

# 序にかえて

## —常在細菌叢研究はヒトの健康・病気の理解に どう貢献できるか？

大野博司

地球上のあらゆる生命体は3つのドメイン，すなわち（真正）細菌，古細菌，真核生物に分類される．中でも細菌は地球上の全バイオマスの1/3～1/2をも占めるとされ，火山のような超高温環境から深海のような超高压環境まで，物理的に到達可能なほとんどすべての環境中に生息するなど，地球に最もよく適応している．それはわれわれのからだも例外ではなく，外部環境と接する皮膚や粘膜面には，膨大な数の細菌が共生的に定着しており，これらを常在細菌叢と称する(図)．特に大腸内腔は細菌の生育にとって最適な環境を提供しており，地球上のあらゆる環境中でも抜きん出て高密度の細菌が棲息しているとされる．われわれ真核生物とは異なる独自の代謝系を有する細菌群が，体表面や腸管内で盛んに増殖しながらさまざまな代謝産物を恒常的に産生・分泌していることを考えれば，常在細菌叢がわれわれの生理・病理に大きな影響を与えているであろうことは想像に難くない．実際，腸内細菌の中には宿主の栄養に利する必須アミノ酸やビタミン，短鎖脂肪酸などの有用代謝産物を産生するものがある一方，腐敗発酵や二次代謝により細胞毒性や発がん作用のある硫化水素や二次胆汁酸などを産生するものも知られている．2000年に，ノーベル生理学・医学賞受賞者である米国の分子生物学・微生物学者のJoshua Lederbergは，「宿主とその共生微生物はそれぞれの遺伝情報が入り組んだ集合体である“超生命体 (superorganism)”として存在していると考えるべきである」として，微生物を悪者扱いする考え方をやめるように提唱している<sup>1)</sup>．ヒトの健康と病気を理解するには，この超生命体を構成する宿主と常在細菌叢との相互作用の理解が不可欠なのは明らかであろう．

従来の常在細菌叢の研究は，菌を単離培養し，その生物学的・生化学的性状を詳細に調べるのが主体であった．しかしこのような手法では，難培養菌や菌叢中にごく少数しか存在しない菌の解析は事実上不可能である．さらに，単離培養した菌のふるまいが生体に共生しているときの代謝状態を必ずしも反映しない．しかし，いわゆる次世代シーケンサーの登場により，このような問題を解消する光明が見えてきた．すなわち，常在細菌叢から直接ゲノムDNAを抽出し，培養を経ることなく配列決定する「メタゲノム解析」が可能になったことで，優勢菌種のみならず難培養菌や少数菌のゲノム配列も得られるようになったのである．これに無菌マウスやノトバイオームマウス実験を組み合わせることで，生体における菌の挙動も徐々にではあるが明らかにされつつある．2010年にScience誌が“Insights of the Decade”という過去10年の科学分野における10大成果を取り上げた特集記事において，「共生微生物研究の進歩」をその1つに挙げ<sup>2)</sup>，さらに2011年<sup>3)</sup>および2013年<sup>4)</sup>にも

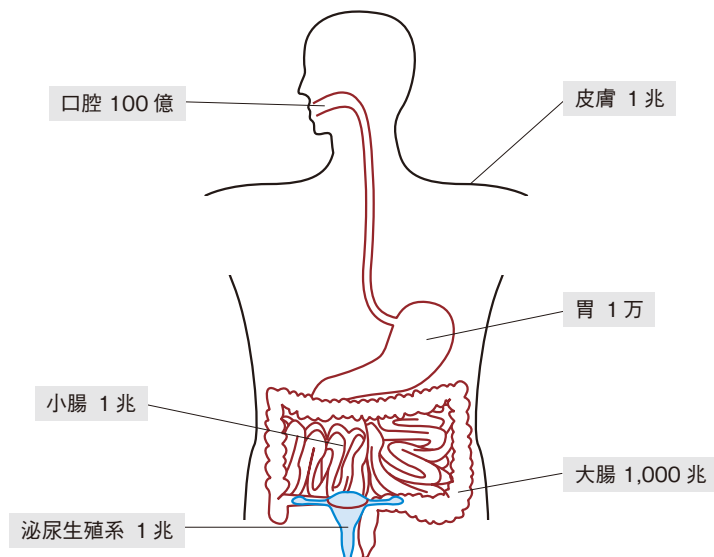


図 ヒト常在細菌叢の部位別の概数

<http://leib.rcai.riken.jp/riken/index.html> より転載

Science 誌年末号の“Breakthrough of the Year”において次点に相当する“The Runners-Up”に腸内細菌研究が取り上げられていることから、常在細菌叢の研究が重要であり、世界的にも注目されていることが見て取れる。

常在細菌叢に対する科学的関心が大いに高まっているこのような時期に、常在細菌叢に関する最新の知見を、基礎から臨床にわたるまで幅広い領域をカバーした特集が出版されることは、まさに時宜を得たものであり大変意義深いことと考える。本増刊号では、常在細菌叢に関する研究について、その内容から便宜的に大きく4つに分類した。以下に、それぞれについて簡単に紹介したい。

まず総論は、常在細菌叢とはどういうものか、という全体像を、その歴史も含めて理解いただくような構成を試みた。すなわち、常在細菌叢研究の黎明期から近年までの変遷の歴史（総論1）、腸内細菌叢を中心に、宿主の成長に伴う菌叢の変化や人種間の違い（総論2）、腸内細菌への関心の高まりとともに社会的にも広く認知されつつあるプロバイオティクスやプレバイオティクス（総論3）について解説している。また、次世代シーケンサーの台頭によりゲノムの網羅的解析力が質・量ともに飛躍的に向上したことに伴い、常在細菌叢の研究は今世紀に入って一種のパラダイムシフトを経験したといえる。すなわち、難培養菌や未同定菌を多数含む常在細菌叢を、菌を単離することなくまとめてそのゲノムを抽出して塩基配列

を決定する「メタゲノム」解析法が確立された。その潮流に乗って欧米では、EUのMetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract)<sup>5)</sup>、米国NIHのHMP (Human Microbiome Project)<sup>6)</sup>という、それぞれ5年間で総額100億円規模の国家プロジェクトが2008年発足で推進され、ヒト常在細菌叢のゲノム配列の特徴が次々と報告されてきた。そこでこの特集の機会に、それぞれのプロジェクトに参画した当事者によるプロジェクトの概要紹介記事を執筆いただいた(総論4, 総論5)。

続いて第1章では、常在細菌叢の解析法についての現状と最新の知見をまとめた。まず、上述のように常在細菌叢研究のパラダイムシフトをもたらしたメタゲノム解析(第1章-1)ならびにそれを含む常在細菌叢の解析法(第1章-2)について紹介する。常在細菌叢ゲノムの配列解析であるメタゲノム解析は、いわば常在細菌叢がどのような遺伝子を持っているか、という遺伝子のカタログ作りである。しかし、それらの遺伝子がどのような機能を果たしているかの情報はそこから直接得ることはできない。そこで、遺伝子発現の網羅的解析であるトランスクリプトーム、タンパク質発現の網羅的解析であるプロテオーム、代謝物の網羅的解析であるメタボロームなどの解析が必要となる。本書では、細菌叢全体のトランスクリプトーム解析であるメタトランスクリプトームの現状(第1章-3)ならびに常在細菌叢が存在する腸内容物や糞便のメタボローム解析から得られる情報(第1章-4)について紹介する。さらに、上記のような各種網羅的解析から得られる膨大なデータを処理するためのバイオインフォマティクス(第1章-5)についても言及する。また、常在細菌叢の生体内での機能を解析する上で、モデル動物は欠かせない。特に、腸内細菌叢の研究においては、細菌を全く持たない無菌動物や、無菌動物に既知の微生物のみを定着させたノトバイオート動物は、重要な研究ツールとなっており、これらについては第1章-6で概説する。

第2章と第3章では常在細菌叢の宿主との相互作用やその結果としての表現型について、宿主の生理的状态(第2章)と病理的状态(第3章)に分けて紹介している。第2章では、正常な状態における常在細菌叢の様相や、常在細菌叢の宿主との相互作用、宿主に及ぼす影響について、腸内細菌と宿主免疫系の関係(第2章-1)、腸内細菌の機能(第2章-2)、口腔細菌叢(第2章-3)、皮膚細菌叢(第2章-4)が最新の動向を解説している。第3章は、常在細菌叢との関連が指摘されている各種疾患について、当該研究領域で第一人者として活躍している、あるいは最近注目すべき業績を挙げられた新進気鋭の研究者に執筆いただいた(多岐にわたるため具体的な内容は目次をご参照いただくこととし、ここでは詳細は割愛させていただきます)。

振り返ると、「実験医学」誌創刊2年目の1984年に、光岡知足先生のご企画で「腸内フローラと生体」という特集が組まれている。これが常在細菌叢に関する「実験医学」の特集

としては最初になるそうであるが、本増刊号は奇しくもそれから数えてちょうど30年という節目に刊行されることになった。独自の嫌気培養法を考案し、世界の第一人者として腸内細菌学を牽引し、まさに現代の腸内細菌学の礎を築かれたと言っても過言ではない光岡先生に、30年の時を経て常在細菌叢研究の歴史に関する総説をご寄稿いただけたことは編者としても喜びである。また、お忙しい中ご執筆いただいた先生方には、この誌面を借りて心からお礼を申し上げたい。特に、諸般の事情から非常に短い執筆期間にもかかわらずご寄稿いただいたProctor博士には深謝したい。さらに、羊土社の早河輝幸氏ならびに岩崎太郎氏には、本企画の立案から編集を通して大変お世話になった。末筆ながらここに深謝の意を表す。

## 文献

- 1) Lederberg, J. : Science, 288 : 287-293, 2000
- 2) Pennisi, E. : Science, 330 : 1619, 2010
- 3) The Runners-Up “Microbes R Us” Science, 334 : 1629-1635, 2011
- 4) The Runners-Up “Your Microbes, Your Health” Science, 342 : 1440-1441, 2013
- 5) MetaHIT (<http://www.metahit.eu/>)
- 6) Human Microbiome Project (<http://commonfund.nih.gov/hmp/index/>)