体ごとに異なる点変異が生じていることが示された。

C. 感染によって誘導される免疫細胞の集団構造の特徴と役割の解析

若齢群（約 2 ヶ月齢）、中年群（約 12 ヶ月齢）、高齢群（約 18 ヶ月齢）、後期高齢群（約 24 ヶ月齢）のマウスに対して、肺炎球菌 TIGR4 株を用いた経鼻感染を行った。その結果、中年群マウスは若齢群と同等の生存率を示したが、高齢群と後期高齢

群は有意に生存率が低下し、マウスの加齢が肺炎球菌感染症のリスクファクターとなることが示された。次に若齢群と高齢群のマウスについて、感染 24 時間後の鼻腔洗浄液、肺胞洗浄液および血液中の菌数を比較したところ、高齢群の肺胞洗浄液中の菌数が有意に高いことが示された。肺胞洗浄液の細菌シングルセル解析を行ったところ、検出された肺炎球菌は遺伝的に均一な集団ではなく、菌体により異なる変異が生じていた。また、感染後の肺組織について病理組織学的評価を行ったところ、高齢群における好中球エラスターゼ陽性細胞の割合が有意に高いことが示された。さらに高齢群の肺胞洗浄液では、慢性的に IL-1 α や IL-22 などが高発現している一方で、若齢群では感染時に MMP-8 が高発現することが示された。腹腔好中球を分離して殺菌試験を行ったところ、高齢由来群と混和した肺炎球菌の生存率が有意に高いことが示された。

以上の結果から、加齢により肺炎球菌感染時の好中球の表現型が変わるとともに殺菌能が低下し、病態の重症化が引き起こされる可能性が示された。

2. 口腔常在細菌叢の菌叢構造と網羅的な遺伝情報の解明

薬剤耐性菌の感染拡大は世界的な問題となっている。本研究では、日本と交流が深く、かつ抗菌薬の消費量が多い国の一つであるタイに着目した。タイの口腔常在細菌叢の細菌は、交流の深さから日本に入ってくる可能性が高いものであり、タイにおける薬剤耐性遺伝子の分布状況の把握は日本の薬剤耐性菌のコントロールに必要な情報であると言える。健常な小児の常在口腔細菌叢について、細菌叢構造と薬剤耐性遺伝子の分布をショットガンメタゲノム解析により明らかにすることとした。

タイの全身状態が健常な3~4歳の小児95人から唾液および歯面プラークを採取し、ショートリードシーケンサーによるショットガンメタゲノム解析を行った。得られたリード配列情報からメタゲノムアセンブリツールを用いて contig を作成し、binning によって Metagenome assembled genome (MAG) を構築した。ゲノム品質評価ツール checkM2 によって、MAG の完全性が 50%以上、かつコンタミネーション率が 5%以下のものを中から高品質と定義した。その結果、唾液とプラークから、中程度以上の品質である MAG がそれぞれ 862 個および 1,188 個得られた。各 MAG について微生物ゲノムデータベース GTDB-tk を用いて種の決定を行ったところ、唾液とプラークでは共通して Actinomycetota 門、Bacteroidota 門の存在率が高く、全体の 45%を占めていた。次に、薬剤耐性遺伝子データベースを用いて耐性遺伝子の分布検索したところ、すべての小児の口腔から何らかの薬剤耐性遺伝子が検出された。特に、 β -ラクタマーゼをコードする *cfxA* とアミノグリコシドホスホターゼをコードする *aph(3')-IIIa* は約 9 割の検体から検出された。

本研究から、タイの健常な小児の唾液およびプラークには多様な薬剤耐性遺伝子が広く分布していることが示唆された。

また、複数のメタゲノム解析手法にて唾液中の細菌種を同定するとともに、遺伝子の分布を調べることにした。

同一個人から採取した唾液検体を、微生物を不活性化させる OMNIgene 保存液または培養可能なグリセロールストックにて保存した。保存した二種類の検体について、16S rRNA 解析、メタゲノムショットガン解析、細菌シングルセル解析を行った。16S rRNA 解析の結果、両検体で微生物叢構造は類似し、レンサ球菌属が優勢であった。また、

メタゲノムショットガン解析では、検体中の DNA の約 80%が非細菌由来であったのに対し、シングルセル解析では、ゲノムあたりの平均汚染率が 10.4%であった。また、シングルセル解析により、不活化サンプルでは 48 ウェル中 43 ウェル、培養可能サンプルでは 48 ウェル中 45 ウェルのゲノム配列が得られた。薬剤耐性遺伝子に関して、88 ゲノム中 4 ゲノムが β -ラクタマーゼをコードする *cfxA* を、4 ゲノムがエリスロマイシン耐性遺伝子を保有していた。テトラサイクリン耐性遺伝子は 9 ゲノムで検出された。メタゲノムショットガン解析においては、*cfxA*、*ermF*、*ermX* の完全な配列が得られたが、*tetQ* など他の耐性遺伝子は断片として検出された。さらに、既知の病原因子を検索したところ、肺炎球菌由来の病原因子がもっとも多く、13 遺伝子が検出された。さらに、Average nucleotide identity 分析より、5 ゲノムについて新種である可能性が示された。

本研究により、口腔細菌叢における種や遺伝子の分布について、シングルセル解析を併用することで高解像度の結果が得られることが示唆された。

5. 今年度の研究成果の詳細

1. レンサ球菌感染症の重症化を引き起こす要因の解明

A. 細菌パンゲノム解析と GWAS

収集した細菌株が現に保有する遺伝子は観察可能であるが、進化の過程で喪失した因子は観測することはできない。本研究では、共通祖先の遺伝子の保有状態を推定することで喪失した肺炎球菌の因子を探索し、致死的な侵襲性感染症の病態との関連を解析した。

1916 年から 2018 年にかけて全世界で分離された 12,592 株の肺炎球菌の全ゲノム情報を収集し、プログラム Roary を用いてパンゲノムから 42,473 遺伝子を検出した。また、集団が

共通して保有するコア遺伝子を特定し、その配列から最尤法により系統樹を作製した。続いて、分離年代の情報に基づき R パッケージ **BactDating** を用いて系統樹の再構築をおこなったのち、侵襲性と非侵襲性由来株とを分ける病原性関連分岐を統計学的に決定し、25 分岐を同定した。全ての分岐における各遺伝子の保有確率をプログラム **PastML** により算出し、病原性関連分岐から子分岐に至る過程で保有確率が低下する遺伝子を同定した。

侵襲性由来株の割合がそれぞれ 66%と 18%の系統を分ける病原性関連分岐において、侵襲性率 66%の高病原性系統は転写制御因子および 3 つの ABC トランスポーターをコードする遺伝子群を喪失していた。一方、別の病原性関連分岐では侵襲性率 4%の低病原性系統に分かれる過程でトランスポザーゼとチロシンキナーゼをコードする遺伝子を喪失していることが予測された。

祖先推定の手法を利用し、進化の過程で獲得または喪失した遺伝子を特定し、侵襲性肺炎球菌感染症の病態との関連を解析する新規手法を開発した。特定された遺伝子群は感染局所における適応変化に寄与する可能性が考えられる。

また、昨年度報告した化膿レンサ球菌 *emm89* 株の pan-GWAS 解析の成果については、*eLife* 誌の Version of Record として受理された。*eLife* 誌より、本研究について「過去 10 年で優勢となった *emm89* に対する重要かつ時宜を得た解析」であり、「理論的にも実践的にも意義が大きい」と評価された。また、Significance of the findings が「important」、Strength of evidence が「compelling」と評価された。

B. 細菌シングルセルゲノム解析による生体内における競合と水平伝播の解明

細菌は、感染過程で変化する宿主環境にお

いて、進化的選択圧によって自発的な突然変異を起こすことが知られている。しかしながら、従来の研究ではバルクサンプル中の細菌集団全体における変異率を記述するにとどまり、1 細胞単位での変異のプロファイリングは行われてこなかった。そこで本研究では、乳児および高齢者における細菌性肺炎の主たる原因である肺炎球菌がマウス肺への感染中に生じる自然変異のプロファイルを、細菌向けシングルセルゲノムシーケンシングを用いて 1 細胞単位の解像度で明らかにすることとした。我々は、細菌シングルセルゲノム解析のためのワークフローを構築し、宿主年齢や時間などの因子が肺炎球菌の自然変異プロファイルに及ぼす違いを明らかにした。

若齢 (8 週齢) および老齢 (75 週齢) のマウスに対して、肺炎球菌 TIGR4 株を鼻腔内感染させた。感染 1 日後および 2 日後に気管支肺胞洗浄液を採取し、細菌のシングルセルゲノムの解読を行った。加えて、液体培地中で培養した細菌についてもシングルセルゲノム解析を実施した。配列はプログラム **bwa** を用いて TIGR4 ゲノム配列にマッピングされ、その後 **mutect2** を用いて変異を抽出した。系統樹は **Python** と **IQ-tree** を用いてゲノム変異から決定した。試験条件間で変異率が変動した遺伝子座の統計解析は、R を用いたカイ自乗検定により実施した。変異のアノテーションと機能予測には **AlphaFold3** と **Uniprot** を用いた。

各条件に対して 384 個の細菌細胞のゲノム配列を解読した。配列の少なくとも 70%が 5×以上のカバレッジを持つゲノムを選定した後、各条件から 199~361 個の細胞を解析した。感染 1 日後の若齢マウスおよび感染 2 日後の老齢マウス由来細菌の総変異率はそれぞれ 1.62E-04 で、他の条件 (1.77E-04~1.92E-04) より有意に低かった。変異の α 多様性は培地条件で最大で、感染 2 日後の老齢マウス由来で最小であった。続いて、座位ごとの変異率を

各条件間で比較したところ、23 箇所では有意な変異率の変動を認めた。うち 2 箇所は *cbpA* 遺伝子を含む細胞表層に存在する病原因子をコードする遺伝子に生じた変異であったほか、11 箇所は代謝関連遺伝子を含むその他の機能の遺伝子に生じていた。さらに残る 10 箇所は遺伝子間領域が変異していた。*cbpA* に生じた変異は V389A のアミノ酸置換を伴い、感染 1 日後の若齢マウス由来の菌の約 97% が変異していた一方で、同じ感染 2 日後の若齢マウス由来の菌の変異率は 61% にとどまったことから、この変異が宿主環境の変化への適応に重要である可能性が考えられた。

1 細胞単位のゲノム解析により、宿主年齢と感染後の経過時間は細菌ゲノムに対して異なる変異プロファイルをもたらすことが明らかとなった。

C. 感染によって誘導される免疫細胞の集団構造の特徴と役割の解析

若齢マウスと老齢マウスに対して細菌を感染させた後に、感染部位のシングルセル RNA-seq 解析を行った。網羅的な遺伝子発現情報を次元圧縮した後に、Leiden クラスタリングによって細胞を種類分けし、マウス細胞アトラスに基づき細胞種を決定した。また、関連遺伝子群の発現パターンを比較し、細胞群が果たす機能を予測した。これらの解析結果をまとめ、論文執筆中である。

2. 常在細菌叢の菌叢構造と網羅的な遺伝情報の解明

現在、薬剤耐性菌の増加が世界的な問題となっている。薬剤耐性遺伝子が常在微生物叢にどの程度存在しているかという情報は、耐性遺伝子の拡大を防ぐ上で重要である。本研究では、日本と交流が深く、かつ抗菌薬の消費量が多い国の一つであるタイに着目した。健康な小児の常在口腔細菌叢について、薬剤耐性遺伝子の分布をショットガンメタゲノム

解析により明らかにすることとした。

タイの全身状態が健康な 3~4 歳の小児 95 人から唾液および歯面プラークを採取し、ショートリードシーケンサーによるショットガンメタゲノム解析を行った。得られたリード配列情報からメタゲノムアセンブリツールを用いて contig を作成し、binning によって Metagenome assembled genome (MAG) を構築した。ゲノム品質評価ツール checkM2 によって、推定ゲノムの完全性が 50% 以上、かつコンタミネーション率が 5% 以下の MAG を中程度以上の品質とした。その結果、中程度以上の品質である MAG を、唾液とプラークからそれぞれ 862 個および 1,188 個得た。微生物ゲノムデータベース GTDB-tk による分類の結果、唾液とプラークでは共通して Actinomycetota 門、Bacteroidota 門の存在率が高く、全体の 45% を占めていた。次に、薬剤耐性遺伝子データベースを用いて耐性遺伝子の分布検索したところ、すべての小児の口腔から何らかの薬剤耐性遺伝子が検出された。特に、 β -ラクタマーゼをコードする *cfxA* とアミノグリコシドホスホターゼをコードする *aph(3')-IIIa* は約 9 割の小児から検出された。

本研究より、タイの健康な小児の唾液およびプラークには薬剤耐性遺伝子が広く分布していることが示唆された。

また、山口県周南市において収集されたヒト糞便サンプル 163 検体についてメタゲノムショットガンシーケンスを実施した。アセンブルは原則 SPAdes v.4.1.0 の --meta オプションにて行い、4 時間以内に計算が終了しない検体について MEGAHIT v.1.2.9 にてアセンブルを実行した。得られた contig に対し、MetaBAT1 および MetaBAT2 v.2.17、MaxBin2 v.2.2.7 を用いてビンニングを行い、DAS_Tool v.1.1.7 により統合し MAG 候補を作成した。MAG の品質評価は CheckM2 v.1.1.0 にて実施し、完全性 90% 以上かつ汚染率 5% 以下を高

品質、完全性 50%以上かつ汚染率 10%以下を中品質、それら以外を低品質に分類した。MAG の分類学的同定には GTDB-Tk v2.4.1 を用い、GTDB Release R226 を参照としてデフォルト設定で実行した。

以上の解析の結果、合計 4,669 個の MAG が得られ、そのうち CheckM2 による品質判定で高品質が 2,719、中品質が 1,415、低品質が 535 であった。GTDB-Tk による分類の結果、90 の MAG が新種候補と判定され、そのうち 67 が中品質以上だった。

ヒト糞便 163 検体のメタゲノム解析から、数千規模の高品質 MAG と多数の新種候補を得た。本研究で構築した MAG カタログは、ヒト腸内細菌叢における系統多様性および機能解析のための基盤リソースとなり、今後の腸内細菌叢研究や新規機能遺伝子・創薬標的の探索に有用であると考えられる。

6. 進捗状況の自己評価と今後の展望

【進捗の自己評価】

今年度の計画に対する進捗は、「総合的におおむね順調」と自己評価する。まず、「レンサ球菌感染症の重症化を引き起こす要因の解明」については、細菌パンゲノム解析では当初目標であった肺炎球菌 12,000 株規模を上回る 12,592 株の全ゲノム情報を収集し、42,473 遺伝子からなるパンゲノムを構築したうえで、祖先状態推定を取り入れた新たな解析手法により、侵襲性に関連する遺伝子群の獲得・喪失を推定できたことから、十分な進捗が認められたと評価できる。一方で、論文化は進行中であり、最終的な成果公表は次年度に持ち越された。

細菌シングルセルゲノム解析では、若齢・老齢マウス感染モデルおよび培地条件において、各条件 384 細胞規模のシングルセル解析を実施し、宿主年齢や感染後時間に応じて肺炎球菌の自然変異プロファイルが変化することを明らかにした。特に、病原因子 *cbpA* を

含む遺伝子座で条件依存的な変異頻度の変動を見いだした点は重要な進展である。その一方で、当初計画に含めていた新規挿入遺伝子や水平伝播の明確な決定にはまだ至っていない。

感染により誘導される免疫細胞集団の解析では、若齢・老齢マウス感染後の感染部位シングルセル RNA-seq 解析を実施し、クラスタリングと細胞種同定、関連遺伝子群の発現比較まで進み、論文執筆段階に到達した。加齢に伴う好中球機能低下や炎症応答異常を示すこれまでの病理学的・機能学的所見とも整合しており、重症化機構の理解に向けた重要な成果である。一方で、申請時に予定した骨髄側を含む免疫細胞分化過程の統合的解析はなお発展途上である。

「常在細菌叢の菌叢構造と網羅的な遺伝情報の解明」については、タイ小児 95 人の口腔検体から唾液 862 個、プラーク 1,188 個の中品質以上 MAG を得て、ほぼ全例で耐性遺伝子を検出したことに加え、周南市由来 163 検体の糞便メタゲノムから計 4,669 個の MAG を再構築し、そのうち高品質 2,719 個、中品質 1,415 個、さらに 90 個の新種候補を得た。これは当初計画に掲げたショットガンメタゲノム解析、MAG 構築、分類学的同定の面で十分な到達が得られたと評価できる。特に、解析パイプラインを実運用可能な形で整備し、多数検体を対象に高品質 MAG カタログを構築できたことは、今後の機能解析や耐性遺伝子リザーバー解析の基盤として大きな意義を有する。

【今後の展望】

今後は、今年度得られた大規模解析結果を、機序解明・論文化・資源化の 3 点へ発展させることが重要である。まず肺炎球菌の重症化関連解析では、祖先状態推定から抽出された候補遺伝子群について、論文化を完成させた。あわせて、細菌シングルセルゲノム解析

について、点変異の検出精度を高めることで、生体内における細菌進化の実像により深く迫る。

免疫応答解析では、感染部位シングルセル RNA-seq の結果を、病理組織像、サイトカインプロファイル、好中球殺菌能低下と統合して解釈することで、加齢に伴う重症化機構を細胞集団レベルで明確化することが次の課題である。さらに、感染局所のみならず骨髄を含めた解析へ展開し、免疫細胞分化の偏りや動員機構まで含めて整理することで、加齢宿主に特有の易感染性・重症化の包括的理解を目指す。

常在細菌叢解析については、MAG カタログの構築をさらに拡大する。構築した MAG カタログを基盤として、耐性遺伝子の宿主菌種、遺伝子周辺構造、生活習慣などのメタデータを含む比較解析を進めることで、常在細菌叢が耐性遺伝子リザーバーとして果たす役割をより精密に評価する。また、新種候補 MAG については系統学的・機能的特徴づけを進め、ヒト常在細菌叢の未解明な多様性を明らかにしたい。これらの成果は、レンサ球菌を含む病原細菌の耐性化や病原性進化を理解する基盤情報となり、感染症制御戦略の高度化につながることを期待される。

※7. 研究業績はウェブ入力です