

【学術変革領域研究（B）】

バクテリアUX：あらゆる細菌の遺伝子組換えを可能とするユニバーサル形質転換

	研究代表者	長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・准教授
		石川 聖人（いしかわ まさひと） 研究者番号：70750602
研究課題情報	課題番号：25B207	研究期間：2025年度～2027年度
	キーワード：非モデル細菌、形質転換、細胞内ヌクレアーゼ、細胞膜、人工核酸	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

これまでの生命科学研究とバイオ技術開発は大腸菌の形質転換をハブとして実施されてきた（図1）。しかし、大腸菌では維持が困難な塩基配列や生産困難なタンパク質の存在が、近年の生命科学研究とバイオ技術開発の障壁となっており、大腸菌を代替する宿主細菌の必要性が高まっている。大腸菌の利便性から、細菌の形質転換は容易であるとの誤解を招くことがあるが、全ての細菌を組換えDNAで形質転換できるわけではない。大腸菌以外の細菌の形質転換は、各研究者の試行錯誤により、部分的には実現されているものの、あらゆる細菌の形質転換を可能とする基礎研究は十分でなく、その学理はいまだ体型化されていない。

本研究領域の目的は、あらゆる細菌の遺伝子組換えを可能とする「ユニバーサル形質転換」の実現である。未利用生物資源の活用を可能とし、生命科学研究（基礎研究）とバイオ技術開発（応用研究）の方向性を転換する。

●遺伝子組換えはウイルス感染と同じ

組換えDNAの導入による形質転換は、細菌側からすると外来の遺伝子が細胞内で複製・機能することであり、我々ヒトにおけるウイルス感染と同義である。約10倍の存在量と言われるファージの脅威に曝されている自然環境において、細菌は外来DNAに対する防御機構を備えている（図2左）。そのため、環境から分離した細菌は、外来DNAに対して頑強であり、我々が組換えDNAを導入してもファージと同様に排除してしまう（図2右）。これまで環境分離株の形質転換は、科学的知見に基づく合理的な実験手順は存在せず、試行錯誤で進められてきた。しかし、形質転換が容易な細菌においても、何故その方法でうまくいくのかを科学的根拠をもって説明できるものは少ない。

大腸菌だけでは応えられないニーズが増えている今、形質転換の基礎研究を行うことは今後の生命科学研究とバイオ技術の発展に重要であると考え、本研究を着想した。

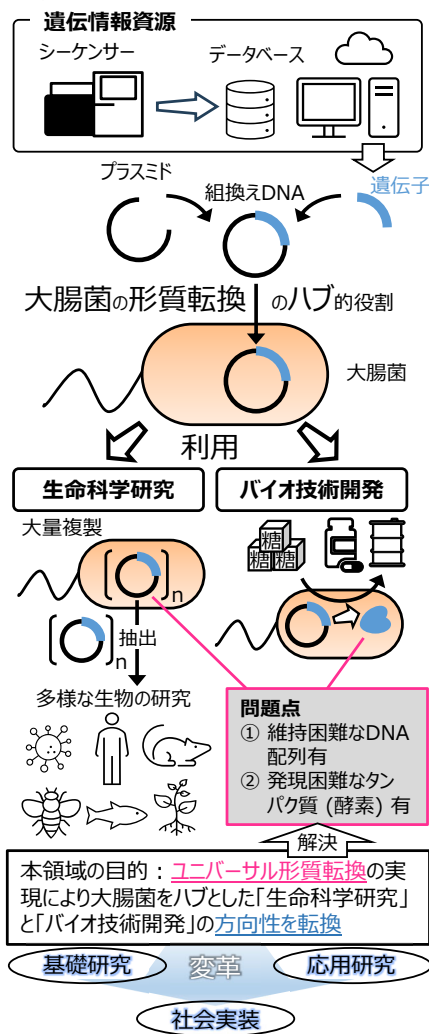


図1 研究の全体像

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●領域全体の目標

自然界では外来DNAの侵入と複製を、実験室では組換えDNAによる形質転換を妨げている細菌のファイアウォール（図2 ①細胞膜と②細胞内ヌクレアーゼ）を突破するための基礎研究と技術開発を行う。あらゆる細菌の遺伝子組換えを可能とするユニバーサル形質転換に向けた学理と技術の構築を目指す。具体的には、大腸菌以外の細菌を形質転換する際に、研究者が行うべき合理的な実験指針と新たな技術が研究期間終了後に完成している状態にする。

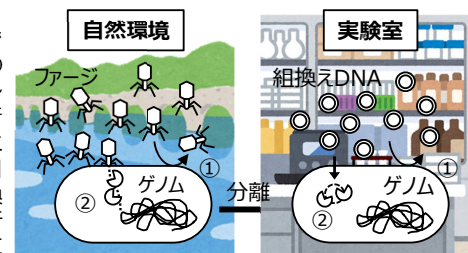


図2 細菌のファイアウォール

●領域の構成（図3）と実施内容

計画研究

A01 細菌分子生物学 長浜バイオ大学 石川・大阪大学 青木・東京海洋大学 小祝

ファイアウォール②細胞内ヌクレアーゼを理解し回避する。これまで培ってきた非モデル細菌の形質転換の知見と細菌分子生物学の技術により、遺伝子組換え困難な細菌の細胞内ヌクレアーゼを特定し、それらを回避する手法を開発する。

A02 核酸化学 神戸薬科大学 神谷・有吉

ファイアウォール②細胞内ヌクレアーゼを不活化する。核酸医薬品開発に利用してきた非リボース型核酸を基盤とするアンチセンス核酸を設計・化学合成し、細菌ヌクレアーゼの遺伝子発現を抑制する技術を開発する。

A03 ナノバイオ工学 東京科学大学 田中・東京農工大学 モリ

ファイアウォール①細胞膜を突破する。独自のナノバイオ材料を用いて、細菌の大部分を死滅させることなく、外来DNAを細胞内に送達する技術を開発する。

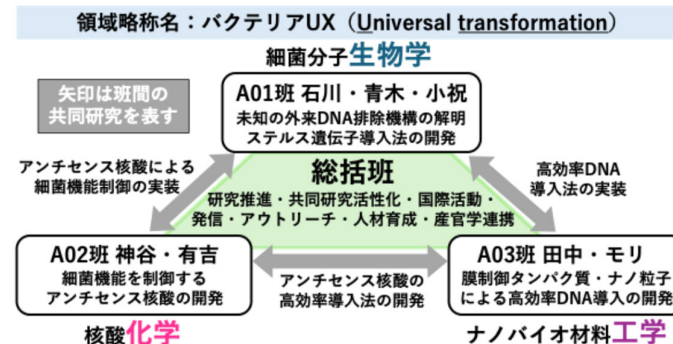


図3 研究体制図

●展望と波及効果

これからの生命科学研究・バイオ技術開発において、「大腸菌の形質転換をハブ」にしていれば、大腸菌では手に負えない組換えDNAの構築や、ものづくりに大きな変革は見込めない。あらゆる細菌の遺伝子組換えを可能にするユニバーサル形質転換の実現は、細菌の関わる学問分野だけではなく、直接的に関わらない学問分野とも新興・融合領域形成が見込める。新興・融合領域形成による、生命現象・細胞機能の新発見（基礎研究）、バイオ技術の創出（応用研究）、持続可能な社会の実現（社会実装）の展望がある。

ホームページ等

<http://bacteria-ux.jp/>