

人体に棲む細菌の研究の深化

◆人体のさまざまな場所に棲む細菌のマイクロビオーム解析の進展

人間の腸内に棲むたくさんの細菌を全体的に捉えて腸内マイクロビオーム（腸内フローラ、腸内細菌叢ともいう）と称する。腸内マイクロビオームと人間の健康や病気と関連は長年にわたり研究されてきた。細菌は、腸内だけでなく、鼻や口の中、体表など、人体のあらゆる場所に生息している。

人体に棲む細菌と人間との関わりを詳しく研究することを目的に、米国国立衛生研究所は、2007年、ヒトマイクロビオームプロジェクト（Human Microbiome Project; HMP）を発足させた。HMPの第1期では、人体のさまざまな場所に生息する細菌、その中でもサンプルの採取が容易な、鼻腔、口腔、腸管、皮膚、膣内の細菌を対象に、メタゲノム解析などの手法を用いて、詳細な検討がなされた。

メタゲノム解析とは、たくさんの細菌を全てまとめてDNA配列解析装置で分析して、そこから得られるゲノム断片の配列情報から、細菌の種類や酵素遺伝子の情報を抽出する方法である。HMP第1期の最も重要な成果は、細菌の種類は個人差が大きい、遺伝子から予測される酵素機能の分布は多くの健康な人の間で類似しているという解析結果であった。

◆糖尿病、炎症性腸疾患、早産と人体のマイクロビオームとの関連解析の結果

19年5月、HMPの第2期で得られた研究成果がまとめて発表された。HMPの第2期は、細菌の情報ばかりでなく、ホスト側の人体の情報も取り込み、マイクロビオームと人間の健康や病気との関連を総合的に捉えることを目標としていた。そのためのモデルケースとして、人体に棲む細菌との関わりが示唆されている、糖尿病、炎症性腸疾患、早産の3つのテーマに焦点を絞った研究が行われた。これまで、細菌と人体の双方のさまざまなデータを長期間にわたって追跡した大規模な研究は行われておらず、今回の研究は画期的なものである。全般的には、細菌の種類は個人差が大きく、また、同一の個人の中でも時間的に変動しており、平均的な状態を定義することすら難しく、単純な関係性はみられないというのがHMP第2期の主な結論である。しかし、その中で、健康や疾患とマイクロビオーム

ムの関連についていくつかの知見が得られている。

健康な糖尿病予備軍の被験者106人を4年間追跡した研究では、呼吸器のウイルス感染や体重の増減により、細菌の種類が大きく変化すること、また、糖尿病を発症した場合、インスリンが効くタイプの人と効かないタイプの人との間で、感染症や体重変化といった外乱に対する鼻腔や腸内のマイクロビオームの反応が大きく異なることなどが明らかになった。炎症性腸疾患の患者132人を1年間追跡した研究では、健康な人に比べて細菌の種類の変化が起こりやすく、多くの場合、わずか数週間で腸内マイクロビオームが完全に変化することなどが明らかになった。妊婦597人の妊娠期間のサンプルを解析した結果では、妊娠3ヶ月で腸内マイクロビオームはラクトバチルス属（乳酸菌などが属する）を中心とするものになり、相対的にラクトバチルス属の細菌が少ない妊婦に早産の傾向がみられること、その傾向はアフリカ系の女性に顕著であることなどが明らかになった。

◆難培養性腸内細菌のゲノム配列の決定で深化するマイクロビオーム研究

また、これまで人体のマイクロビオーム研究で問題となっていたことの1つが、培養することが難しい細菌の存在である。単一の細菌として培養できなければ、その細菌のゲノム解析などが困難であったためである。

19年4月、米国エネルギー省などの研究グループと、欧州分子生物学研究所などの研究グループは、別々に、これまでに報告された腸内細菌のメタゲノム解析のデータを多数収集し、詳細な再解析を行うことで、これまでに報告されていなかった約2,000種の難培養性の腸内細菌のゲノム配列を明らかにした。DNA配列解析装置の進歩で、培養できない細菌のゲノム配列も決定可能になった。

米国エネルギー省のグループによれば、難培養性の細菌のゲノムは、配列の長さが短いものも多く、細菌の生育に必須な脂質、アミノ酸、ビタミンなどの合成経路の酵素遺伝子を欠損しているものもみられた。また、欧州分子生物学研究所のグループによれば、新たに発見された酵素遺伝子も多数存在する。

こうした結果から、逆に、難培養性腸内細菌の培養条件で不足している脂質などの成分を加えるなど、新規培養方法の提案も可能になる。また、新たに発見された細菌を加えることで、マイクロビオームと健康や病気との関連の新たな解析が可能になる。人体に棲む細菌の研究は深化を続けている。 【戸潤一孔】