

論文審査の結果の要旨

氏名：岩澤 諄一郎

抗生物質に耐性をもつ病原菌である薬剤耐性菌の出現は世界的な問題となっている。耐性菌は遺伝子への突然変異の蓄積などにより薬剤に適応した病原菌が選択される、いわゆるダーウィン進化によって出現すると考えられている。したがって耐性菌の対策として、耐性進化のメカニズムそのものを理解することが重要だと考えられる。提出者：岩澤諄一郎氏による本論文は、大腸菌の進化実験とそのデータ解析から薬剤耐性進化の背後にある進化的拘束を探究し、進化の理解/予測を目指した研究について述べたものである。本論文は以下の6章から構成される。

第1章は全体の序論であり、進化、特に薬剤耐性進化の分野における近年の研究の潮流と本論文で中心となる問いが述べられている。

第2章は薬剤耐性進化に対する先行研究、特に大腸菌や他の微生物を用いた進化実験から得られた結果について述べている。進化実験とは薬剤を添加した環境下で微生物(本研究では大腸菌)を長期に渡って植え継いでゲノムへの突然変異の蓄積と選択を繰り返すことで薬剤耐性進化の過程を実験室で再現することを目指す実験手法である。これによって実験室内で薬剤耐性菌を再現し、薬剤耐性と関連するゲノム配列変化や遺伝子発現量変化を調べることが可能になった。本章ではこうした進化実験から明らかとなってきた薬剤耐性進化における進化的拘束について議論した上で、進化的拘束と紐づく細胞内のプロセスを明らかにすることが第4章の一つの目的であると述べられている。また、進化的拘束の情報を取り入れた進化を予測するモデルを構築することが第5章の目的であることが述べられている。

第3章は機械学習、とくに対象とするデータの次元が高い際に有効な次元削減手法について述べている。特に、生物データにおいて典型的な特徴量 p がサンプル数 N より大きいケース($p \gg N$)に有効な手法、そして第4章の解析のベースとなるSupervised PCA(目的変数との相関に応じて説明変数をあらかじめ削減することで有効な潜在空間を構成する手法)について述べられている。

第4章では実験自動化ロボットを用いたハイスループット進化実験から得られた192株の薬剤耐性大腸菌のデータをもとに薬剤耐性進化に関わる進化的拘束とその背後の生物学的なメカニズムについて議論されている。今回解析の対象となっている薬剤耐性進化した192株の網羅的遺伝子発現量データは、遺伝子数4492に対してサンプル数192という典型的な $p \gg N$ なデータとなっており、そのままでは統計的な解析が容易ではなかった。そこで本論文では、Random Forest 回帰と主成分分析を組み合わせたSupervised PCAによる解析を提案している。そして、得られた遺伝子発現量空間の部分空間(Supervised PCA space)での株の分布が、異なる薬剤への薬剤耐性によって張られた薬剤耐性空間での株の分布と相関していることを示している。さらにこのSupervised PCA space内で192株が15種のクラスターに分かれることを発見し、それぞれのクラスターの特徴的な遺伝子発現量を調べることで進化的拘束の背後にある生物学的なメカニズムを明らかにしている。

第5章では表現型空間での進化の軌跡を測定できるような進化実験の手法を提案し、得られたデータをもとにした薬剤耐性進化の予測モデルについての研究が述べられている。進化の予測及び制御は薬剤耐性菌の分野のみならず進化生物学の中心的な課題である。しかしこれまで提案されてきた進化予測モデルは高次元な遺伝子型の情報に依存しており、進化を予測するために十分な実験データを集めることが難しかった。一方、表現型を基底とした空間で進化は比較的低次元のダイナミクスとして描ける可能性が高いことが近年の進化実験などのデータからわかってきている。そこで本章では遺伝子型の代わりに表現型をもとにした予測モデル(適応度

地形)の構築を提案している。具体的には複数の薬剤への耐性を通して表現型空間での進化の軌跡を測定する進化実験の手法を提案し、得られたデータから薬剤耐性の表現型を基底とした適応度地形を推定している。さらに得られた適応度地形が薬剤耐性進化の方向を予測するだけでなく、進化の制御にも使えることをシミュレーションを通して議論している。

第6章では博士論文全体のまとめと今後の方向性が論じられている。

なお、本論文第4章の内容は前田智也博士、小谷葉月氏、阪田奈津枝氏、川田正子氏、酒井亜希氏、堀之内貴明博士、田邊久美氏、古澤力博士との共同研究で、提出者が主体となって解析を行い、前田博士と共同第一著者として執筆して *Nature Communications* 誌に出版されている。また、本論文第5章の内容は前田智也博士、小谷葉月氏、川田正子氏、古澤力博士との共同研究で、提出者が主体となって実験および解析を行い、筆頭著者として投稿準備中である。いずれも提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。