

平成 22 年 5 月 27 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17020007

研究課題名(和文) 微生物ゲノムシーケンシング体制の活用による微生物システム解明への基盤構築

研究課題名(英文) Study of the microbial system based on high-throughput DNA sequencing

研究代表者

服部 正平 (HATTORI MASAHIRA)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：70175537

研究成果の概要(和文)：本研究はゲノムシーケンシング体制を活用して、微生物システム解明のための新たな研究基盤の構築を行った。とくに、大腸菌やビフィズス菌、ラクトバチラス菌等のヒト腸内に常在する腸内細菌の個別ゲノム解析、並びに難培養性細菌を含むヒト腸内細菌叢を丸ごと解析するメタゲノム解析法を確立し、ヒト腸内細菌叢に特徴的な遺伝子の同定とその機能特性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we established a new research infrastructure for the analysis of the biological system of bacteria by using high-throughput DNA sequencing technologies. Particularly, we focused on the genome analysis of human microbes such as *E. coli*, *Bifidobacteria* and *Lactobacillus* species, and also established a culture-independent metagenomic approach by which the biological function of human gut microbiota was clarified by comprehensively identifying genes encoded by the gut microbiota including unculturable species.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	103,200,000	0	103,200,000
2006年度	103,100,000	0	103,100,000
2007年度	103,100,000	0	103,100,000
2008年度	103,100,000	0	103,100,000
2009年度	103,800,000	0	103,800,000
総計	516,300,000	0	516,300,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・ゲノム生物学

キーワード：ゲノム、メタゲノム、微生物、腸内細菌

## 1. 研究開始当初の背景

微生物ゲノム研究分野では、そのゲノム情報を迅速かつ効率的に収集するために、また、本分野における世界的な研究競争に対応する観点から、プロセスの簡略化、コスト低減、高速化、高精度化、微量化等の技術開発を進

め、より効率的なシーケンス体制の確立が急務である。本シーケンス体制を駆使して領域内外の研究者との共同研究と支援を遂行し、我が国の微生物ゲノム研究の全体的な高度化を行う必要がある。

さらに、これまでの個別細菌のゲノム研究

に加えて、自然環境下に棲息する細菌集団（叢）のゲノムをそのまま解析し、その実体や機能特性を調べることも重要である。とくに、ヒトの腸管に棲息する腸内細菌叢はヒトの健康と病気に大きく関与しているにもかかわらず、その細菌組成や遺伝子組成の多くは不明のままである。そのため、ヒト腸内細菌叢がコードする遺伝子を網羅的に収集し、その実体と機能を解明するメタゲノム解析技術の開発が必要とされる。

## 2. 研究の目的

本研究は、「比較ゲノム」および「応用ゲノム」領域との連携等により、シーケンシング体制を活用して、種々の微生物ゲノム解析並びに自然環境下に棲息する微生物叢のメタゲノム解析を実行し、微生物ゲノム解析支援及び微生物システム解明のための新たな研究基盤の構築を目的とする。具体的には、期間中にトータルで約 200–300Mb のゲノム解析を目標とする。

## 3. 研究の方法

基本的に2つのタイプの研究を進めた。ひとつは「比較ゲノム」及び「応用ゲノム」領域から取り上げられるさまざまな微生物を対象としたゲノム解析支援である。これに関しては高速廉価なゲノム解析システムを駆使して当該テーマの推進を計った。2つ目は自然環境下の微生物叢のメタゲノム解析である。本研究では、ヒトの健康と病気/感染症と密接に関係するヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析をおもなテーマとした。数百種類の細菌から構成される複雑かつ多様なヒト腸内細菌叢を解明するため、細菌叢サンプルの収集法、細菌叢の溶菌法、ゲノム DNA の純化法/ライブラリー作成法、シーケンシングの情報学的解析法等の基本的なメタゲノム解析技術を確立した。

## 4. 研究成果

### (1) 細菌個別のゲノム解析（支援を含む）

77種類の細菌ゲノム解析を完了し、高精度に解読されたゲノムの総塩基数は約 235Mb となった。その内訳は、病原細菌 (31 株)、ヒト腸内 (常在) 細菌 (27 株)、昆虫共生細菌 (6 株)、産業有用菌 (6 株)、土壌や海洋棲息の環境細菌 (7 株) である (表 1)。この解読塩基数は本研究開始時の計画/目標値を越えており、目標は達成できたと考える。この他、本研究ではプラスミド、ファージ、細菌叢 16S リボソーム遺伝子等のシーケンシング及び次世代シーケンサーを用いたカビ等の真核微生物 (ゲノムサイズ: 35–125Mb) のドラフトゲノム解析も行った。これらの解析量から、高速かつ低コストでのシーケンシング技術の微生物ゲノム研究への活用、並

びに次世代シーケンサーをいち早く活用できる体制を本研究期間内に確立できたと結論できる。

各種細菌種の個別ゲノム解析では、昆虫共生細菌種のゲノム研究の2報が Science 誌に発表された。ひとつはキジラミの共生細菌カルソネラがわずか 160kb の世界最小のゲノムを有すること、また、そこにコードされる遺伝子が 182 個であることを発見した論文である (論文 9)。これまで、昆虫共生細菌のゲノムは進化の中で縮小化する傾向にあり、その最小サイズは 500kb 程度であろうと推定されていた。しかし、本研究のカルソネラはそれを大幅に下回る驚くべき極小ゲノムを持つことが明らかになった。カルソネラはほとんどの essential 遺伝子を欠失する一方で、アミノ酸合成系を維持する等、宿主との絶対共生関係が示唆された。現在、カルソネラが棲息するキジラミ菌細胞の転写物解析を行っており、その共生システム解明を進めている。2つ目はシロアリに共生する原生生物の共生細菌のゲノム解析である (論文 5)。この研究から、この共生細菌は空気中の窒素からアミノ酸を合成する経路をもつことを発見し、宿主シロアリに不足する窒素源を供給する共生システムが世界で初めて明らかになった。

表 1. 細菌ゲノム個別解析

	微生物	サイズ (Mb)	種類
1	<i>Adlercreutzia equolifaciens</i> DSM19450T	3.0	C
2	<i>Aeromonas hydrophila</i>	4.7	P
3	<i>Bacillus cereus</i> NC7401	5.2	P
4	<i>Bacteroides massiliensis</i> A_03	4.8	C
5	<i>Bacteroides</i> sp. A_01	5.0	C
6	<i>Bifidobacterium angulatum</i> JCM7096	2.0	C
7	<i>Bifidobacterium bifidum</i> JCM1255	2.2	C
8	<i>Bifidobacterium breve</i> JCM1192	2.3	C
9	<i>Bifidobacterium catenulatum</i> JCM1194	2.1	C
10	<i>Bifidobacterium dentium</i> JCM1195	2.4	C
11	<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC15707	3.2	C
12	<i>Bifidobacterium longum infantis</i> 157F-NC	2.4	C
13	<i>Bifidobacterium longum infantis</i> ATCC15697	2.8	C
14	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> JCM1200	2.5	C
15	<i>Bifidobacterium scardovii</i> JCM12489	2.6	C
16	<i>Bifidobacterium</i> sp. JCM16039	2.3	C
17	<i>Bifidobacterium</i> sp. JCM15439	2.3	C
18	<i>Burkholderia multivorans</i> ATCC17616	6.8	P
19	<i>Carsonella ruddii</i> PV	0.2	S
20	<i>Chlamydomydia felis</i> Fe/C-56	1.2	P
21	<i>Chlamydomydia felis</i> Fe/C-56	1.2	P
22	<i>Clostridium acetobutylicum</i>	4.0	I
23	<i>Clostridium chauvoei</i>	3.0	P
24	<i>Clostridium innocuum</i> JCM1292	3.0	C
25	<i>Clostridium paraputrificum</i> JCM1293	3.5	C
26	<i>Clostridium ramosum</i> JCM1298	3.2	C
27	<i>Clostridium septicum</i>	3.0	P

28	<i>Corynebacterium macginleyi</i> TBS-13	2.7	C
29	<i>Cyanothece</i> sp. TU126	6.0	E
30	<i>Cycloclasticus</i> sp. SUSI-4	2.3	E
31	<i>Diaphorina citri</i> 2次共生体	4.6	S
32	<i>Eggerthella</i> sp. YY7918	3.1	C
33	<i>Escherichia coli</i> 0103 strain12009	5.4	P
34	<i>Escherichia coli</i> 0111 strain1128	5.4	P
35	<i>Escherichia coli</i> 026 strain11044	5.7	P
36	<i>Escherichia coli</i> SE11	4.9	C
37	<i>Escherichia coli</i> SE15	4.7	C
38	<i>Fingoldia magna</i> ATCC29328	1.8	P
39	<i>Gardnerella vaginalis</i> JCM11026T	1.7	P
40	<i>Halomonas elongata</i>	4.1	P
41	<i>Helicobacter pylori</i> F16	1.6	P
42	<i>Helicobacter pylori</i> F30	1.6	P
43	<i>Helicobacter pylori</i> F32	1.6	P
44	<i>Helicobacter pylori</i> F57	1.6	P
45	<i>Ishikawaella</i> sp1	0.8	S
46	<i>Ishikawaella</i> sp2	0.8	S
47	<i>Lactobacillus casei</i> (zeae) ATCC393	2.9	I
48	<i>Lactobacillus fermentum</i> IF03956	2.1	E
49	<i>Lactobacillus paracasei</i> JCM8130T	3.0	I
50	<i>Lactobacillus reuteri</i> JCM1112	2.0	C
51	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC53103	3.0	I
52	<i>Lactococcus garviae</i> ATCC49156	2.0	E
53	<i>Lactococcus garviae</i> Lg2	2.0	E
54	<i>Lactococcus lastis</i> IO-1	2.4	E
55	<i>Methanocaldococcus</i> gasagricola RMAS	1.8	E
56	<i>Micromonospora olivasterospor</i>	8.0	I
57	<i>Orientia tsutsugamushi</i> IKEDA	2.0	P
58	<i>Parascardovia denticolens</i> JCM12538T	1.9	P
59	<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC33277	2.4	P
60	<i>Raoultella ornithinolytica</i> AA097	5.5	C
61	<i>Rickettsia japonica</i>	1.0	P
62	<i>Ruminococcus gnavus</i> TBH11	4.0	C
63	<i>Scardovia inopinata</i> JCM12537T	1.8	C
64	Segmented Filamentous Bacteria (Mouse)	1.9	C
65	<i>Serratia marcescens</i> SM28	5.2	P
66	<i>Sodalis glossinidius</i> str.morsitans	4.2	S
67	<i>Staphylococcus aureus</i> TY34	2.9	P
68	<i>Staphylococcus aureus</i> TY825	2.9	P
69	<i>Staphylococcus aureus</i> TY114	2.9	P
70	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC49775	2.9	P
71	<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	2.4	P
72	<i>Staphylococcus hyicus</i>	2.5	P
73	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC15305	2.5	P
74	<i>Streptococcus mutans</i> NN2025	2.4	P
75	<i>Streptomyces griseus</i> IF013350	8.5	I
76	<i>Treponema phagedenis</i>	3.5	P
77	<i>Wigglesworthia morsitans</i>	0.7	S
合計		234.5	

C:常在菌; P:病原菌; S:共生細菌; I:産業有用; E:環境菌

## (2) ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析

メタゲノム解析は本特定が我が国で最初の試みであった。本特定の開始(2005年)とともに、本特定の微生物学、バイオインフォマティクスの班員と特定外の免疫学や腸内

細菌学の研究者からなるコンソーシアム (Human Metagenome Consortium Japan: HMGJ) を立ち上げ、ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析を開始した。

この成果は2007年に論文発表することができた(論文7、表2)。発表した内容をまとめると、(1) 家族を含めた健康人の13サンプル(年齢が3ヶ月から40歳代の男女)について、サンプルあたり約8万リード(塩基数にして約55Mb)を生産し、トータルで約727Mbのメタ配列データを得た。(2) サンプルごとのアセンブリによって、15~50Mbの重複のないユニーク配列を得た(13サンプルのトータルで479Mb)。(3) 得られたユニーク配列から20,063~67,740個の遺伝子/サンプル(計66万個の遺伝子/13サンプル)を同定した。この遺伝子予測には野口、高木らが開発したMetaGeneプログラムを用いた。(4) 各遺伝子のアミノ酸配列を閾値(E値=-8)で公的データベースに対する相同性検索及びクラスタリングを行い、全遺伝子の約3/4が既知遺伝子と有意な配列類似度を有し、1,617~2,921COGs/サンプル(3,268 COGs/13サンプル)を得た。(5) 残りの162,647個(全遺伝子の約1/4に相当)は既知遺伝子と有意な配列類似度を示さない新規遺伝子候補と考えられた。これら新規遺伝子候補と他環境細菌叢(海や土壌)由来の新規遺伝子とのクラスタリング解析から、647個の腸内細菌叢由来の遺伝子だけから構成されるクラスター(5~48遺伝子)を見いだした。これらの遺伝子ファミリーは腸内細菌叢特異的であり、腸内細菌叢の機能解明に重要であると考えられる。(6) ヒト腸内細菌叢に特異的に増幅している遺伝子群(COGs)を腸内環境以外の各種環境細菌の遺伝子データベースとの比較から探索した。その結果、ヒト腸内細菌叢で有意に増幅している315個のCOGsを同定した(大人/離乳後の子供で237個、離乳前の乳児で135個、両者に共通するCOGsが58個)。これらのCOGsのうち炭水化物の代謝や輸送に関わる遺伝子が大きな割合(全遺伝子の約30%)を占めていた。大人/子供と離乳前乳児における炭水化物の代謝と輸送に関わる遺伝子を詳細に比較した結果、大人/子供では多糖類の分解に関わる遺伝子群が、乳児では単糖類の取り込みに関わる遺伝子群がそれぞれ有意に増幅していることがわかった。この結果は、腸内細菌叢の遺伝子(=機能)組成は食事成分に大きく依存することを強く示唆した。(7) 各個人の全遺伝子同士の配列類似度解析から、個人間の腸内細菌叢の関係を調べた。その結果、大人/子供(9サンプル)は互いに似た1つのグループ(大人タイプ)を形成するが、各離乳前乳児(4サンプル、乳児タイプ)はそれらの間及びそれらと大人/子供との間での配列類似度が明ら

かに低くなっていた。すなわち、腸内細菌叢の遺伝子及び菌種組成が離乳前後において大きく変化することが明らかとなった。また、親子間や家族内サンプルが他人よりも近い関係にあることや男女の差を示すデータは得られなかった。これらの結果は腸内細菌が個人に特徴的であることを示唆し、腸内細菌叢の形成機構や由来を解明する上での新たな視点を与えた。(8) 接合型トランスポゾン Tn1549に関連した5,325個の遺伝子群が高頻度に存在することを見いだした。これらの可動性遺伝子は腸内細菌叢特異的で他の環境由来の細菌ゲノムやメタゲノムデータには存在しない。この結果は、腸内環境が細菌間での遺伝子の伝達や分散等の水平伝播の場であることを裏付けており、接合型トランスポゾンが大きくそのプロセスに関与していることが示唆された。

本論文では、各メタゲノム配列リードの既知細菌ゲノム（リファレンスゲノム）へのマッピング解析による菌種組成解析を試みた。90% $\geq$ 、100bp $\geq$ の条件下のマッピングでは、メタゲノム配列リードの80%以上はマップされなかった。このことはメタゲノムデータの多くが未知腸内細菌に由来していることを示唆し、それらのゲノム情報がきわめて少ないことを意味した。そのため、ヒト腸内細菌株の分離とその個別ゲノム解析を進めた。腸内細菌を含むヒト常在菌の個別ゲノム解析は国際ヒト常在菌叢ゲノム解読計画（The Human Microbiome Project; HMP）でも大きな目標のひとつになっている。現時点において、本研究で決定した26株も含めて約300株の常在菌ゲノムの配列が決定されている。これらとDBJ等の公的DNAデータバンクに登録されている全細菌ゲノムをリファレンス（約1,200ゲノム）として、次世代シーケンサー454で得られた複数のヒト腸内細菌叢メタゲノムリード（後述）をマッピング解析したところ、平均して約50%のリードがマップされ、上記した2007年での約20%のマッピング率よりも菌種帰属できるリード数が増大した。このマッピング法は同属の異種菌種の識別も可能にするもので、PCR時におけるバイアスとキメラ配列の生成で問題となっている従来の16S配列をベースにした方法よりもより定量的な菌種組成解析法になると考えられる。HMPでは今後数年以内に難培養性細菌種も含めた1,000株のヒト常在菌個別ゲノムシーケンスを計画しており、将来的には90%以上のメタゲノムリードの菌種帰属が可能になると見込まれる。

なお、本研究では、細菌叢の構成細菌種のほぼすべてを溶菌する方法も開発した（論文8）。本方法はリゾチームに加えてアクロモペプチダーゼというグラム陽性菌の溶菌に効果的な酵素を併用することによって達成で

きた。これまでいくつかの細菌叢の溶菌法が開発されているが、その評価はほとんどなされておらず、細菌叢メタゲノム解析を進める上できわめて大事な研究である（論文3）。さらに、本酵素法は他のビーズ粉砕法や市販キットよりも高分子量かつ高収率にDNAを回収でき、インサートサイズが大きいライブラリーの作成やバイアスの少ないメタゲノムデータの取得にきわめて有効な方法である。

表2. 13名の日本人腸内細菌叢のサンプル、シーケンシング、遺伝子同定のまとめ

サンプル名	年齢	塩基数 (Mb)	重複のない塩基数 (Mb)	同定遺伝子数	既知遺伝子数	新規遺伝子数
In-A	45	52.5	29.9	38778	30210	8568
In-B	6ヶ月	62.8	14.9	20063	15127	4936
In-D	35	55.1	49.5	67740	49079	18661
In-E	3ヶ月	56.8	28.1	37652	28513	9139
In-M	4ヶ月	57.8	26.4	34330	27050	7280
In-R	24	55.4	46.8	63356	46104	17252
F1-S	30	53.6	38.9	54151	40771	13380
F1-T	28	55.4	44.3	65156	47955	17201
F1-U	7ヶ月	53.9	25.8	35260	28711	6549
F2-V	37	55.9	47.0	66461	49955	16506
F2-W	36	54.9	41.0	57213	43625	13588
F2-X	3	56.6	40.1	57446	42452	14994
F2-Y	1.5	56.3	46.3	64942	50349	14593
計		726.9	478.8	662548	499901	162647

### (3) 次世代シーケンサーを用いた微生物ゲノム解析

本特定で購入したロッシュ社454シーケンサーの技術確立をめざして、これまでに30回以上のラン（最新バージョンである454FLX Titanium）を細菌ゲノムやメタゲノム、他の真核微生物ゲノムに対して行った。本機種での1ランにおける仕様値はトータルリード数：100万、トータル塩基数：400Mb、リード長：400塩基である。本研究での25ランの統計値は、平均リード数：1,036,000リード（1.036）、平均塩基数：384.3Mb（0.9608）、平均リード長：370塩基（0.9248）（括弧内は仕様値に対する割合）となり、ほぼ仕様値通りのデータが取得でき、ルーチン稼働できる技術を確認した。

454で得られるゲノム配列のqualityについてもいくつかの検討を行った。既に完成版である大腸菌SE11株（4.9Mb）を454でシーケンスし、454リード専用のNewblerでのアセンブリデータを完成版配列と比較した。

その結果、base callのエラー部位は207カ所(0.0042%)のみであり、その大部分は同じ塩基が7個以上並んだホモ塩基部位における1塩基欠失または挿入であった。また、5カ所のミスアセンブリの箇所があった。これらの結果から、454の配列精度は99.99%以上であり、ドラフト配列として十分に使用可能であることを実証した。しかしながら、1塩基の欠失挿入は遺伝子の同定に不適であり、これらのエラー部位を発見する技術開発が必要である。

454を用いたメタゲノム解析で判明した事実として、454の全リードの中には10-20%のredundant readsが含まれる。このredundant readsは同じ塩基で始まる同一配列をもったリードのことであり、2リード以上(最大で数百リード)の同一配列をもつリードが数百種類存在する。メタゲノム解析はランダムなショットガンシーケンスであるので、このような同一配列が2から100リード以上生産されることはあり得ない。これらが生産するのは、1分子のDNAに対して1個以上の固定ビーズが鋳型DNAの調製におけるemulsion PCR中に存在することが原因となっている。通常、鋳型DNAとビーズは1:1の比でemulsion PCRされるのだが、その比がビーズ過剰になったときredundant readsが生産される。つまり、同一配列のDNAが複数のビーズに固定され、これらのビーズが独立したポアの中でシーケンスされるため、redundant readsができる。redundant readsは簡単なコンピュータ操作により検出・除去でき、多くの解析には問題はなく、また、アセンブリにも影響を及ぼさない。しかし、16Sリボソーム配列のシーケンスのような特異的な領域のシーケンスではredundant readsと正しいreadsを区別することができず、定量性を求める菌種組成の解析にはまったく使用できないという大きな欠点をもつことがわかった。このDNAとビーズの混合比はマニュアル操作であり、今後改良する必要が多分にある。

#### (4) 国内外での成果の位置づけ

本特定ゲノム4領域班員を中心に構成されたHMGJ(上述)による日本人13名の腸内細菌叢メタゲノム解析の論文発表(論文7)では、発表時点で世界最大の配列データ量を公的DNAデータバンクにリリースした。この論文発表は国内の新聞にも報道され、国外においてはこのデータセットを用いた新規遺伝子産物の立体構造解析、メタゲノム解析パイプラインの構築、遺伝子予測プログラムの開発等の多くの研究に波及している。また、研究代表者は、国内外での国際シンポジウムや学会等のシンポジウムに招待・基調講演者として招聘された。最近の欧米におけるヒト

常在菌ゲノム研究をテーマとした国家プロジェクトの開始は、本分野の重要性を示すものであり、この世界の流れの中で上記のKurokawa論文は先行研究としてきわめてタイムリーであった。さらに、本特定の生命システム情報班員である野口らが開発した遺伝子予測プログラムMetaGeneは国際的に高い評価を受け、現在はメタゲノムデータからの遺伝子予測の国際標準プログラムとして汎用されている。

この他、世界初のシロアリ共生細菌や世界最小ゲノム(160kb)をもつキジラミ共生細菌カルソネラのゲノム解析論文はともにScience誌に記載され、国内外の一般新聞やNature News等にも取り上げられた(論文5, 9)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計28件)

1. 藤、服部他(全14名, 1, 14番目): Complete genome sequence of the wild-type commensal *Escherichia coli* strain SE15 belonging to phylogenetic group B2. J. Bacteriol. 192, 1165-1166 (2010). 査読有
2. 藤、服部他(全7名, 2, 7番目): Complete genome sequence of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103. J. Bacteriol. 191, 7630-7631 (2009). 査読有
3. 服部, Taylor TD: The human intestinal microbiome: A new frontier of human biology. DNA Res. 16, 1-12 (2009). 査読有
4. 藤、服部他(全12名, 2, 12番目): Complete genome sequence and comparative analysis of the wild-type commensal *Escherichia coli* strain SE11 isolated from a healthy adult. DNA Res. 15, 375-386 (2008). 査読有
5. 本郷、服部他(全11名, 5, 10番目): Genome of an endosymbiont coupling N<sub>2</sub> fixation to cellulolysis within protist cells in termite gut. Science 322, 1108-1109 (2008). 査読有
6. 大西、服部他(全9名, 8番目): The genome sequence of the streptomycin-producing microorganism *Streptomyces griseus* IF0 13350. J. Bacteriol. 190, 4050-4060 (2008). 査読有
7. 黒川、藤、高見、服部他(全20名, 5, 7, 20番目): Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. DNA Res. 14, 169-181 (2007). 査読有
8. 森田、高見、服部他(全8名, 6, 8番目):

- An improved isolation method for metagenomic analysis of the microbial flora of the human intestine. *Microbes Environ.* 22, 214-222 (2007). 査読有
9. 中鉢、藤、服部他 (全7名, 3, 7番目) : The 160-kilobase genome of the bacterial endosymbiont *Carsonella*. *Science* 314, 267 (2006). 査読有
  10. 藤、山下、服部他 (全7名, 1, 4, 6番目) : Massive genome erosion and functional adaptations provide insights into the commensalistic lifestyle of the tsetse endosymbiont, *Sodalis glossinidius*. *Genome Res.* 16, 149-156 (2006). 査読有

[学会発表] (計 81 件)

1. 服部 : High-throughput analysis of human gut microbiomes by next generation sequencing. 第 83 回日本細菌学会: International Symposium 'Microbiota and Intestinal Homeostasis' (2010 年 3 月 29 日, 横浜). 招待講演
2. 服部 : Metagenomics: a gene-centric approach for the human gut microbiome research. 2009 symposium on the metabolism of foods and drugs by intestinal microflora. (2009 年 10 月 20 日, 韓国ソウル). 招待講演
3. 服部 : Metagenomic analysis of the human gut microbiota: A new frontier of human biology. JSPS-DST Asian Academic Seminar 2008 (2008 年 12 月 26-30 日, インドバンガロール). 招待講演
4. 服部 : Sequencing of human gut microbiomes. The 7<sup>th</sup> Advance Genomics Workshop (2007 年 11 月 27-28, 東京). 招待講演
5. 服部 : Sequencing of bacterial genomes and metagenomes. Metagenomics 2007 (2007 年 7 月 11-13 日, 米国サンディエゴ). 基調講演

[図書] (計 23 件)

1. 服部: メタゲノミクスとヒト腸内細菌叢の機能 実験医学増刊号「遺伝子医学の最前線と次世代シーケンサー」実験医学 27 (12), 121-127 (羊土社 2009).
2. 服部: 腸内細菌叢のメタゲノム解析とヒト生物学への展開 「感染・炎症・免疫」 39 (1), 2-13 (医薬の門社 2009).
3. 服部: ヒトの腸内細菌叢の全体像-メタゲノム解析から見えてきたこと- 科学 78 (1), 30-33 (岩波書店 2008).

[その他]

1. ヒト腸内細菌叢メタゲノムデータベース <http://metagenome.jp/microbes/>  
内容: ヒト腸内細菌叢を構成する腸内細菌のゲノム配列と遺伝子アミノ酸配列情報
2. 報道関連情報 (朝日新聞 2005.11.26; 毎日新聞 2006.10.13; 日刊工業新聞 2006.12.7; 朝日新聞 2007.7.23; 日経新聞 2007.9.17; 毎日新聞 2007.10.19; 日経新聞 2007.10.7; 読売新聞 2008.7.6; 読売新聞 2008.11.17; NHK サイエンスゼロ 2008.7.26)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

服部 正平 (HATTORI MASAHIRA)  
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授  
研究者番号: 70175537

(2) 研究分担者

山下 敦士 (YAMASHITA ATSUSHI)  
北里大学・北里生命科学研究所・助手  
研究者番号: 20348585

(H17, H18 年度のみ)

藤 英博 (TOH HIDEHIRO)  
理化学研究所・基幹研究所・研究員  
研究者番号: 10353468

(H20→H21: 連携研究者)

高見 英人 (TAKAMI HIDETO)  
海洋研究開発機構・極限環境生物圏研究センター・グループリーダー  
研究者番号: 70359165

(H20→H21: 連携研究者)

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: