

複合微生物系で誰が何をしているか？

馬場 保徳

この原稿を執筆している頃、2018年FIFAワールドカップの対戦国決定のニュースが流れた。点の取り合いをするサッカーでは、多くのゴールを決める選手は目立つ。しかし、彼らのみでゴールを量産できるわけではなく、パスを出してくれる選手や守備の選手は欠かせない。複数人が絶えずプレーを続けるサッカー競技において、どの選手がどれほど効果的なプレーをしているか見定めることは至難の業である。目立たずともいふし銀の働きをする選手がいるため、誰を選手交代させるか、監督をしばしば悩ませる。11人のサッカーチームでも見定めが大変であるゆえ、もし何千人規模でプレーする団体競技があったとしたら、誰が何をしているか把握することは困難を極めるだろう。われわれの身の回りには、そのような団体競技を日夜行っている小さな集団があり、生活と密接に関係している。

“複合微生物系”という言葉に耳にしたことはあるだろうか。何種類もの微生物が共存する環境のことで、身近なところでは、私たちの腸内環境があげられる。腸内細菌が、いくつかの疾患に影響を与えることが示されるようになったことから、健康長寿に向けて腸内環境をデザインするという考え方で提唱されるようになった¹⁾。腸内環境をより望ましくデザインするためには、これら複合微生物系の“誰が何をしているか”を理解することが不可欠である。これを理解するために、複数のオミクス解析を組み合わせた統合オミクス解析が試みられている。たとえば、古くから腸内細菌代謝物とがんとの関連性が知られているが、Yoshimotoらは、メタボロミクスとメタゲノミクスを併用することで、原因細菌を同定するに至った²⁾。すなわち、血清メタボローム解析を行い、高脂肪食摂取時に腸管内に分泌された胆汁酸(コール酸)が、腸内細菌によりデオキシコール酸へと代謝され、これが腸管から再吸収された後、炎症性サイトカインの分泌を促し、肝臓がんを誘発することを報告した。そして、消化管内容物の16Sメタゲノム解析から、高脂肪食摂取時に特徴的に増加する配列を見だし、これがデオキシコール酸生産能を有する*Clostridium sordellii*であることを見出した。この他に、自閉症スペクトラム障害も、腸内細菌に起因することが報告される³⁾など、この分野ではメタボロミクス+メタゲノミクスの統合解析により、複合微生物系で“誰が何をしているか”が解き明かされ始めている。

一方、人工的な複合微生物系であるバイオリアクターに対しても、オミクス解析が用いられはじめた。腸内細

菌分野のように、ホストとのインタラクションを考える必要はないため、シンプルかと思いきや、微生物群集の限られた情報から事象を明らかにすることも、簡単ではない。DNAを解析対象とする場合、死菌および活動をしていない菌も検出されるため、メタゲノミクスを実施しても、実際に活躍している菌なのか否か判断がつかないことがある。たとえば、植物バイオマスからのバイオガス生産を行う場合、植物細胞壁の可溶化が重要である。可溶化槽の16Sメタゲノム解析では、植物細胞壁分解酵素を生産する菌は優占種として検出され続けているにも関わらず、その酵素活性はある時間から消失した事例もある⁴⁾。優占種=現場のキーマン、というケースばかりではないことが、複合微生物系の理解を難しくさせている。こういった場合、mRNAを解析対象にすると、有益となることがありうる。佐藤らは、メタトランスクリプトミクスを併用することで、メタゲノミクスだけでは理解できなかった事象を明らかにした⁵⁾。彼らが運転していた2基の重油廃水処理リアクターは、同じ条件で運転していたにもかかわらず、Reactor 1とReactor 2間の重油分解効率に大きな差が生じた。16Sメタゲノム解析では重油分解を担う微生物を明らかにすることはできなかった。しかし、メタトランスクリプトーム解析を実施した結果、脱窒菌が嫌氣的に重油を分解していたこと、そしてその呼吸基質である硝酸イオンの供給系(アンモニア酸化)の活性はReactor 1でだけ高く、これによって重油分解活性が促進されていたことを明らかにした。このアンモニア酸化細菌群の存在量は、全体の0.25%未満であり、このマイナー種がリアクター全体の重油処理能を左右したキーマンであった。このように、複数のオミクス解析を併用する技術は、これまでブラックボックスであった複合微生物系が駆動するバイオリアクターに対しても、“誰が何をしているか”を明らかにしはじめている。

今後、複合微生物系のメカニズム解明が益々進むことで、われわれの健康や地球環境に資する技術が、大きく進展することが期待される。

- 1) 株式会社メタジェン：<http://metagen.co.jp/> (2017/12/9)
- 2) Yoshimoto, S. *et al.*: *Nature*, **499**, 97 (2013).
- 3) Hsiao, E. Y. *et al.*: *Cell*, **155**, 1451 (2013).
- 4) Baba, Y. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **123**, 489 (2017).
- 5) 佐藤由也ら：日本生物工学会大会講演要旨集, 3P-I136 (2017).