

ゲノミクス

もう1つのヒトゲノム

The tale of our other genome

LIPING ZHAO 2010年6月17日号 Vol. 465 (879-880)

ヒトのマイクロバイオーーム (microbiome) を解析するための基礎的研究として、「人体に常在する微生物全体の集合ゲノム」の塩基配列解読が行われた。この研究は、ヒトの健康と疾患の両方を理解するのに重要だ。

ヒトに2つのゲノムがあることをご存知だろうか。ヒトが遺伝によってゲノムを継承していることはよく知られているが、「人体に常在する外界由来の微生物全体がもつ遺伝情報の集合体」が第二のゲノムを構成していることについては、知らない人が多い。こうした常在の微生物群はひとまとめにして「マイクロバイオーーム」とよばれ、普段は宿主であるヒトと仲よく平和に暮らしている。

この第二のヒトゲノムの解明をめざして、IHMC (国際ヒトマイクロバイオーーム・コンソーシアム) が組織されている。その主な構成組織が、ヨーロッパの MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract: ヒト腸管メタゲノミクス) プロジェクトや、米国立衛生研究所 (NIH) の HMP (Human Microbiome Project: ヒトマイクロバイオーーム・プロジェクト) などだ。

その HMP に属する HMIRSC (ヒトマイクロバイオーーム・ジャンプスタート参照株コンソーシアム) の Nelson らの研究チームは、今回、IHMC として第二弾の成果を *Science*¹ に発表した。ヒトのマイクロバイオーームから、細菌 178 種の参照ゲノム塩基配列を初めて解読したのである。第一弾の成果は、今年の3月に Qin らが *Nature* に発表している²。

人体に微生物が棲み着いているという理由だけで、それらの集合ゲノム (メタゲノム) を第二のゲノムと見なすべきで

はない、という意見もあるだろう。しかし実際のところ、微生物の貢献には驚くべきものがある。ヒトの腸内にはおよそ 1.5 キログラムの細菌が棲み着いており、ほかにも人体の外表面や内表面に常在する細菌がいる。また、人体に存在する細胞の総数のうち、ヒト細胞が占める割合はわずか 10 パーセントにすぎず、残りは共生細菌なのである³。

健康や疾患への関与についてみると、腸内細菌が産生した分子は、腸肝循環とよばれる組織を介した標準的なルートを通るか、もしくは部分的に損傷した腸障壁をくぐり抜けて、血流に入る。有益な腸内細菌は、抗炎症因子や鎮痛作用のある化学物質、抗酸化物質やビタミン類を産生して、人体を守りはぐくむ。反対に、有害な細菌は、エネルギー代謝に関与する遺伝子の調節を狂わせることがあり、また、DNA に変異を起こさせる物質を作り出して、神経系や免疫系に影響を及ぼすこともある。その結果、肥満や糖尿病、果てはがんまで、さまざまな種類の慢性疾患を引き起こす⁴⁻⁶。このように共生細菌叢は、ヒト細胞と密接かつ特異的に接触して栄養素と代謝老廃物を交換することで、いうなればもう1つのヒト臓器を作り上げているわけだ。このように、細菌叢の集合ゲノムは我々の第二のゲノムとなっている。

ヒト腸内のマイクロバイオーームには、約 1000 種の細菌が含まれると推定さ

れている。Qin ら² は、1 回の稼働で数百万の短い DNA リード (読み取った断片) が得られる次世代シーケンシング技術を用いて、ヨーロッパ人 124 人の便検体から、遺伝子 330 万個のカタログを作成した。この第二のヒトゲノムには、第一のヒトゲノムの 100 倍以上の遺伝子がコードされていることがわかった。しかし、マイクロバイオーームの構成が変動すると健康にどう影響するかを解明するには、メタゲノム配列解読で得られたランダムなリードが、マイクロバイオーームの既知の細菌種ゲノムのどこから由来するのか、きちんと対応させる必要がある。

そうした参照用のゲノム配列として、今回、Nelson ら¹ が初めて、微生物 178 種のゲノム参照配列の解読を報告したのだ。これらの微生物の大半は腸内のものだが、口腔や尿生殖路・膣管、皮膚、気道、果ては血中に存在するものまである。この研究のおかげで、ヒトマイクロバイオーームの参照ゲノム作成の水準が、大きく向上した。そのデータは現在、自由に利用することができる⁷。

IHMC は、微生物 1000 種のゲノムからなる参照ゲノムセットの作成を目標としている。しかし、一見すると遠大なこの目標も、ヒトの健康に関連するマイクロバイオーームの膨大な遺伝的多様性をとらえるには不十分かもしれない。1000 種の参照ゲノムセットで十分事足りるかどうかは、ランダムなメタゲノムリード

を、既知の細菌ゲノムにどれくらいうまく結びつけられるかにかかっている。

Nelson らは、中サイズの米国メタゲノムデータセット2つを検証し、リードの3分の1が、配列解読した178菌種の参照ゲノムのいずれにも対応しないことを見つけた。多様な民族集団に由来する人々では、腸内マイクロバイオームもさまざまに異なっている可能性があり⁸、それを踏まえると、Nelson らの米国人を主とする参照ゲノムセットを、他集団由来のメタゲノムデータの解析に用いた場合には、参照ゲノムに対応させることのできないリードの割合はさらに高くなるかもしれない。

1つの細菌種に属する株の間では、遺伝子の塩基配列は、最大で30パーセントも違う場合がありうる。ヒトとマウスのゲノムにはわずか10パーセントしか違いがないことを考えると、同一細菌種内の遺伝的、機能的な多様性は圧倒的に高いのかもしれない。実際 Nelson らは、同一種の異なる株の塩基配列を解読することで、新しい遺伝子の発見がかなり進む可能性があることを示している。Nelson ら¹は、例えばビフィズス菌の一種 *Bifidobacterium longum* で、ゲノムの違いが大きく、系統的に離れた株について1つだけ塩基配列を解読した。この方法によって、この細菌種の解読済み4株のパンゲノム (pan-genome) に、新しい遺伝子が640個も加わったのだ (パンゲノムとは、1つの種で配列解読された複数の株に存在する全遺伝子のこと)。一方、これらの株のコアゲノムに含まれる遺伝子は、わずか1430個である (コアゲノムとは、1つの種で配列解読された株のすべてが共有する遺伝子群のこと)。したがって、多くの腸内細菌種について、さらに多くの株の配列を解読すべきであり、そうすることで初めて、パンゲノムを読み解くことができるのである。

参照ゲノムセットを完成させるうえでネックになっているもう1つの問題は、ヒトの健康や疾患に関係する一部の微生物株が、培養では維持できないことだ。



腸内ビフィズス菌などの「第二のゲノム」から得られる情報は、医療の大きな助けとなるだろう。

過去の研究⁸で、腸内微生物叢の構成と、機能的メタゲノム解析法で得られた尿中代謝物のプロファイルの間で相関変動解析を行うことで、宿主の代謝に最も大きな影響を及ぼす微生物種を特定できることがわかっている。そこで1つの可能性として、そういった種の単一細胞を、顕微操作技術で塩基配列を目印に選別して集めることができる、遺伝子プローブの開発が考えられる。集められた細胞は、全ゲノムを増幅し、塩基配列を解読すること⁹で解析できるだろう。こうした手法によって、実験室で培養不可能な微生物株のための参照ゲノムを入手できると考えられる。

さらに多くの腸内細菌株が解読されるにつれて、さまざまな因子が、腸内マイクロバイオームの構成、ひいては健康と疾患に及ぼす影響をより正確に判定できるようになる。例えば食習慣は、腸内マイクロバイオームの構成を形作っているため、宿主のもつ遺伝学的特性の影響よりも優位に作用している可能性がある¹⁰。食習慣は、肥満や糖尿病、結腸がんなどの疾患発症率の増加の背景にある主要な因子¹¹である。実際、ヒトが食物や薬剤を消化吸収した後、腸内細菌叢は個体数レベルを維持するために、どんな残存物でも利用する。何を食べるかによって、ヒト腸内でどの細菌種や株が繁

殖するかが決まり、これによって第二のゲノムの遺伝子構成や宿主の健康にも影響が出るわけだ。「食は人なり」の格言はまさに真実だといえるだろう。

Qin らが用いた高性能メタゲノム解析法²と、Nelson らの参照ゲノムセット¹を組み合わせれば、食生活や生活スタイルが急激に変化している集団の腸内細菌について、その動的变化をモニターすることができる。さらに、そのモニター結果を、疾患にかかったことで生じる変化と結びつけることもできる。こうして得られた情報の中に、特定疾患の発症と腸内マイクロバイオームの特異的パターンが伴っているようなものがあれば、将来的には早期治療のためのバイオマーカーや治療の標的として利用できるだろう。

ヒトのマイクロバイオームの配列解読と特性解析は、気が遠くなるほどめんどろな作業である。しかしこれは、栄養の取り過ぎが慢性疾患につながる過程を解明するうえで、極めて重要な研究手段であると思われる。今後は、微生物学者とヒト遺伝学者の間のコミュニケーションが一層必要になるだろう。例えば、ゲノム全域に関する研究はヒト疾患の遺伝的基盤を明らかにするために行われているが、そこに腸内マイクロバイオーム、尿、血液の機能的メタゲノム解析も入れるべきではないだろうか。このようにして「第一のヒトゲノム」と「第二のヒトゲノム」の相互作用を解き明かすことで、新薬を開発するための新たな道が開けるかもしれない。

(翻訳：船田晶子)

Liping Zhao、上海交通大学生命科学技术学院(中国)。

1. Nelson, K. E. et al. *Science* **328**, 994–999 (2010).
2. Qin, J. et al. *Nature* **464**, 59–65 (2010).
3. Savage, D. C. *Annu. Rev. Microbiol.* **31**, 107–133 (1977).
4. Bäckhed, F., Manchester, J. K., Semenkovich, C. F. & Gordon, J. I. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 979–984 (2007).
5. Cani, P. D. et al. *Diabetes* **56**, 1761–1772 (2007).
6. Zhao, L. & Shen, J. *J. Biotechnol.* doi:10.1016/j.jbiotec.2010.02.008 (2010).
7. Human Microbiome Project www.hmpdacc-resources.org/cgi-bin/hmp_catalog/main.cgi?section=HmpSummary&page=showSummary
8. Li, M. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 2117–2122 (2008).
9. Marcy, Y. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 11889–11894 (2007).
10. Zhang, C. et al. *ISME J.* **4**, 232–241 (2010).
11. Campbell, T. C. & Campbell, T. M. *The China Study* (BenBella Books, 2005).