

シンポジウム 1-1

マルチオーム解析による宿主—腸内細菌相互作用の解明

○大野博司^{1,2}, 福田真嗣^{1,2}¹理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター,²横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科

【背景・目的】動物の腸内に生息する膨大な数の腸内細菌叢は、腸管上皮細胞を介して宿主と相互作用することにより、宿主の健康や病態に大きな影響を与えられと考えられるが、その実態はブラックボックスであった。しかし最近のゲノム、トランスクリプトーム、メタボロームを統合したマルチオーム手法を適用することにより、複雑な腸内共生系の分子レベルでの理解が可能になりつつある。今回は、腸管出血性大腸菌O157感染無菌マウスという単純なモデル系を用いたビフィズス菌の作用、ならびに、SPFマウスにおける食物繊維摂取が腸内環境代謝動態に及ぼす影響の解析を例に、腸内共生系の解析におけるマルチオーム手法の可能性について検討した。

【方法】①ビフィズス菌を前投与した群としない群の無菌マウスにO157を経口感染させ、大腸の組織観察、大腸上皮のトランスクリプトーム、糞便のメタボローム、ビフィズス菌のゲノム解析を統合することにより、ビフィズス菌によるO157感染死予防の分子メカニズムの解明を試みた。②SPF環境下で飼育したBALB/cマウスに通常餌と小麦ふすま由来繊維5% (w/w) 含有餌（高繊維餌）を1週間ごと交互に摂取させ、糞便サンプルを用いて腸内フローラ組成の変動、発現遺伝子群の変動、および腸管内代謝物の変動解析を行った。得られた情報を数値化し、多変量解析および共相関解析を行った。高繊維餌摂取によるマウス腸内細菌叢—発現遺伝子群—代謝物間の変動を3次元マトリックス相関情報として抽出し、相関情報に基づく分子間ネットワークを構築した。

【結果および考察】①O157感染死を抑制できるビフィズス菌と抑制できないビフィズス菌があった。ゲノム解析ならびにメタボローム解析の結果、抑制できるビフィズス菌には果糖のトランスポーター遺伝子が存在し、果糖を利用することで抑制できないビフィズス菌に比較して、大腸内でより多くの酢酸を産生していた。この酢酸の大腸上皮保護作用により、大腸上皮がO157による細胞死を免れることが、感染死抑制のメカニズムであることがわかった。②腸内細菌叢—発現遺伝子群—代謝物間の相関情報を元に高繊維餌摂取による腸内環境の変動を加味した分子間相関ネットワークを構築した結果、代表的なネットワークモジュールは短鎖脂肪酸の変動を中心に構成されることが明らかとなった。また本手法により、少数の分子間ネットワークから構成される独立モジュールも構築できたことから、本手法は軽微な腸内環境変動を理解する上でも有用となりうることが示唆された。

Analysis of Host-intestinal Microbiota Interaction via Multi-omics Approach

○Hiroshi Ohno^{1,2}, Shinji Fukuda^{1,2}

¹Research Center for Allergy and Immunology, RIKEN,

²Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University

[Background and Purpose] It is believed that the microbiota residing in our intestinal lumen in a enormous number could significantly impact our physiology and pathology; nevertheless, molecular mechanisms of their action has long remained to be elucidated. Emerging multi-omics approach, combining genomics, transcriptomics and metabolomics, is enabling to understand the complex gut ecosystem at the molecular level. Here, we discuss the potential of multi-omics approach in two mouse models: analysis of the mechanism of action of bifidobacteria to protect from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 infection in a simplified germfree mouse model, and the impact of high fiber diet on the metabolic dynamics of gut ecosystem in SPF mice.

[Methods] 1) germfree mice with or without pre-administration of bifidobacteria were orally infected with O157, and the colonic histology, colonic epithelial transcriptome, fecal metabolome and bifidobacterial genome were analyzed. 2) SPF BALB/c mice were fed with a normal diet or the chow containing 5% (w/w) bran (high fiber diet) for every other week. Fecal samples were subjected to measure microbiota composition, transcriptome and metabolome. Covariation of these parameters caused by high fiber diet were extracted as the three dimensional correlation information, and the molecular network was constructed based on the information.

[Results and Discussion] 1) Some bifidobacterial strains prevented O157 infectious death, while others did not. Genome and metabolome analyses revealed that the preventive strains possess fructose transporters that is absent in the non-preventive ones, and as a result, the preventive strains can produce a higher amount of acetate from fructose in the colon. Acetate, in turn, exerts the protective effect on colonic epithelium that could prevent epithelial cell death caused by O157 to avoid infectious death of mice. 2) It revealed that representative network modules are composed around the variation of the short chain fatty acids, by constructing molecular correlation network reflecting gut ecosystem dynamics based on covariate information from 3D correlation analysis among changes in microbial composition, transcriptomic profile and metabolic profile upon high fiber diet intake. In addition, independent modules composed of a few molecular networks were also constructed by this method, suggesting that this method could be useful to understand under-representative changes in gut ecosystem.