

第二研究会のお知らせ

ヒト腸内フローラの分子生態学研究の現在

松木 隆広 先生

ヤクルト中央研究所

日時 平成24年10月5日 (金)

15:00~17:00

場所 日本生物科学研究所 管理棟 会議室2・3

要旨

1. はじめに

ヒトの腸管内には多種多様な細菌が在住し、複雑な微生物生態系（腸内フローラ）が形成されている。この微生物群集は、難消化性多糖の分解、生体内・生体外成分の代謝、ビタミンK等の必須栄養素の生産、免疫系の成熟、病原性菌の増殖抑制等のさまざまな生理活性を有しており、それゆえに宿主であるヒトの健康と密接な関係がある。この腸内フローラの機能を理解するには、腸内フローラ構成菌種を正確に把握することが必要である。腸内フローラの生態学的研究は、1990年代半ばまで主に培養法により行われてきたが、近年は16S rRNA配列を標的とした解析が主流となっている。この分子生物学的手法を用いた解析法にはFISH法や特異的プライマーによる定量的PCR法、DGGE/TGGE法、クローンライブラリー法・パイロシーケンス法などがあり、それぞれの手法で利点や課題、得られるデータの質は異なっている(松木、腸内細菌学雑誌, 2006, 20, 25-33)。本シンポジウムでは、我々が検討した特異的プライマーを用いた定量的PCR法により得られた知見と、近年広く用いられるようになった16S rDNAクローンライブラリー法・パイロシーケンス法による報告を紹介し、腸内フローラの生態学研究の現状と今後の動向を議論したい。

2. 定量的PCR解析による腸内フローラ解析

特異的プライマーによる定量的PCR法は、他の手法に比べて検出感度が高く、操作もシンプルで多検体の解析に適した方法である。我々は、これまでにヒト腸内フローラを構成する主要な12の菌属・菌群特異的プライマーと35の菌種特異的プライマーを作製し、これらの菌種の分布を成人について調べた。その結果、個人ごとに異なるとされた腸内フローラの構成は、菌属レベルでは類似性が高いこと(Matsuki et al. 2004. Appl Environ Microbiol 2004. 70, 7220-8)、Bifidobacterium属菌種の解析では、これまで報告されていたB. adolescentis、B. longumに加えてB. catenulatum groupが主要構成菌種であること、Bifidobacteriumの菌種構成は基本的には安定であること、等が明らかとなった(Matsuki et al. 2004. Appl Environ Microbiol 70, 167-73)。

3. 16S rDNAクローンライブラリー法・パイロシーケンス法による腸内フローラ解析

クローンライブラリー法は、FISH法や特異的PCR法

と異なり構成菌の網羅的な解析が可能であるが、以前のサンガー法による塩基配列解析では、スループットや費用の面で、フローラ解析に一般的に用いるには限界があった。しかし2000年代半ばの次世代シーケンサーの開発によって、現在ではこの手法がヒトや実験動物のフローラ解析に多く用いられるようになってきている。

Leyらは2006年に肥満者に特徴的なフローラ構成があること、食事制限の結果、健常者に近いフローラ構成に変化すること、体重減少とフローラ変化に正の相関が観察されることを報告した(Ley et al., 2006. Nature 444, 1022-23)。また、Turnbaughらは、肥満モデルマウスの腸内フローラもヒトの肥満者のフローラと同様の特徴があることを確認し、それを無菌動物に移植したところ、移植されたマウスでも肥満マウスのフローラ構成が維持され、対照群のマウスに比べて脂肪蓄積が亢進したことを報告した(Turnbaugh et al., 2006. Nature 444, 1027-31)。これらの結果から、このワシントン大学のグループは、腸内フローラが肥満の原因の一つであり、これを標的とした肥満治療の可能性を提案している。

また、その他の近年の話題として、ヨーロッパの都市部とアフリカの農村の子どもの腸内フローラを比較し両者に顕著な違いが観察されたこと (De Filippo et al., 2010. PNAS 107, 14691-6)、大腸がん患者の腸内フローラに特徴があり、特に酪酸産生菌が減少していたこと (Wang et al., 2012. ISME J 320-9)、IBD患者に特徴的なフローラがあること(Qin et al., 2011. Nature 464, 59-65)、などが挙げられる。

このように、分子生物学的手法による腸内フローラ解析法の確立によって、近年腸内フローラの違いと宿主形質を関連付ける興味深い報告が相次いでいる。これらのヒトを対象とした腸内フローラ研究の多くは観察研究であるが、今後はフローラと宿主表現形の因果関係の証明・考察が、より重要になっていくものと考えられる。今後の腸内フローラの生態学的研究の更なる進展に期待したい。



主催

一般財団法人 日本生物科学研究所

<http://nibs.lin.gr.jp/>