

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15195

研究課題名（和文）ラオス北部における都市化が及ぼす腸内微生物叢への影響

研究課題名（英文）Effects of Urbanization on Gut Microbiome in Laos

研究代表者

増岡 弘晃（Hiroaki, Masuoka）

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・特別研究員

研究者番号：00903692

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、腸内微生物叢のメタゲノムデータを用いてピニング解析を実施し、細菌のドラフトゲノム（MAG: Metagenome-Assembled Genomes）を構築した。ラオスのメタゲノムデータと発展途上国由来の公開データを合わせ、発展途上国の人々の腸内由来のMAGを網羅的に収集した。さらに、先進国由来のMAGを含むデータベースと統合し、10,000以上の高品質なMAGを収集することができた。一部のメタゲノムデータに付随した経済指標情報を基に統計解析を行い、経済発展によって変動する菌株を推定できた。様々な疾患コホートにおける分布も評価した結果、複数疾患で共通して増加する菌株が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、発展途上国の腸内微生物叢から高品質なドラフトゲノム（MAG）を構築することで、腸内細菌の多様性理解を深めることに貢献し、グローバルな微生物データベースの拡充に繋がる研究だと考えている。経済発展によって菌株の分布が変動し、さらに変動した菌株が疾患と関連するという発見は、腸内微生物とヒトの健康が密接に関連していることを示唆しており、公衆衛生政策の改善やヒトの健康増進を目指すための基礎データを提供するものである。

研究成果の概要（英文）：In this study, contig binning analysis was performed using metagenomic data of the gut microbiota to construct bacterial draft genomes (MAG: metagenome-assembled genomes). By combining metagenomic data from Laos with publicly available data from developing countries, we comprehensively collected MAGs derived from the guts of people in developing countries. In addition, we integrated these with databases of MAGs from developed countries and successfully collected over 10,000 high-quality MAGs. Based on economic indicator information attached to some of the metagenomic data, statistical analysis was performed, allowing us to estimate strains that fluctuate with economic development. Evaluation of the distribution across different disease cohorts revealed strains that consistently increased in several diseases.

研究分野：腸内微生物学

キーワード：腸内マイクロバイオーーム メタゲノム解析 衛生仮説 近代化 ラオス 非感染性疾患

1. 研究開始当初の背景

肥満や糖尿病を始めとする基礎疾患を持つ人は、感染症にかかりやすく重症化しやすいことが知られており、世界的な脅威となった COVID-19 感染症においても同様の報告がなされている [Wang et al. (2020). *Aging* (Albany NY)]. これらの疾患は、近代化あるいは都市化によって罹患率が増加することが知られており、都市化が急速に進行する現代においては、感染症の重症化リスクが高い人口がますます増加することが想定される。こうした基礎疾患は、都市化による食生活の変化および身体活動量の低下によって罹患率が上昇すると考えられてきた。ところが、近年の研究により、腸内細菌叢もこれらの疾患の発症機序に大きく関わっていることが分かってきた [Turnbaugh et al. (2006). *Nature*; Clement et al. (2012). *Cell*].

しかし、都市化による腸内細菌叢への影響については、これまでに腸内細菌叢を構成する菌種の大規模な入れ替わりや生物多様性の減少があること [Schnorr et al. (2014) *Nat. Commun.*], 腸内細菌叢に含まれる多くの細菌種や機能遺伝子が失われている可能性などが指摘されている [Segata. (2015). *Curr. Biol.*]が未だに不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、腸内微生物叢に焦点を当て、「経済発展がどのように腸内微生物叢、およびヒトの疾患に影響を与えるのか」という問いを詳細なメタゲノム解析によって解明することを目的とした。具体的には、「どのような腸内細菌株が経済発展によって変動するか」、「経済発展によって変動した菌株が様々な疾患の発症と関連するか」という2つの問いの解決を目的とした。

3. 研究の方法

採取したラオス北部民の糞便から得られた腸内微生物の細菌 16S 配列データおよびメタゲノムデータを取得した。16S 配列データからは、OTU 解析を行うことで Genus レベルまでの菌組成を算出した。また、メタゲノムデータを用いて、コンティグピニング解析を実施し、ドラフトゲノム (MAG: Metagenome-Assembled Genomes) を構築した。発展途上国由来の公開データや先進国由来の MAG を含むデータベースを組み合わせて、腸内細菌 MAG を網羅的に収集した。さらに、経済指標情報が付随した一部のメタゲノムデータにおける MAG の分布を計算し、経済指標データを用いた統計解析を行うことで、経済発展によって変動する菌株を推定した。また、様々な疾患患者の腸内微生物叢のメタゲノムデータを収集し、疾患コホートにおける MAG の分布を網羅的に評価した。

4. 研究成果

(1) 経済発展によって変動する腸内細菌

ラオス北部における都市と郊外のそれぞれの地域で、人々の腸内細菌叢の組成が異なっていることが 16S データの OTU 解析から明らかになった。腸内細菌叢組成が個人の経済指標に応用できる可能性が示唆された。また、糞便提供者の中には糞便からノロウイルスやアデノウイルスなどの腸炎ウイルスが検出されるが無症状である無症候性キャリアが存在していた。こうした人々の腸内細菌叢は非キャリアの人々とは異なること、および多様性が高い傾向にあることも明らかになった。

また、メタゲノムデータを用いたコンティグピニング解析によって、1,000 以上の腸内細菌のドラフトゲノム (MAG: Metagenome-Assembled Genomes) が構築された。発展途上国由来の公開データにも同様の解析を行い MAG を構築することで、発展途上国の人々の腸内由来の MAG が網羅的に収集された。さらに、先進国由来の MAG を多く含む MAG のデータベースと統合することで、様々な地域由来のものを含む 10,000 以上の高品質なヒト腸内細菌 MAG が収集できた。

一方で、ラオスのデータに加えて、タンザニアと南アフリカで採取された腸内微生物叢の公開メタゲノムデータ (Strazar et al. (2021). *Nat Commun* & Tamburini et al. (2022). *Nat Commun*) には経済指標情報が付随しており、これらの 3 コホートにおける MAG の分布と経済指標データを用いて統計解析を行うことで、経済発展によってグローバルに変動する菌株を推定することができた。経済発展によってグローバルに増加すると推定された菌株を「Emerging MAG」と定義したが、その数は約 300 種であった。また、経済発展に伴い減少すると推定された菌株を「Missing MAG」と定義したが、その数は約 200 種であった (図 1)。

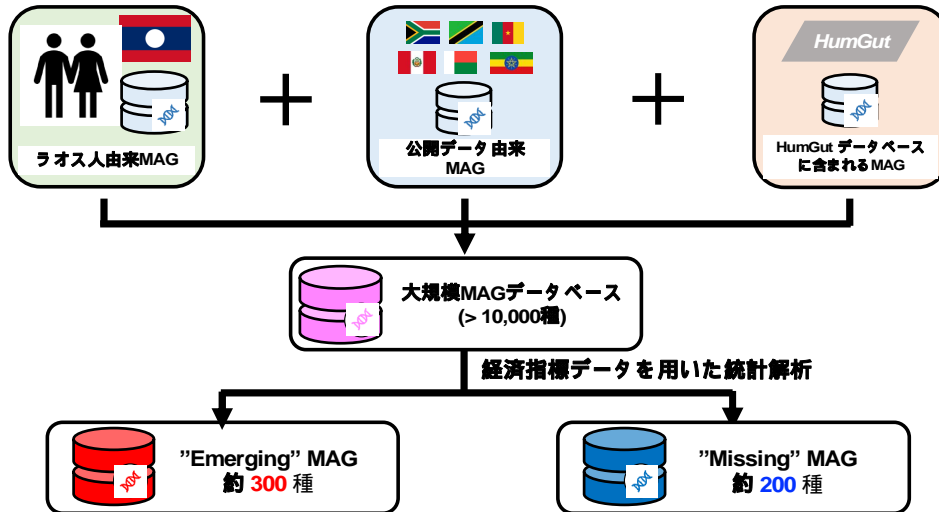


図 1: 本研究において収集および定義した MAG の概略図

(2) 経済発展によって変動した腸内細菌が疾患に与える影響

経済発展に伴って、患者数が増加している自己免疫疾患や精神疾患、生活習慣病に着目し、これらの疾患の発症や重症化に腸内微生物の関連があると考え、該当する様々な疾患の腸内微生物叢のメタゲノムデータを収集した。で収集した MAG の疾患コホート内における分布を算出し、統計解析によって各菌株と疾患の有無との相関関係を評価した。その結果、Emerging MAG の中に、多発性硬化症 (Ventura et al. (2019). SciRep.) を含む複数の疾患において、その存在率と疾患の有無との間に正の相関を持つ MAG が多数存在していることを示唆するデータが得られた。今後、より多くの地域および疾患メタゲノムデータを収集し、さらに包括的な解析を行うことを計画している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sekiya Sae, Masuoka Hiroaki, Mizuno Yuki, Kibe Mihoko, Kosaka Satoko, Natsuhara Kazumi, Hirayama Kazuhiro, Inthavong Nouhak, Kounnavong Sengchanh, Tomita Shinsuke, Takayasu Lena, Suda Wataru, Yagyu Fumihiko, Umezaki Masahiro	4. 巻 110
2. 論文標題 Asymptomatic Enteric Virus Infections and Association with the Gut Microbiome in Rural Residents of Northern Laos	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	6. 最初と最後の頁 759 ~ 767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4269/ajtmh.23-0209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiroaki Masuoka
2. 発表標題 Alterations of symbiotic gut microbes by urbanization
3. 学会等名 The 36th JSME & The 13th ASME (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 増岡 弘晃
2. 発表標題 都市化が生んだ"missing / emerging" microbial genesが疾患リスクにもたらす影響
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------