

## 受賞講演 2

## ヒト常在性ビフィズス菌の生理機能に関する研究

菅原宏祐

森永乳業株式会社基礎研究所

近年の研究からヒトの腸内には固有の腸内細菌種が生息しており、腸内細菌叢として様々な疾病と関連することが示されている。ビフィズス菌はヒト腸内細菌叢の主要構成菌属であり、有益な生理機能が多数報告されている。一方、ビフィズス菌には多くの菌種が知られており、ヒト常在性ビフィズス菌 Human-Residential Bifidobacteria (HRB) とそれ以外のビフィズス菌 (non-HRB) に分けることができる。本研究ではヒト常在性ビフィズス菌の特徴とその生理機能の機序解析に焦点を当て、検討を行った。

## 1) ビフィズス菌の菌種による葉酸産生能の違い

HRB と non-HRB の本質的な差異を見出すことを目的とし、ビフィズス菌種の比較ゲノム解析を実施したところ、HRB と non-HRB の間に炭水化物資化や葉酸合成にかかわる遺伝子群の保有状況に違いが認められた。そこで、ビフィズス菌の各菌種計 44 菌株を用いて *in vitro* における葉酸産生能を比較した結果、HRB は non-HRB に比べて葉酸産生能が高いことが確認された。さらに、ノトバイオートマウスを用いた *in vivo* における葉酸産生能評価においても、non-HRB に比べて HRB 定着マウスは腸管内の葉酸含量が高く、血中ヘモグロビン濃度も高いことが確認された。

## 2) ビフィズス菌の生理機能の機序解析

ビフィズス菌などのプロバイオティクスは、整腸作用を含め多くの生体調節機能が報告されているが、分子レベルの作用機序はほとんど解明されていない。本研究では、ヒト腸内優勢菌種を定着させたノトバイオートマウスと、複数のオミックス解析を組み合わせたマルチオミックス解析を用い、HRB である *B. longum* BB536 とヒト腸内細菌種の相互作用における分子メカニズムの解析に取り組んだ。メタボローム解析を含む代謝産物解析から、*B. longum* BB536 の投与により腸内の酪酸やビオチンが増加することを見出した。さらに、メタゲノム解析およびメタトランスクリプトーム解析結果から *B. longum* BB536 はヒト腸内細菌種との相互作用により腸内代謝産物へ影響を及ぼすことが示された。

以上の研究結果から、ヒト常在性ビフィズス菌は自身が産生する代謝産物による直接的な影響だけでなく、腸内細菌種の構成および活性に作用することで腸内環境を変化させ、宿主の健康状態に影響を与えている可能性が考えられた。

## Investigation of the physiological effects of human-residential bifidobacteria

Hirosuke Sugahara

Next Generation Science Institute, Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

Human intestine is inherently inhabited by gut microbiota. Recent studies indicate that the composition of human gut microbiota is associated with various kinds of diseases. Bifidobacteria are one of the predominant beneficial bacteria in the human gut microbiota that have been demonstrated for various beneficial physiological effects to the host. To date, a total of 48 species and 10 subspecies have been reported as the genus *Bifidobacterium*, which can be classified into Human-Residential Bifidobacteria (HRB) and non-Human-Residential Bifidobacteria (non-HRB) based on their residential habitats. The present study focused on the characteristic feature and physiological effect of HRB.

### 1) Differential folate production capability among bifidobacterial species

Comparative genomic analysis was performed to evaluate the fundamental differences between HRB and non-HRB. The genotypic evaluation revealed some fundamental differences of gene possession related to metabolism of carbohydrates and production of folate between HRB and non-HRB. We investigated *in vitro* folate production using 44 bifidobacterial strains, and found that the ability of HRB species to produce folate was superior to that in the non-HRB species. Furthermore, we found that the intestinal folate and blood hemoglobin concentrations in HRB associated mouse were higher than that in non-HRB associated mouse.

### 2) Analysis of mechanism of the physiological effects in bifidobacteria

Many bioregulatory functions of certain bifidobacterial strains including modulation of intestinal environment have been reported as the effect of probiotics. However, the molecular mechanisms underlying this effect remain unclear likely due to the complex interactions within the gut microbial community. In this study, we evaluated the molecular mechanisms of the interaction between gut microbiota and a HRB strain, *B. longum* BB536, in gnotobiotic mice harboring human gut-derived microbiota using multi-omics analysis. The analysis of metabolite including metabolome analysis showed an increase in the fecal levels of butyrate and biotin in mice treated with *B. longum* BB536. Metatranscriptomic and metagenomic analysis of fecal microbiota indicated that *B. longum* BB536 alters gut luminal metabolism through interaction with the gut microbial community.

Our results suggested that HRB modulate intestinal health via not only direct production of metabolites but also crosstalk with the gut microbiota that confer effect on composition and activity of the gut microbiota. These studies gave an insight into the mechanism underlying the beneficial effects of probiotic HRB to the host.