



2026 年 10 月 28 日

報道関係者 各位

病原細菌の薬剤耐性化を促進する遺伝子の運び屋の 分子メカニズムを解明

群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設の久留島潤准教授、富田治芳教授/施設長らの研究グループは、院内感染アウトブレイクの主要な起因菌である**バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）**※1などの薬剤耐性遺伝子を運搬する「線状（linear）プラスミド」が、菌体間で伝播（**接合伝達**）※2する際に必須となる遺伝子を世界で初めて同定しました。

従来、腸球菌の薬剤耐性プラスミドはすべて環状であると考えられてきましたが、pELF 型プラスミドは線状構造をとり、既知の接合伝達装置とは異なる独自のシステムを利用していることが明らかになりました。本成果は、病院環境における薬剤耐性拡散機構の理解を大きく前進させるものです。

本研究の成果は 2026 年 8 月 20 日に、国際的に権威ある学術誌『PLOS Pathogens』に掲載されました。

1. 本件のポイント

- 世界的に院内感染アウトブレイクの原因となる VRE 等の薬剤耐性遺伝子を媒介する「**線状プラスミド**」**pELF** ※3 が、**他菌へ接合伝達する際に必須となる 3 遺伝子（*traC・traD・traG*）を同定**した。
- これらの遺伝子がコードするタンパク質は、既知の環状プラスミドが用いる**IV型分泌装置（T4SS）** ※4 とはアミノ酸配列が大きく異なるが、機能的に対応する新規の伝達装置を構成することを、遺伝子破壊・相補実験および立体構造予測により実証した。
- 臨床的重要性が高まる一方で遺伝子操作技術の整備が遅れていた *Enterococcus faecium*（エンテロкокカス・フェシウム：「腸球菌」という細菌の一種）において、無標識（マーカーレス）遺伝子破壊系・誘導発現系・発光レポーター系からなる**汎用性の高い遺伝子組換え基盤を新たに構築**した。この基盤が今回の必須遺伝子同定を可能にし、腸球菌研究を広く加速する中核技術となる。
- 9,174 株のゲノム大規模解析から、この伝達システムが臨床的にハイリスクな系統（**Clade A1／CC17**） ※5 を中心に広く分布、ならびに高度に保存されていることを示した。

2. 本件の概要

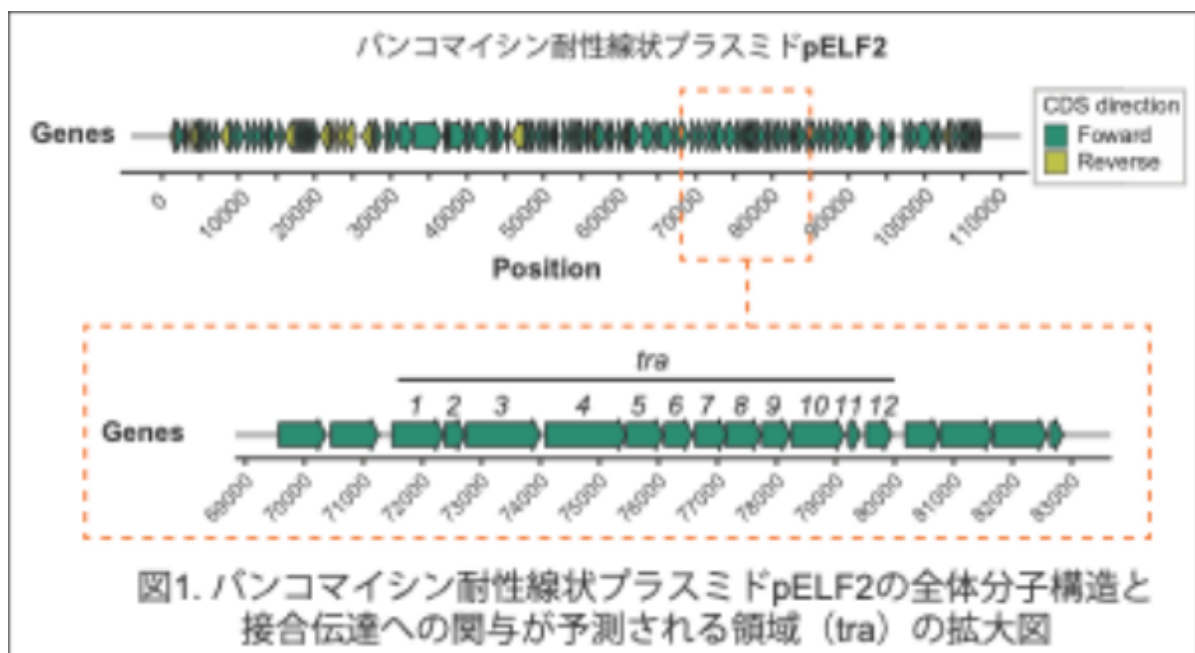
背景

腸球菌 *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) はヒト腸内常在菌である一方、易感染性宿主に重篤な医療関連感染症を引き起こす日和見病原体であり、特に VRE は世界的に最も警戒される薬剤耐性菌の一つです。腸球菌における薬剤耐性遺伝子 (ARG) の拡散は、菌体間で DNA を受け渡す「接合伝達」を担うプラスミドによって駆動されます。従来、これらのプラスミドの多くは環状型の構造をとると考えられてきましたが、近年線状型のプラスミドが ARG を拡散する媒体として世界的に検出の増加が報告されるようになってきました。

環状プラスミドの接合伝達は、10 種類以上のタンパク質からなる複雑な IV 型分泌装置 (T4SS) によって行われます。一方、線状構造をもつ pELF 型プラスミドは既知の T4SS 遺伝子群を欠いており、どのような分子機構で菌体間を移動するのかは長らく不明でした。加えて、*E. faecium* は遺伝子操作技術の整備が遅れており、機構解明の障壁となっていました。

研究・成果

研究グループはまず、VanA 型バンコマイシン耐性を保有する代表的な pELF 型線状プラスミド pELF2 に着目し、RNA-seq (トランスクリプトーム解析) により、伝達への関与が推定される 12 遺伝子 (*orf1-12*) となるオペロン様構造 (*tra* オペロン) を推定しました (図 1)。



遺伝子機能の直接的な検証には精密な遺伝子操作が不可欠ですが、臨床的重要性が高まる一方で、*E. faecium* の遺伝子工学的手法は *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) などと比べて整備が遅れており、機構解明の大きな障壁となっていました。

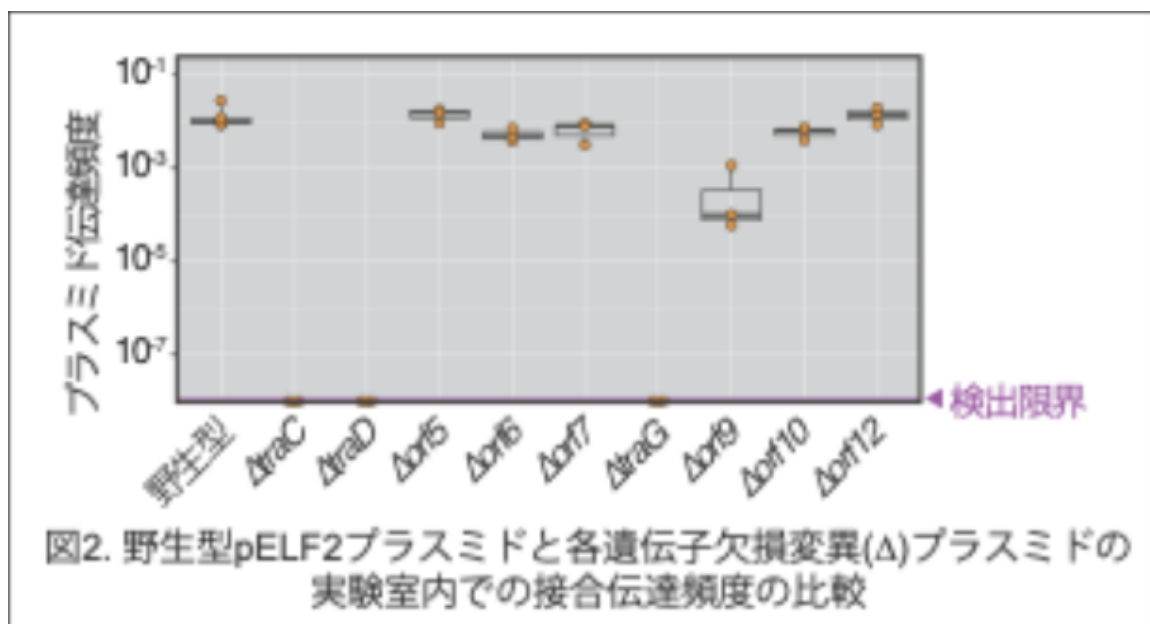
そこで研究グループは、*E. faecium* に最適化した遺伝子組換え基盤を新たに構築しました。

具体的には、以下の 3 種を整備しました。

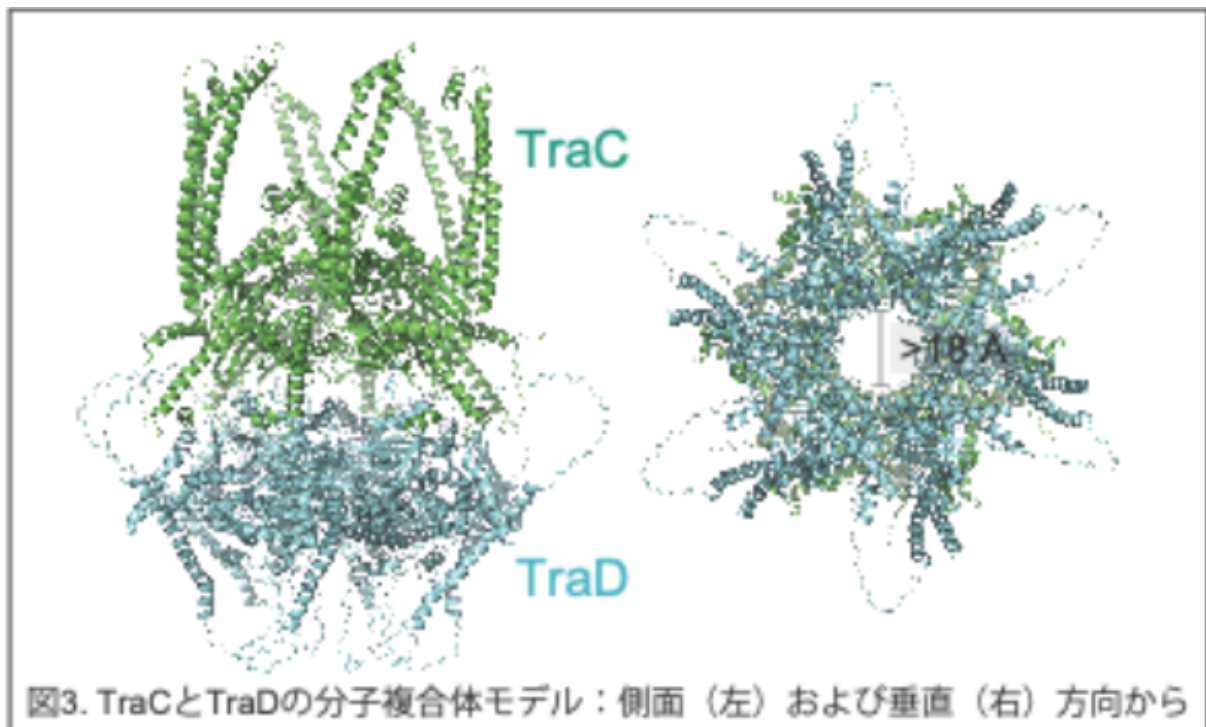
- (1). 薬剤耐性マーカーを染色体上に残さずに標的遺伝子を精密に欠失させる**無標識（マーカーレス）遺伝子破壊系（*pheS**を用いたカウンターセクションによる自殺ベクター系）** ※6
- (2). 任意の遺伝子を IPTG 依存的に発現誘導できる相補・異所発現系、
- (3). プロモーター活性を発光で定量するルシフェラーゼレポーター系

これらは、これまで困難であった本菌の精密な遺伝学的解析を可能にする汎用プラットフォームであり、本研究の成果を支える基盤となりました。

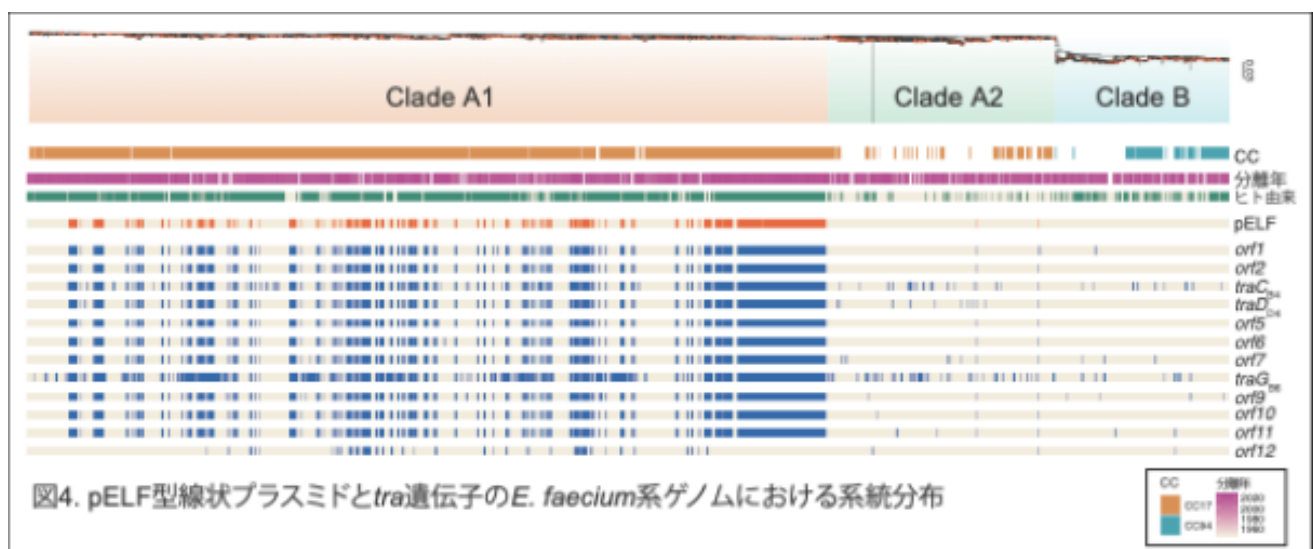
この遺伝子組換え基盤を用いて *tra* オペロン各遺伝子の破壊株・相補株を作製し、接合伝達実験を実施した結果、*traC*・*traD*・*traG* の 3 遺伝子が接合伝達に必須であることを明らかにしました（図 2）。



traD は DNA を輸送するモーターとして働く **VirD4/FtsK 型 ATPase** ※7 と配列相同性を示す一方、*traC*・*traG* は既知タンパク質と明瞭な配列相同性をもたない新規因子でした。AlphaFold3 と ClusPro による立体構造予測から、TraD・TraC はそれぞれ六量体リング構造を形成し、両者が積み重なって DNA 輸送モーターを構成すると推定されました（図 3）。TraG はロンボイド型膜内在プロテアーゼに類似し、膜チャネルを形成する可能性が示唆されました。これらの知見を踏まえ、統一命名法に準じて *traD_D4*・*traC_B4*・*traG_B6* を提案しています（*traD* は VirD4/FtsK 型 ATPase への配列相同性に基づく一方、*traC*・*traG* は構造・機能的類推に基づく命名です）。



さらに、*tra* オペロン上流に機能的プロモーターが存在し、その発現が受容菌の有無や増殖期によらず恒常的に起こることを確認しました。これは、受容菌が産生する性フェロモンによって接合が誘導される *E. faecalis* のプラスミドとは対照的です。加えて、9,174 株の大規模ゲノム解析から、pELF プラスミドはヒト由来のハイリスク系統 Clade A1（CC17）ゲノムに多く含まれており、同時に *tra* オペロンが極めて高度に保存されていることを示しました（図 4）。また、pELF 型線状プラスミドの DNA 輸送モーター複合体が形成する DNA が通過することが推定される孔サイズをモデルから見積もったところ（図 3）、*Streptomyces* など他のグラム陽性菌でみられる二本鎖 DNA 移行型のものと類似しており、pELF 型線状プラスミドが線状 DNA を一方の末端から二本鎖のまま送り出す「first-end 型」の伝達様式をとる可能性が支持されました。



展望

本研究は、臨床的に重要な pELF 型線状プラスミドの伝達機構に初めて分子レベルの手がかりを与えるものです。同定された必須因子は、薬剤耐性遺伝子の拡散を抑制する新たな標的となる可能性があります。また、近年の pELF 型線状プラスミドの世界的な増加の理由の解明の足掛かりとなることが期待されます。

さらに、本研究で新たに構築した *E. faecium* の遺伝子組換え基盤は、今回の成果を可能にした中核技術であると同時に、それ自体が独立した価値をもつ方法論的成果です。整備が遅れていた本菌の遺伝学に汎用ツールを提供することで、病原性・薬剤耐性・プラスミド生物学など幅広い研究を加速し、分野全体への波及効果が期待されます。今後、複製・分配を含むプラスミドの全生活環の解明を通じて、薬剤耐性菌の適応進化の理解と制御に貢献することが期待されます。

3. 研究情報

掲載雑誌 PLOS Pathogens (病原微生物・感染症研究分野の代表的な国際学術雑誌)

論文タイトル Identification of essential genes for conjugative transfer in antimicrobial resistance-associated pELF-type linear plasmids of opportunistic pathogen *Enterococcus faecium*

著者名 久留島 潤¹、大田 菜都子²、吉井 悠華¹、富江 尚子¹、富田 治芳^{1,2} (責任著者: 久留島 潤)

¹ 群馬大学大学院医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設

² 群馬大学大学院医学系研究科細菌学

掲載日/DOI 2026 年 8 月 20 日 / 10.1371/journal.ppat.1013937

本研究は、厚生労働科研費 (21KA1004, 24KA1005)、日本学術振興会科学研究費補助金基盤 B (26K02051)、日本学術振興会科学研究費補助金基盤 C (22K07067, 22K07052, 26K10014)、日本学術振興会科学研究費補助金若手研究 (26K18620)、公益財団法人内藤記念科学振興財団、公益財団法人大山健康財団、GSK ジャパン研究助成、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人アステラス病態代謝研究会、公益財団法人群馬大学科学技術振興会の経済的支援を受けて実施されました。

4. 関連リンク

群馬大学

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学医学系研究科附属薬剤耐性菌実験施設

<https://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/index.html>

用語解説

【1】バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）：

重症感染症の切り札の一つであるバンコマイシンが効かなくなった腸球菌。院内感染の重要な原因菌であり、世界保健機関（WHO）等が対策の優先度が高い薬剤耐性菌として位置づけている。

【2】接合伝達（conjugation）：

細菌が細胞どうしを接触させ、プラスミドなどの DNA を供与菌から受容菌へ受け渡す遺伝子の水平伝播機構。薬剤耐性遺伝子が急速に拡散、すなわち薬剤感受性菌が薬剤耐性菌に転換してしまう主要な経路だと考えられている。

【3】pELF 型線状プラスミド：

近年、腸球菌で発見された 100 kb を超える線状（棒状）のプラスミド。多くが環状であるプラスミドの中では例外的で、バンコマイシン耐性などの ARG を運搬する媒体としてその詳しい性状の解明が急がれている。

【4】IV型分泌装置（T4SS）：

多くの環状接合伝達性プラスミドで研究が進められている 10 種類以上のタンパク質からなる複雑かつ大規模な膜貫通型 DNA 輸送装置。VirD4・VirB4・VirB6 などの構成因子が知られる。

【5】Clade A1/CC17：

E. faecium の系統分類のうち、院内感染に関連しヒトへの健康リスクが最も高いとされる系統。

【6】無標識（マーカーレス）遺伝子破壊／カウンターセクション：

薬剤耐性遺伝子などの選択マーカーを染色体上に残さず、狙った遺伝子だけを正確に欠失させる手法。不要になった配列をもつ菌を排除する「カウンターセクション」（本研究では pheS* と p-クロロフェニルアラニンを利用）を組み合わせることで、連続的な遺伝子改変や精密な機能解析を可能にする。

【7】FtsK/VirD4 型 ATPase：

ATP の加水分解エネルギーを利用して DNA を能動的に輸送するモータータンパク質。接合伝達装置の中核をなす。

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科 附属薬剤耐性菌実験施設 准教授 久留島 潤（くるしま じゅん）

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課企画・広報係

TEL：027-220-7895 FAX：027-220-7720

E-MAIL：m-koho@ml.gunma-u.ac.jp