



2022年9月6日

報道関係者各位

慶應義塾大学

消化管の腸内細菌叢の機能的変化を遺伝子レベルで解明する解析手法を開発 ーコモンマーモセットの消化管の部位ごとの細菌叢の機能的変化を解明ー

慶應義塾大学理工学部の榊原康文教授と同大学大学院理工学研究科博士課程の上原美夏らの研究グループは、国立遺伝学研究所、公益財団法人実験動物中央研究所と共同で、消化管（生物地理学的位置）に沿った腸内細菌叢の機能的変化を遺伝子レベルで解明する解析手法を開発しました。本手法により、従来の手法では見落とされていた未知の細菌遺伝子の機能予測に成功し、部位間の遺伝子発現量変化の正確な定量が可能となりました。さらに、この手法を解剖学的・薬理的にヒトに類似したコモンマーモセット^{*1} 消化管のメタトランスクリプトーム^{*2} 解析に応用し、消化管に沿った内部環境の変化に応答した腸内細菌叢の機能的変化を明らかにしました。本研究成果は、米国の科学誌『mSystems』に、2022年8月25日に発表されました。

1. 本研究のポイント

- ・複数の消化管部位から得られたメタゲノム^{*3}とメタトランスクリプトームデータを統合し、消化管に沿った腸内細菌叢の機能的変化を解明する解析手法を開発した。
- ・本手法は、細菌叢の遺伝子発現量に対して空間共変動解析^{*4}を可能にし、10,856個の未知遺伝子の機能予測に成功した。
- ・本手法をコモンマーモセット消化管におけるメタトランスクリプトーム解析に応用した結果、盲腸、横行結腸、糞便間の細菌叢の遺伝子発現量の変化が、遺伝子の存在量の変化よりも動的で環境変化に敏感であることが明らかとなった。

2. 研究背景

消化管の機能は部位によって異なりますが、消化管内に棲息する細菌叢も、栄養、酸素、pHなどの物理化学的環境の違いに応答して異なる機能を果たしている可能性があります。しかし、細菌叢の機能が消化管に沿ってどのように変化するかは未解明でした。細菌叢の機能活性を評価するメタトランスクリプトーム解析は、細菌叢遺伝子の発現量を定量し、細菌叢と環境との相互作用の解明に貢献します。

3. 研究内容・成果

本研究グループは、複数の消化管部位にわたる細菌叢の機能変化を解析し、未知遺伝子の機能を予測する解析手法を開発しました。本手法の特徴は、複数の消化管部位にわたって細菌叢のゲノム配列を再構築することで未知遺伝子を含む細菌遺伝子を同定すること（図A, B）、メタゲノムとメタトランスクリプトームプロファイルの統合により、細菌叢のコミュニティ全体の遺伝子発現量だけでなく、1細胞あたりの遺伝子発現量を定量すること（図C, D, E）です。ベンチマークデータを用いて、本手法における細菌叢ゲノムの再構築精度を他手法と比較した結果、本手法は

最高精度を達成しました。さらに、本手法の特徴である同一遺伝子の同定により、遺伝子発現プロファイルの空間共変動解析が可能になりました。これにより、10,856個の未知遺伝子の機能の予測に成功しました。本手法をコモンマーモセット消化管のメタトランスクリプトーム解析に適用した結果、盲腸、横行結腸、糞便間における細菌叢の遺伝子発現量の変化は、その存在量の変化よりも動的であることが示されました。

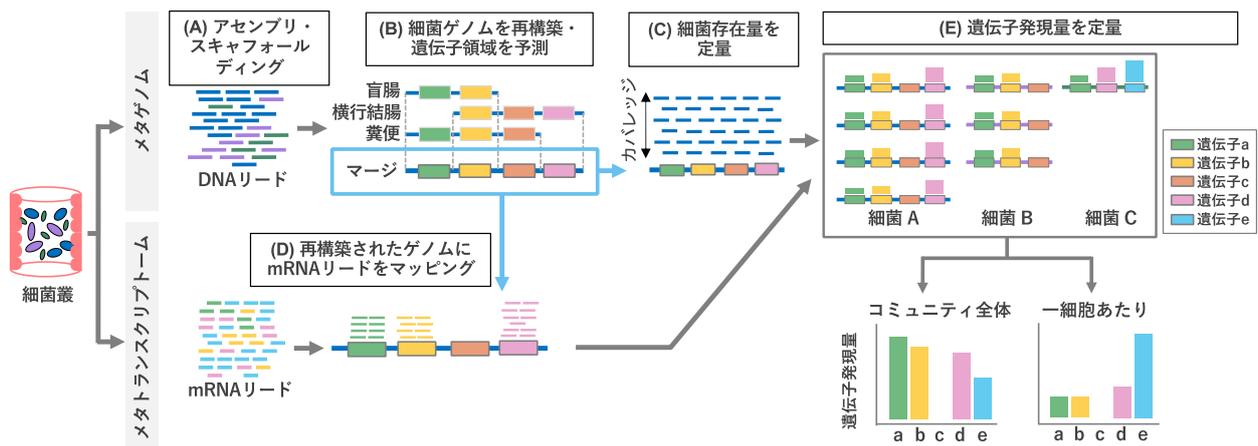


図. メタゲノムとメタトランスクリプトームを統合した提案手法の概要

4. 今後の展開

これまで、腸内細菌叢研究では糞便の細菌叢に焦点が当てられてきましたが、本研究の成果は消化管内の生物地理学的位置を考慮した細菌叢機能解析の重要性を強調しています。特に、結腸直腸癌や炎症性腸疾患などの部位特異的な炎症を誘発する疾患と腸内細菌叢との関係の解明に、本手法は有用であると考えられます。今後、本手法に宿主のトランスクリプトームプロファイルを統合することで、消化管内における細菌叢と宿主の相互関係の解明に発展していくことが期待されます。

<特記事項>

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」の支援により、「メタゲノムアセンブリに基づくメタトランスクリプトーム解析手法の構築とコモンマーモセットメタトランスクリプトーム地図の作成」課題（研究開発代表者：榊原康文）の一環として行われました。

<原論文情報>

論文名: Intraintestinal analysis of the functional activity of microbiomes and its application to the common marmoset intestine

受理日: 2022年8月22日

掲載誌: 『mSystems』, e00520-22, 2022

doi: <https://doi.org/10.1128/msystems.00520-22>

著者名: Mika Uehara, Takashi Inoue, Minori Kominato, Sumitaka Hase, Erika Sasaki, Atsushi Toyoda, Yasubumi Sakakibara

掲載日: 2022年8月25日

<用語説明>

※1 コモンマーモセット：新世界ザルの一種で、ヒトと同じ霊長類に属する。ヒトと解剖学的・薬理学的特徴が共通していることから、ヒトモデルの実験動物としてパーキンソン病、アルツハイマー病といった疾患モデルが開発されている。無菌状態の作製に成功した唯一の非ヒト霊長類である。

※2 メタトランスクリプトーム：微生物群集を含む試料中の全 RNA を網羅的に計測して得た情報。本研究では、次世代シーケンサーを利用して解読された微生物群集の RNA 配列情報を指す。

※3 メタゲノム：微生物群集の持つ遺伝情報。本研究では、次世代シーケンサーを利用して解読された微生物群集のゲノム配列情報を指す。

※4 空間共変動解析：複数の異なる条件で同様の発現変動パターンを持つ遺伝子を識別するデータ解析手法を共変動解析といい、発現変動パターンに空間的関連性を組み込んだ手法を空間共変動解析と呼ぶ。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<本発表資料のお問い合わせ先>

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 榊原 康文（さかきばら やすぶみ）

TEL：045-566-1791 FAX：045-566-1791 E-mail：yasu@bio.keio.ac.jp

<本リリースの配信元>

慶應義塾広報室（望月）

〒108-8345 東京都港区三田 2-15-45 TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640

E-mail：m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>