



腸内でのメタン生成菌の役割

吹谷 智

我々の腸内には、約100兆個の微生物が居住しており、その数はヒトの全細胞数の10倍にも及ぶと言われている。「そこにはどのような微生物が住んでいるのか?」というのが、腸内細菌研究の第一の疑問である。

この疑問を解明するために、まず腸内細菌の選択的な分離培養技術の開発に続いて、種々の分子生物学的な腸内細菌叢の解析手法が開発され、培養されていない菌群を含むヒト腸内細菌叢の構造が明らかになってきている。さらに現在、ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析が米国、欧州、本邦でしのぎを削って行われており、非常にホットな研究領域となっている^{2,3)}。

このように第一の疑問である「腸内細菌叢の構造」が解明されつつある状況で、第二の疑問として「腸内細菌は腸内で何をしているのか?」という疑問が出てくる。この疑問に対して *in vitro*, *in vivo* でさまざまな研究が行われているが、ゲノム解析の進展に伴い、ゲノム配列情報を利用したゲノム機能解析 (functional genomics) の手法が腸内細菌叢の機能を明らかにするために応用され始めている。ゲノム機能解析を行って腸内細菌叢の機能の一端を明らかにした例として、Samuelらの報告がある⁴⁾。

彼らはヒト腸内細菌の主要なメンバーであるバクテロイデス属の細菌 *Bacteroides thetaiotaomicron* と、ヒト腸内由来のメタン生成菌 (細菌ではなくアーケア) の代表的な種である *Methanobrevibacter smithii* を無菌マウスに接種し、嫌気性細菌・メタン生成菌・宿主の三者間の *in vivo* での相互作用を、マイクロアレイ解析やメタボローム解析というゲノム機能解析の手法を主に用いて調べた。

主に比較されたのは、(1) *B. thetaiotaomicron* のみを定着させた群と、(2) *B. thetaiotaomicron* と *M. smithii* を両方定着させた群である。腸内での菌数測定の結果、両者を共存させることにより、両者とも腸内での菌数が100~1000倍に増加していた。そのメカニズムは以下のようになっていることが明らかになった。① *B. thetaiotaomicron* がマウスの餌に含まれるフルクトース含有多糖 (フルクタン) を発酵により分解し、エネルギー生成を行う。②その際に生成する水素 (直接的な証明はされていない) およびギ酸を *M. smithii* が利用し、メタン生成によりエネルギーを得る。③水素の蓄積は細菌のATP生成を阻害するため、*M. smithii* が水素を消費することで *B. thetaiotaomicron* の発酵を促進する。このような相互作用のメカニズムで両者のエネルギー獲得が促進され、腸内での増殖

を活性化したのではないかと結論づけている。

また、両菌種が存在することで、*B. thetaiotaomicron* の代謝関連遺伝子の発現が変化し、酢酸およびギ酸生成系遺伝子の発現上昇、酪酸およびプロピオン酸生成系遺伝子の発現低下が観察された。実際に盲腸内の代謝産物 (単鎖脂肪酸) の全体量に変化は観察されなかったが、酢酸の占める割合が増加していた。さらに酢酸はマウスの腸管で吸収され、肝臓での脂質の新規合成を促進し、組織の脂肪蓄積量が増加していることも明らかにされた。これらの結果より、メタン生成菌が存在することで、三者がそれぞれより多くのエネルギーを得ていると結論されている。

Samuelらの報告は、マウスをヒトのモデルとした動物実験による解析結果である。では実際にヒトの腸内で、メタン生成菌はエネルギーの獲得と脂肪の蓄積に貢献しているのだろうか?

ヒトでの同様の実験は不可能だが、メタン生成菌の存在と脂肪蓄積 (肥満) の関係については、疫学的な調査が可能であると考えられる。腸内のメタン生成菌の存在は、呼気中のメタン濃度の測定により調査されており、北米では33-60%のヒトに存在するが、日本人では12-26%と報告されている⁵⁾。このことから、メタン生成菌を腸内に持つ日本人の割合は北米在住者に比べて低いと推察される。

北米、特に米国における肥満者の割合と肥満の度合いは、日本人の比ではないことは多くの人が感じる場所である。食生活、遺伝的な違いなどさまざまな要因がそこには存在すると考えられるが、本稿で取り上げたメタン生成菌の存在と、脂肪蓄積との間に関連性はあるのか? という点に非常に興味を持たれる。この疑問については、さらにヒト腸内細菌叢の解析が進展し、肥満状態・人種などに基づいた比較解析により、明らかになってくるだろう。

- 1) 光岡: 腸内細菌の分子生物学的実験法, 財団法人日本バイオサイエンスセンター (2006).
- 2) Kurokawa, K. *et al.*: *DNA Res.*, **14**, 169 (2007).
- 3) Turnbaugh, P. J. *et al.*: *Nature*, **449**, 804 (2007).
- 4) Samuel, B. S. and Gordon, J. I.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 10011 (2006).
- 5) 森井ら: 産業医科大学雑誌, **25**, 397 (2003).