

環境微生物のオミックス解析

野田 悟子

土壌や海洋などの自然環境や、ヒトをはじめとする動物や植物などの表面や体内にはきわめて多様な微生物が生息しており、それらの相互作用により物質循環が成り立っている。以前から、顕微鏡で観察される微生物の一部しか培養できないことは認識されていたが、16S rRNA 遺伝子を用いた多様性解析が行われるようになると、自然生態系は予想よりもはるかに多様な微生物種から構成されていることが明らかになった。栄養源を含有する培地にコロニーを形成させるという、コッホ以来の伝統的な手法で単離培養できる微生物は、実際に存在するうちの数%にしか過ぎないのである。

このような、培養が難しい微生物が大部分を占める環境中の微生物群の全体構造や機能を探る方法として、メタゲノム解析が行われるようになった。環境中の微生物のゲノムの集合体であるメタゲノムを、単一種の生物のゲノム解析と同じようにランダムにシーケンスする手法で、Tysonらが鉄鉱山の酸性廃水中の細菌バイオフィルム¹⁾を、Venterらがサルガッソー海の海洋細菌群²⁾のメタゲノム解析をほぼ同時期に発表したのが2004年のことである。その後の次世代シーケンサーの処理能力の進化により、わずかの期間に解析速度が飛躍的に向上した。現在では、複数のメタゲノムを比較することで、新たな知見を得るという大規模な研究へと発展しつつある。

ヒトの腸内細菌叢は他の環境に比べ培養可能な割合が高く、2～3割は培養できるといわれているが、培養法では得られない多くの新しい知見がメタゲノム解析で得られている。これまでに、欧州の124人や、欧米人と13人の日本人を含む39人の腸内微生物の比較メタゲノム解析が行われている。欧州の124人の解析では³⁾、576.7Gbpもの塩基配列が決定され、330万個の遺伝子が同定された。この解析で1000種以上の腸内細菌の存在が推定され、各個人にはこのうちの160種以上が存在していることが示された。メタゲノムで得られる微生物の持つ機能遺伝子の情報から、宿主特性と関連する遺伝子も推定されている⁴⁾。このうち、年齢と12種の腸内細菌の遺伝子が関連していると推定されている。宿主の加齢にともない代謝機能が低下すると推定されるスターチの分解に関わる酵素Glycosidaseなどが年齢と共に増加していること、細菌の腸内環境での生存にも関係しているストレス応答シグマ因子(σ^{24})が年齢とともに減少していることが明らかになった。また、F-type ATPase 遺伝子などの3つの遺伝などがヒトの肥満度を表す体格指数BMIと強く関連していることも明らかにされた。

宿主特性と関連する腸内細菌の機能を明らかにすることは、腸内細菌と健康や疾病との関係の解明にも繋がるものと考えられる。

一方で、一般に微生物はさまざまな環境要因や生物間の相互作用により遺伝子発現を制御するため、ゲノム解析で検出された遺伝子のすべてが、実際にその環境で機能しているとは限らない。近年では、ゲノムを代表とする生体分子を網羅的に解析するオミックス解析のうち、発現遺伝子のトランスクリプトーム解析や、タンパク質同定を行うプロテオーム解析、代謝産物を検出するメタボローム解析も、環境中の微生物の機能解析法として用いられている。

すでに手法の確立されている真核生物のEST解析とは異なり、原核生物の発現遺伝子解析ではmRNAの精製法等で工夫が必要となるが、さまざまな環境の微生物群集の解析が行われている。Frias-Lopezらは、北太平洋還流の微生物群のメタゲノム解析とメタトランスクリプトーム解析を行い、光合成や炭素固定、窒素同化に関わる遺伝子が高発現して、海洋の物質循環に大きく寄与していることを明らかにした。さらに、メタトランスクリプトーム解析で効率的に新規遺伝子を検出できることも示した⁵⁾。

最近、5種の化学合成細菌と共生する海生の環形動物(ミミズなどの仲間)の、メタプロテオーム解析とメタボローム解析が報告され、すでに行われていたメタゲノム解析では推定できていなかった代謝経路や、予想していなかった代謝経路の存在が明らかにされた⁶⁾。今後、ますます環境微生物の解析にもオミックス解析手法が適用されていくものと思われる。

メタゲノムを始めとする環境微生物のオミックス解析は、膨大なデータの情報処理のスキルが必要であるだけに、一般の研究者にはハードルが高く感じられるが、遺伝子からタンパク質、代謝産物までの包括的な理解が進むことで、産業応用や環境保全などの多くの分野が発展することを期待したい。

- 1) Tyson, G. W. *et al.*: *Nature*, **428**, 37 (2004).
- 2) Venter, J. C. *et al.*: *Science*, **304**, 66 (2004).
- 3) Qin, J. *et al.*: *Nature*, **464**, 59 (2010).
- 4) Arumugam, M. *et al.*: *Nature*, **473**, 174 (2011).
- 5) Frias-Lopez, J. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 3805 (2008).
- 6) Kleiner, M. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, E1173 (2012).