NEWS RELEASE

２０２６年１１月１０日

世界初、ヒト腸内ビフィズス菌が周囲のＤＮＡを染色体に取り込み、新たな性質を獲得するしくみを発見

株式会社ヤクルト本社（社長　成田 裕）は、ヒトの腸内に生息するビフィズス菌を対象に、細菌から細菌へ遺伝情報※1が移る現象（遺伝子水平伝播）に着目し、菌株ごとの遺伝情報の違いがどのように生じるのかを調べました。その結果、世界で初めて、ヒト腸内ビフィズス菌が自然形質転換によって周囲のＤＮＡ※2を取り込み、染色体※3の広い範囲を組み換えてモザイク状のゲノム※4を形成し、取り込んだ遺伝情報に基づく性質を獲得することを実験的に明らかにしました。

本研究では、以下の４点が示されました。

１．性質の異なるビフィズス菌を一緒に培養することで、大規模なゲノムの組換えが起こることを確認

性質の異なるビフィズス菌株を一緒に培養したところ、一方の菌の染色体の最大２８．９％がもう一方の菌株に由来するＤＮＡに置き換わりました。その結果、異なる菌株の遺伝情報が組み合わさった「モザイク状」のゲノムが形成され、受け手となる菌は、取り込んだ遺伝情報に対応する新たな性質を獲得しました。

２．ゲノムの組換えが「自然形質転換」によって起こることを確認

この大規模な組換えは、菌が周囲のＤＮＡを自ら取り込んで、自身の染色体に組み込む「自然形質転換」という現象によって起こることを明らかにしました。

３．自然形質転換に不可欠な遺伝子群を特定し、そのしくみを説明するモデルを提示

ビフィズス菌に備わった自然形質転換を利用して目的の遺伝子を取り除く手法を新たに構築し、自然形質転換に不可欠な遺伝子群を特定しました。また、これら遺伝子の予測されるはたらきから、ビフィズス菌が周囲のＤＮＡを取り込むしくみを説明するモデルを提示しました。

４．複数のヒト腸内ビフィズス菌種で自然形質転換が起こることを確認

自然形質転換に不可欠な遺伝子群は多くのビフィズス菌種に共通して保存されており、実際にヒトの腸内に生息する複数のビフィズス菌種でも自然形質転換が起こることを確認しました。

これまでのゲノム解析から、ビフィズス菌の菌株間で遺伝情報が移動している可能性が示されていましたが、そのしくみは分かっていませんでした。

本研究成果は、自然形質転換がビフィズス菌に多様な性質をもたらし、食事などによって変化する腸内環境に適応するうえで重要な役割を果たす可能性を示しており、ビフィズス菌の進化と腸内環境への適応の理解を大きく前進させるものです。さらに、自然形質転換は、ビフィズス菌の遺伝子のはたらきや、有用な性質が生じるしくみを詳しく調べるための研究手法としても活用できます。

今後、これらの知見をビフィズス菌プロバイオティクスの特性や機能に関する研究開発に活用し、新たな健康価値の創出を通じて、人々の健康の維持・増進に貢献してまいります。

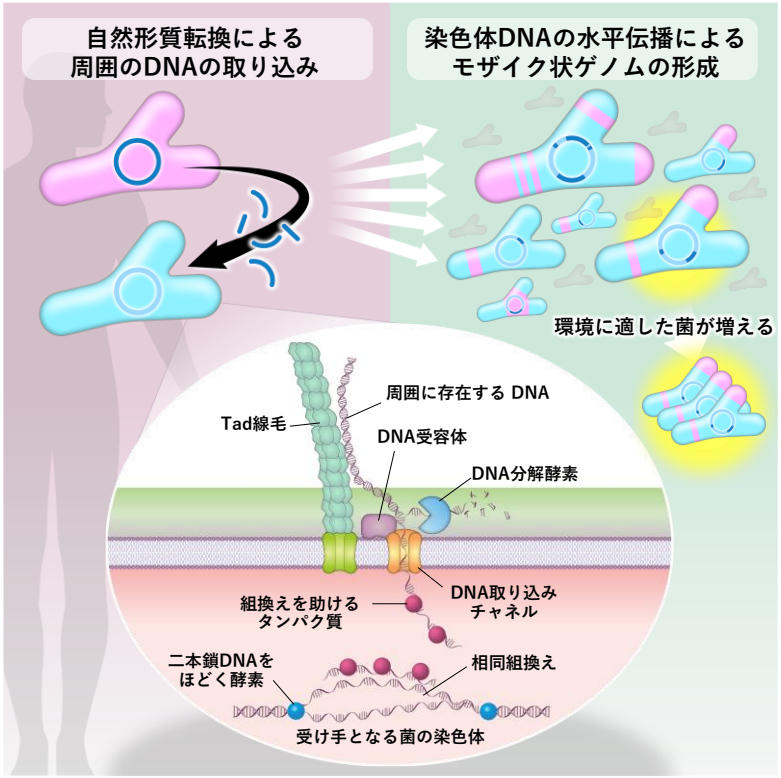
なお、本研究結果は、学術雑誌*The ISME Journal*（２０２６年８月８日付）の電子版に公開され、編集部が特に注目する論文として「Editor's Choice」に選出されました。また、本研究成果に関連する技術について、特許出願を行っています（特許出願番号：特願2023-058434）。

※１　生物の性質を決める情報。

※２　遺伝情報を記録している物質。

※３　細菌が生きるために必要となる主要な遺伝情報が記録されたＤＮＡのまとまり。

※４　生物が持つ遺伝情報の総体。生物の設計図全体にあたります。モザイク状とは、異なる菌株に由来する遺伝情報が組み合わさってできた状態を表します。



【本研究の要約図】

１．背景

ヒトの腸内には多種多様な細菌が生息し、腸内細菌叢を形成しています。ビフィズス菌は、ヒトの腸内に生息する代表的な細菌の一群です。同じ菌種のビフィズス菌であっても、腸内環境への適応に関わる性質は菌株ごとに異なります。このような菌株ごとの違いがどのように生じるのかを明らかにすることは、ビフィズス菌が腸内環境の変化に適応してきたしくみを理解するうえで重要です。

細菌が新たな性質を獲得するしくみの一つに「遺伝子水平伝播」があります。通常、遺伝情報は、細菌が分裂して増える際に次の世代へ受け継がれます。これに対し、遺伝子水平伝播は、細菌から別の細菌へ遺伝情報が移動する現象です。これまでのゲノム解析から、ビフィズス菌では染色体の遺伝情報が水平伝播によって菌株間を移動している可能性が示されていました。しかし、その移動がどのようなしくみで起こるのかは明らかになっていませんでした。

そこで本研究では、ヒトの腸内に生息するビフィズス菌を対象に、染色体の遺伝情報が菌株間を移動するしくみを実験的に明らかにするとともに、この現象がビフィズス菌の遺伝的な多様化に果たす役割を検討しました。

２．研究内容

（１）研究方法

① ヒトの腸内に生息するビフィズス菌の一種である *Bifidobacterium pseudocatenulatum*（ビフィドバクテリウム　シュードカテヌラータム）を対象に、糖の利用能力などの性質が異なる菌株を１６時間、混合培養しました。その後、元の菌株がそれぞれ持っていた性質を併せ持つ菌株を分離し、その染色体に別の菌株に由来する遺伝情報が組み込まれているかを調べました。

② 次に遺伝情報が移動するしくみを明らかにするため、生きた菌体、加熱により死滅させた菌体、または菌体から取り出したＤＮＡを用いて、そのＤＮＡが受け手の菌の染色体に組み込まれるかを検証しました。

③ 自然形質転換を利用して目的の遺伝子を欠失させる方法を構築し、自然形質転換に必要な遺伝子を探索しました。

④ 最後に、特定した遺伝子群がビフィズス菌の各菌種にどの程度保存されているかを調べ、他のヒト腸内ビフィズス菌種でも自然形質転換が起こるかを検証しました。

（２）研究結果

① 性質の異なるビフィズス菌を一緒に培養することで大規模なゲノムの組換えが起こることを確認

*B. pseudocatenulatum*のうち、糖の利用能力などの性質が異なる菌株を一緒に培養したところ、元の菌株がそれぞれ持っていた性質を併せ持つ菌株が得られました。その菌株のゲノムを解析した結果、一方の菌株の染色体に由来する複数の遺伝情報が、受け手となるもう一方の菌の染色体の複数箇所に組み込まれ、モザイク状のゲノムが形成されていました。組み込まれた遺伝情報は、１か所当たり最大約２５万塩基対におよび、受け手となる菌の染色体全体の最大２８．９％が置き換わっていました。これは細菌における遺伝情報の組換えとして極めて大規模なものです。

また、この遺伝情報の移動に伴い、受け手となる菌が、別の菌株に由来する性質を獲得することを確認しました。

② ゲノムの組換えが「自然形質転換」によって起こることを確認

染色体の遺伝情報が移動するしくみを調べたところ、生きた菌体だけでなく、加熱により死滅させた菌体や、菌体から取り出したＤＮＡを用いた場合にも、受け手となる菌の染色体に遺伝情報が組み込まれました。一方、菌体の周囲に存在するＤＮＡを分解する酵素を加えると、遺伝情報の移動は確認されなくなりました。これらの結果から、ビフィズス菌株間における遺伝情報の大規模な水平伝播は、受け手となる菌が周囲に存在するＤＮＡを取り込み、自身の染色体に組み込む「自然形質転換」によって起こることが明らかになりました。

③ 自然形質転換に不可欠な遺伝子群を特定し、そのしくみを説明するモデルを提示

自然形質転換を利用して目的の遺伝子を欠失させる方法を構築し、この現象に必要な遺伝子を調べました。その結果、菌体周囲のＤＮＡを捕らえて菌体内に取り込み、自身の染色体に組み込む各過程に関わる遺伝子群を特定しました。これらの遺伝子群を欠失させた菌株では、自然形質転換は確認されませんでした（図１）。これらの結果と各遺伝子の予測されるはたらきから、ビフィズス菌において自然形質転換が起こるしくみを説明するモデルを提示しました（図２）。

④ 複数のヒト腸内ビフィズス菌種で自然形質転換が起こることを確認

自然形質転換に必要な遺伝子群の分布を調べたところ、これらは多くのビフィズス菌種に保存されていました。また、*B. pseudocatenulatum* に加えて、ヒトの腸内に生息する *Bifidobacterium longum*（ビフィドバクテリウム　ロンガム）と *Bifidobacterium breve*（ビ

フィドバクテリウム　ブレーベ）でも、染色体の遺伝情報の移動によってモザイク状のゲノムを持つ菌株が生じることを確認しました。これらの結果から、自然形質転換は、ヒトの腸内に生息する主要なビフィズス菌種に広く備わっているしくみである可能性が示されました。

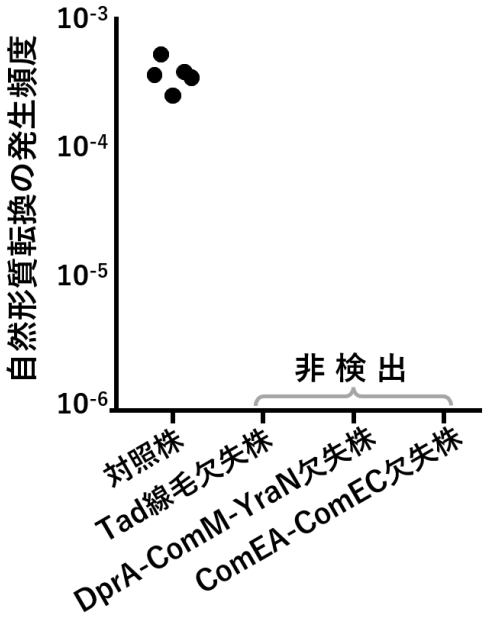
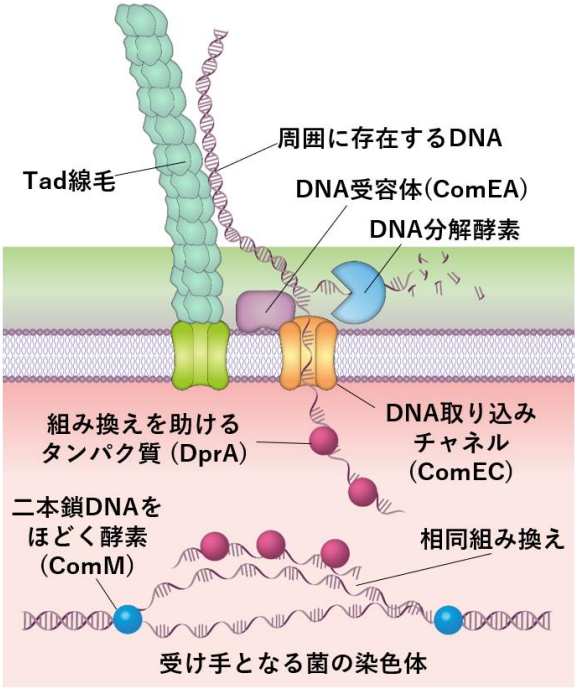


図１　自然形質転換に必要な遺伝子群の特定



菌体周囲の DNA は、Tad 線毛、ComEA および ComEC を介して細胞内に取り込まれ、DprA や ComM などのはたらきにより、相同組換えによって染色体に組み込まれると考えられる。

図２　各遺伝子の予測機能に基づく推定モデル

３．本研究の意義と展望

本研究により世界で初めて、ヒト腸内ビフィズス菌が自然形質転換によって周囲のＤＮＡを取り込み、染色体の広い範囲を組み換えることで、異なる菌株の遺伝情報を併せ持つモザイク状のゲノムを形成できることを実験的に明らかにしました。この自然形質転換によって、さまざまな性質に関わる遺伝情報が菌株間で移動することから、このしくみは、ビフィズス菌に新たな性質をもたらし、変化する腸内環境への適応に寄与する可能性があります。

本研究は、ビフィズス菌の進化と腸内環境への適応の理解を大きく前進させる成果です。また、自然形質転換を利用して目的の遺伝子を取り除く研究手法を構築したことにより、ビフィズス菌の遺伝子のはたらきや、有用な性質が生じるしくみを詳しく調べるための研究基盤を広げました。

今後は、本研究で得られた自然形質転換に関する知見を活用し、ビフィズス菌の遺伝子機能や有用な性質が生じるしくみの解明をさらに進めることで、新たなプロバイオティクス研究や人々の健康維持・増進につながる知見の創出を目指します。

４．論文情報

雑 誌 名：The ISME Journal
(https://doi.org/10.1093/ismejo/wrag208)
論文表題：Natural transformation drives large-scale genome mosaicism in human gut bifidobacteria
著　　者：Yohei Watanabe, Kento Orihara, Naoki Tsukuda, Taeko Hara, Takahiro Matsuki

以 上