

メタゲノム科学によるヒトマイクロバイオームの生物学・医学的インパクト

服部 正平

東京大学：千葉県柏市柏の葉5丁目1-5（〒277-8568）

マイクロバイオーム

人体には約1,000種、数百兆個の微生物群が常在しており、これら常在微生物は一過的に体内に侵入して感染症を起こす病原菌と区別されます。これら常在微生物群（叢）の主な構成生命体は真正細菌（バクテリア）であり、それ以外にバクテリオファージとカビ類も存在します。これら微生物叢のゲノム、遺伝子とその産物、代謝物などの総体をマイクロバイオームと定義します。特に近年における世界的な研究から、腸内に生息する腸内マイクロバイオームがヒトの疾患と従来の想像を超えて密接な関係にあることが明らかになってきています。

ヒトマイクロバイオームの解析法の推移

ヒト腸内マイクロバイオームの体系的な研究は1960年代に開始され、当初は糞便中の細菌類の分離培養をベースとした細菌学的研究が行われました。その後、1980年代には分子生物学技術を用いたDNA・遺伝子情報（16S rRNA 遺伝子）を指標とした菌種特定などの生態学的研究が進みました。この培養を介さない16S解析から多くの未知菌が同定され、ヒト腸内細菌の多くが培養困難な菌であることがわかりました。一方で、16S解析では、菌種はわかってもそれらが持つ機能の情報を入手できないという欠点が残りました。しかしその欠点を克服するメタゲノム解析が2004年に開発されました。メタゲノム解析はマイクロバイオームの全DNA配列を網羅的に収集・解析する方法をいい、そのDNA配列から

系統組成解析（どのような種類の細菌がいるか？）と機能解析（遺伝子配列からどのような機能を有する細菌がいるか？）を情報学的に解析することが可能になりました。さらに2010年頃からは次世代シーケンサー（NGS；従来のシーケンサーの1,000万倍以上の配列決定能力を持つ）を用いてさらに膨大な数の菌と遺伝子を収集することが可能になり、マイクロバイオームの全貌を短時間で解明するアプローチが確立されました。より最近ではNMR（核磁気共鳴装置）や質量分析器を用いたタンパク質群（プロテオーム）や代謝物群（メタボローム）の網羅的な解析技術も開発され、ゲノム、遺伝子、タンパク質、代謝物を統合したオーミクス手法による研究も開始されています。

ヒトマイクロバイオームの生理作用（健康と疾患との関係）

今日におけるヒトマイクロバイオーム研究の世界的な大展開は、2009年における米国ジェフ・ゴードンらによる肥満の被験者からの腸内微生物叢が肥満を誘発すること、さらには2013年における健常者からの腸内微生物叢がある難治性腸炎の患者を完治するいわゆる便微生物移植（FMT：Fecal Microbiota Transplant）の報告に端を発していると考えられます。これらの報告は腸内微生物叢が健康の維持と疾患の発症の要因であることを示唆しており、またNGSを用いた多くの研究からも、腸内微生物叢が消化器系だけでなく、免疫系、神経系、代謝系、が

人など、ほぼすべての全身的な生活習慣病の発症との関連が示唆されました。この腸内微生物叢の様々な生理作用は微生物-宿主（ヒト）細胞間の相互作用であり、その分子機構の解明が今日進んでいます。

今後の展望

ヒト腸内微生物叢が疾患の要因であることがわかり、また各疾患に関与する菌種やその生産物の特定が進められることで、菌を利用したあるいは菌をターゲットとした新たな診断や治療法の開発、予防を目的とした日常における生活・食習慣レシピの開発なども世界的に進められると期待されます。また、腸内以外の口腔や皮膚微生物叢に関する研究も今後さらに進むと考えられます。即ち、ヒトをヒトゲノムとマイクロバイオームからなる超生命体であるという概念によるヒトマイクロバイオーム研究はさらに新たな発見を進展させるでしょう。

参考文献

- 1) 服部正平（監修）：「ヒトマイクロバイオーム研究最前線」（エヌ・ティー・エス出版 2016. 3. 10）ISBN 9784860434496.
- 2) 服部正平：「第2章微生物が超生命体をデザインする」小川（西秋）葉子・太田邦史編著生命デザイン学入門（岩波ジュニア新書）pp33-65（岩波書店 2016. 3. 18）共著 ISBN 9784005008261.
- 3) Nishijima S, et al. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res.* 2016; **23**(2): 125-133.
- 4) Costea PI, et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomic studies. *Nat Biotechnol.* 2017; **35**(11): 1069-1076.
- 5) Atarashi K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013; **500**: 232-236.