

受賞講演 2

腸内エコシステムの理解に向けたマルチオーム解析技術の構築

福田真嗣

独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

慶應義塾大学 先端生命科学研究所

われわれの腸管内には多種多様な腸内共生細菌が生息しており、それらが粘膜インターフェースを構成する腸管上皮細胞や、粘膜免疫細胞と密接に相互作用することで腸内共生環境（腸内エコシステム）を形成している。腸内エコシステムは通常はこれら異種細胞間の絶妙なバランスの元に恒常性を維持しているが、そのバランスが一度破綻すると、大腸癌やアレルギー、炎症性腸疾患や感染症といった種々の疾患につながる事が知られている。

われわれはこれまでに、腸内エコシステムを理解するための解析手法として、腸内フローラの代謝動態を追跡するために核磁気共鳴装置（NMR）を用いた非侵襲的代謝動態リアルタイム計測法（Real-Time Metabolite Typing; RT-MT）を確立した¹⁾。さらに、RT-MT法を基盤としたメタボローム解析に加えて、トランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析手法を統合したマルチオーム解析手法を考案し、*in vitro*での微生物間相互作用の解析を行うことで、腸管出血性大腸菌 O157:H7とビフィズス菌との間では1次代謝産物レベルでは栄養素のやり取りが行われていることを明らかにした²⁾。本解析手法を*in vivo*マウスモデルに適用したところ、腸管出血性大腸菌 O157:H7によるマウス感染死を予防可能なビフィズス菌は、果糖を取り込むABC型の糖質のトランスポーターを特徴的に発現しており、そのため代謝産物として酢酸を多量に産生することを明らかにした³⁾。ヒト大腸上皮株化細胞を用いた試験から、O157感染によって生じる腸管上皮細胞の細胞死がビフィズス菌が産生する酢酸により抑制されたことから、プロバイオティクスの効果の一因として、腸管内での高い糖代謝能が重要であることを明らかにした³⁾。

これらの研究成果は、腸内エコシステムという多種多様な共生細菌と宿主細胞とが織り成す複雑な生態系の理解に向けて、独自に構築したマルチオーム解析手法の有用性を示したものである。本法はハードウェアの発達とともに発展可能な解析技術であるため、システム生物学の概念を取り入れることで、従来の「腸内細菌学」をさらに発展させ、「腸内環境システム学」を確立し、腸内エコシステムの全容を明らかにしたいと考えている。

参考文献

1. Fukuda S, Nakanishi, et al., 2009 PLoS ONE 4, e4893.
2. Nakanishi Y, Fukuda S, et al., 2011 J. Proteome Res 10, 824-836.
3. Fukuda S, Toh H, et al., 2011 Nature 469, 543-547.

Development of Multiple Omics Approach toward Understanding the Gut Symbiotic Ecosystem

Shinji Fukuda

RIKEN Research Center for Allergy and Immunology
Institute for Advanced Biosciences, Keio University

The human gut is colonized with a wide variety of microorganisms, the commensal microbiota. They form a highly complex microbial community and shape the host mucosal immune system through host-microbial crosstalk at the mucosal interface, which plays a role as boundary between microbes and our body. Homeostatic balance of the gut ecosystem is maintained by the consequence of the interaction among microbes, gut epithelial cells and mucosal immune cells. It has been postulated that imbalance of the gut ecosystem could be a risk factor for human disorders such as colonic cancer, allergy, colitis, and infectious diseases. However, the molecular basis of the host-microbial crosstalk in the gut ecosystem remains obscure.

In order to understand the role of symbiotic microbiota in maintaining gut ecosystem, we firstly established the NMR-based metabolomics approach, the Real-Time MetaboloTyping (RT-MT), combined with various statistical correlation methods¹⁾. Based on RT-MT, we have upgraded the analytic methodology by combining other omics approach such as transcriptomics and proteomics. We applied this approach to examine the *in vitro* bacterial interaction between enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and *Bifidobacterium longum* as a pathogenic-commensal bacterial model creating a minimum microbial ecosystem. Our study revealed that the minimum ecosystem was established by adaptation of the bacterial stains to the changes in the extracellular environment. The relationship between them could be partially regarded as that between a producer and a consumer of nutrients, especially some amino acids²⁾. Our multiple omics approach has further aided to the discovery in that genes encoding ATP-binding-cassette-type carbohydrate transporters present in certain bifidobacteria contribute to protecting gnotobiotic mice from death induced by enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 through production of acetate³⁾. Acetate produced by protective bifidobacteria acts *in vivo* to promote defense functions of the host epithelial cells and thereby protects the host from lethal infection³⁾.

As demonstrated here, our novel multiple omics approach provides a powerful strategy to understand the complex gut ecosystem. Combined with latest equipments and the concept of systems biology, our approach will open up a new window in the research field of intestinal microbiology, and will help understanding the whole picture of the gut ecosystem.

References

1. Fukuda S, Nakanishi, et al., 2009 PLoS ONE 4, e4893.
2. Nakanishi Y, Fukuda S, et al., 2011 J. Proteome Res 10, 824-836.
3. Fukuda S, Toh H, et al., 2011 Nature 469, 543-547.