

細胞増殖において遺伝的变化と環境的变化の影響が相殺されることを発見

細胞増殖に影響する要因を探るため、細菌増殖時の細胞内遺伝子と細胞外の栄養環境のデータを用いて機械学習分析と相互作用解析を行いました。その結果、外部環境中の糖の量により増殖に影響する栄養成分が異なること、また、遺伝子の変化と栄養環境の変化は増殖への影響を相殺することを発見しました。

細胞の増殖は、遺伝的な要因と環境的な要因の両方に影響を受けます。これまで、それぞれの要因が増殖に与える影響は評価されてきましたが、両者を横断的に評価した例は少なく、これらの相互作用に関する知見は不足していました。本研究では、大規模な生物実験とデータ分析を組み合わせ、遺伝子と栄養（化学的な外部環境）の相互作用が細胞増殖に与える影響を探索しました。

48 種類の栄養成分を組み合わせた 135 種類の栄養環境で、遺伝的に異なる 115 種類の大腸菌株を増殖させ、各条件での増殖の結果を定量的に測定することで、約 14,000 個のデータからなる大規模なデータセットを取得しました。このデータセットに機械学習分析を適用し、それぞれの菌株の増殖に最も影響を与える栄養成分を探ったところ、115 種類の菌株が、外部環境中の糖の存在量によって、増殖の際に影響を受ける栄養成分が変化することを発見しました。さらに、理論的モデルによる相互作用パターン評価から、遺伝子の変化による増殖への影響と栄養環境の変化による増殖への影響は、互いに打ち消し合うことが明らかになりました。この相殺効果は、変化し続ける自然界を生き抜くための、細菌の一般的な特徴であると考えられます。

本研究成果は、細胞増殖に影響する要因に関する包括的な知見を与えるものであり、生命の普遍的な原理の解明だけでなく、細胞培養の最適化などの産業分野への貢献も期待されます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

應 蓓文 准教授

研究の背景

細胞増殖は生命活動における最も基本的なプロセスです。増殖の進行に影響を及ぼす要因を明らかにすることは、生命の進化や環境適応戦略の解明といった基礎研究のみならず、産業や医療における細胞利用においても重要です。細菌の細胞増殖は、主に、細菌が持つ遺伝子などの遺伝的要因と、細菌を取り巻く環境的要因の 2 つに影響を受けるため、これらの要因と細胞増殖の関係は集中的に研究されてきました。しかし、その多くはいずれか一方の要因のみを対象としています。近年、環境によって遺伝的要因が細胞増殖に与える影響が変化し、あるいは、細菌の持つ遺伝情報によって環境要因が細胞増殖に与える影響が変化し、ということが明らかになってきており、2 つの要因の相互作用を理解する必要があります。

研究内容と成果

本研究では、遺伝的要因として一遺伝子ノックアウト変異に、環境的要因として栄養環境、すなわち栄養源となる化学成分に焦点を当て、遺伝的要因、環境的要因、細胞増殖の三者の関係を、生物実験とこれにより得られたデータの分析（データ駆動型解析）によって明らかにしました（参考図）。48 種類の化学成分がさまざまな濃度で組み合わせられた 135 種類の栄養環境（環境的要因）のもとで、一遺伝子ノックアウト変異を持つ 115 種類の大腸菌株（遺伝的要因）を培養し、経時的に細胞数を測定しました。これにより、合計 13,944 個のデータを含むデータセットを取得しました。このデータセットに機械学習分析を適用し、それぞれの菌株の細胞増殖に最も影響を与える栄養成分を探索しました。その結果、115 種類の菌株の細胞増殖には、グルコース、バリン、イソロイシンという 3 つの化学成分が共通して影響を及ぼしていましたが、その影響の内容はグルコースの濃度によって変化することが分かりました。つまり、低濃度グルコース環境下ではバリンとイソロイシンが共通して影響を及ぼしますが、中濃度グルコース環境下では 115 菌株がアンモニウム、鉄、ビタミン B6 にそれぞれ影響を受けるグループに、高濃度グルコース環境ではバリン、ビタミン B9 にそれぞれ影響を受けるグループに分かれることが明らかとなりました。

また、遺伝的要因の変化と環境的要因の変化による細胞増殖への影響の相互作用パターンを、理論的なモデルを用いて評価すると、遺伝情報と栄養環境の両方が変化した場合、細胞増殖に及ぼす影響が互いに打ち消されることが明らかとなりました。このことは、常に自然界の環境変化に晒されながら遺伝的な変化を繰り返している細菌にとって、遺伝的变化と環境変化の組み合わせにより引き起こされうる破滅的な増殖変化を緩和し、存続し続けるための一般的な特徴であると考えられます。

今後の展開

本研究は、多様な遺伝的变化と多様な栄養環境変化を組み合わせた大規模な細菌増殖試験によって、遺伝的要因、環境(栄養)的要因、細胞増殖の三者を結びつける大規模なデータセットを提供しました。また、このデータセットを用いたデータ分析から、遺伝的变化と環境変化による影響の相殺という、細菌増殖における一般的な特徴を見いだしました。遺伝的变化と環境変化の両方を考慮した細胞増殖データセットは世界的にも類を見ないものであり、今後の細胞増殖研究における有益な基盤となると考えられます。

参考図

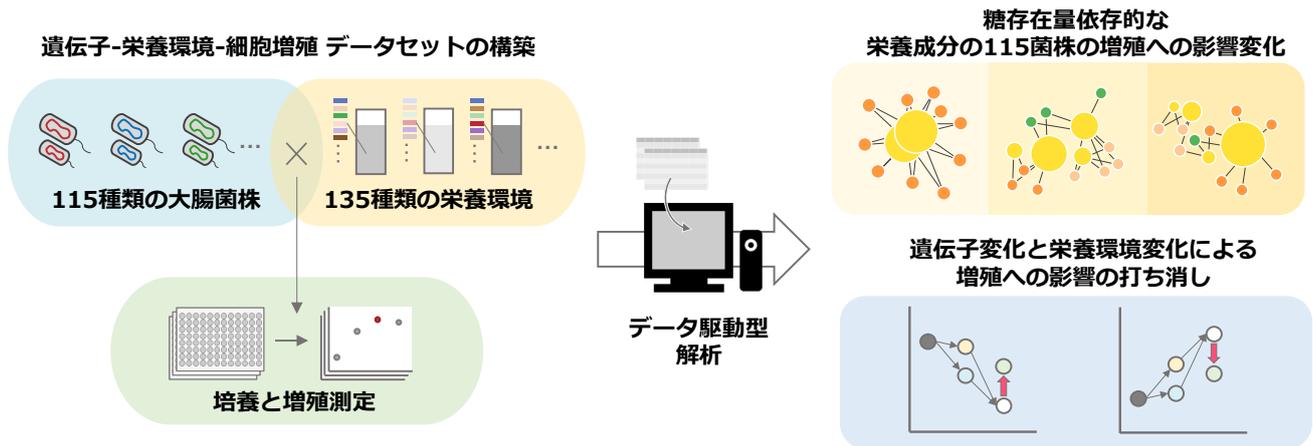


図 本研究の概要。遺伝的要因、環境（栄養）的要因、細胞増殖のデータセットを実験的に構築し（左）、これを用いたデータ駆動型解析（中央）により、遺伝的要因と環境的要因の相互作用に関する知見（右）を得た。（原著論文より改変）

研究資金

本研究は、科研費（挑戦的萌芽）および JST SPRING の支援による研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Data-driven discovery of the interplay between genetic and environmental factors in bacterial growth

（細菌増殖における遺伝的要因と環境的要因の相互作用のデータ駆動型発見）

【著者名】 Honoka Aida, Bei-Wen Ying

【掲載誌】 Communications Biology

【掲載日】 2024年12月24日

【DOI】 10.1038/s42003-024-07347-3

問い合わせ先

【研究に関すること】

應 蓓文（いん べいうえん）

筑波大学 生命環境系 准教授

URL: <https://www.u.tsukuba.ac.jp/~ying.beiwen.gf/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp