

ERATO 深津共生進化機構プロジェクト中間評価概要書

【研究総括】深津 武馬（産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 首席研究員）

【副研究総括】

福田 真嗣（慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任教授）

古澤 力（理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

上田 昌宏（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）

川口 正代司（基礎生物学研究所共生システム研究部門 教授）

清水 金忠（森永乳業株式会社基礎研究所 所長）

深見 希代子（副委員長；東京薬科大学 名誉教授／東京薬科大学 生命科学部 客員教授）

福田 裕穂（委員長；京都先端科学大学バイオ環境学部 学部長・教授）

Thomas Bosch（Interdisciplinary Centre Kiel Life Science センター長）

【プロジェクトの概要】

本プロジェクトは、これまで未探索であった共生進化の過程や機能を明らかにするために、共生微生物の遺伝子操作や機能解析を行うにあたって課題となっていた、共生進化過程のゲノム縮小によってもたらされる難培養性を克服するとともに、共生進化の現場を人工的に創出し、その進化プロセスおよび機構を解明することを目指す。具体的には、研究総括が独自に確立した昆虫-大腸菌の人工共生系を用いた大規模な進化実験、および難培養性の共生細菌の遺伝子操作や全ゲノムクローニングを可能にする新規技術の開発を突破口として、共生進化の過程および機構を詳細に解析することで、共生進化への理解を飛躍的に進展させる。また、無菌マウス腸内に昆虫共生進化大腸菌を移植して、相互の進化実験系にも展開することで、無脊椎動物（昆虫）から脊椎動物（マウス、ヒト）に至る腸内共生機構の共通性を見だし、共生という生命現象に関する本質的な理解を提示する。

【研究プロジェクト（領域）の設定および運営に対して】

「共生進化」という生物学・生命科学において極めて重要な現象の解明を目指した挑戦的な研究プロジェクトであり、概念的にも技術的にもオリジナリティの高い研究構想である。研究総括らが開発した人工的な共生実験系を核に、カメムシを用いた大腸菌の進化実験に加えて、実験的な進化実験や微小流路を用いた共生環境の再現と生物物理学的解析、高等動物への展開など、独自の研究コンセプトと技術開発を協奏的に推進していると評価できる。本プロジェクトの構想実現のために 6 つの異なる研究グループを設置し、それぞれのテーマを追求しつつ、多様な視点で共同研究体制が構築できており、各グループ間の連携もよく、想定外の発見も生まれている。共生進化の研究者を核として、生物物理学、医科学、合成生物学の若手からシニア研究者まで結集しており、新たな視点を盛り込んだ挑戦的・創造的・融合的な領域の設定、および異分野研究者をとりまとめた研究総括のリーダーシップは高く評価できる。

【研究の達成状況および得られた研究成果】

本プロジェクト発足からこれまでに当初の目標を上回る成果をあげている。特に Nature Microbiology に発表した、昆虫-大腸菌人工共生系において大腸菌の単一突然変異により共生細菌へ進化させた成果は非常にユニークで画期的な成果である。また、代謝の変化が共生進化と強く関連していることや、共生進化大腸菌の原因候補遺伝子を同定したり、マウスとカメムシの両方に棲息する大腸菌を見だし

たりしている。さらに、共生細菌の全ゲノムクローニング法やゲノム縮小を誘導する技術の開発なども進んでおり、当初の計画どおり高いレベルで研究成果が得られており、論文や学会等で活発的に発表していると高く評価できる。

今後は、これらの成果を踏まえ、共生過程の分子機構・機序の解明や複数の共生進化大腸菌原因候補遺伝子の機能の探索に集中して取り組んでほしい。また、共生細菌の全ゲノムクローニング法やゲノム縮小を誘導する技術の開発なども進んでおり、さらなる共生進化の理解が深化し、科学技術の創成につながると期待できる。さらに、カメムシ-マウスのシャトル共生進化実験で選抜できた遺伝子変異候補の詳細を解析することで、脊椎動物と無脊椎動物の腸内共生機構の相違点と共通点の理解への展開が期待される。

【研究成果の科学技術、社会・経済への貢献】

大腸菌をカメムシの共生菌として進化させるという研究総括の独創的なアイデアのもとに、先導的・独創的な研究成果が得られており、開発した技術やアイデアは共生進化研究に新たなパラダイムシフトを提示するとともに、生物界における原理的な仕組みの解明につながることで、生命科学の広いコミュニティに対して影響を与える可能性が高い。また、世界中で研究されている他の共生研究と比較しても、本プロジェクトは独創性も高く、国際的なプレゼンスは今後さらに高まるであろう。昆虫-大腸菌人工共生系の開発は、生物学・生命科学においてまだ発展途上にあるが、生命現象を解明するための構成論的なアプローチの成功例としても波及効果が期待できる。

社会・経済の発展に直結する研究成果は限られるが、将来的に社会に大きく貢献する技術や知見を得られている。特に、カメムシ-マウスシャトル共生進化実験などから大腸菌のマウス・カメムシの腸内定着に特定の代謝産物が重要であるという知見は、マウスなどの高等動物へ展開することで、今後、プロバイオティクスへの応用やヒトの生活習慣病など様々な病気の解明や治療に役立つ可能性がある。また、培養できない共生細菌のゲノムを数種類、酵母細胞内でクローニングに成功したことや、ミニマルセルへの遺伝子導入による他種細菌の機能賦与を実現したことは、難培養性微生物の遺伝子機能解析に途をひらく画期的な研究成果であり、今後の共生エンジニアリングに繋がると考えられる。今後、新たに得られた知見やシーズに対する知的財産について関係機関と連携して活動していくことが望ましい。

【その他特記すべき事項】

プロジェクト全体会議での若手研究員、博士研究員、大学院生などの参加者全員の研究発表、国際セミナーへの参加奨励など、若手育成に努めている点は評価できる。コロナ禍ということもあり、今後、密度の濃い国際交流や国際的な発信を強化し、共生の分野だけでなく、さらに広い分野で認知度を上げてほしい。

毎月の ERATO 共生進化機構先端セミナー、YouTube チャンネル「ERATO 深津共生進化機構プロジェクト」、高校オンライン特別授業などを通して、一般社会、とりわけ次の世代を担う子どもたちへ、高いレベルの科学的な知見や成果をわかりやすく、面白く伝えており、活発な科学技術コミュニケーション活動を介した広範なアウトリーチ活動に取り組んでいる。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗にあり、戦略目標「ゲノムスケールの DNA 合成及びその機能発現技術の確立と物質生産や医療の技術シーズの創出」および「細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。

以上