

微生物ゲノムのその先へ

生命情報専攻

黒川・中島・山田 研究室

黒川 顕 教授 1968年愛知県生まれ。東北大学大学院理学研究科地学専攻博士前期課程修了。大阪大学大学院薬学研究科応用薬学専攻博士後期課程修了。2008年より東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻教授。2013年同大学地球生命研究所（ELSI）教授。



我々の身近に存在する微生物。自然環境中に存在する微生物はそのほとんどが培養できないため、従来の方法では微生物研究に限界があった。しかし、近年メタゲノム解析という新しい手法が登場し、微生物研究は新たな局面を迎えた。黒川・中島・山田研究室ではこの手法を用いることで微生物に関する新たな知見を発見し、さまざまな分野に応用しようとしている。その挑戦を覗いていこう。

微生物の世界、そしてメタゲノム

皆さんは自然について考えるとき、どのような光景を想像するだろうか。森林の中で木々の間に自由に飛び回り、綺麗な歌を奏でる小鳥を思い浮かべるかもしれない。もしくは、弱肉強食の世界に君臨し、その力で敵を圧倒する百獣の王を想像する人もいるだろう。これらは確かに、我々の生きる人間社会とは対照的な、自然の雄大さを表す圧巻な光景ばかりである。

しかし、これらは自然のマクロな側面を表しているにすぎない。自然のミクロな側面について、皆さんは考えたことがあるだろうか。

自然のミクロな世界、それはつまり微生物の世界である。普段、微生物のことを意識している人は少ないだろう。目に見えないほど小さな世界に住まう生物を想像するのは難しいことかもしれない。しかし、微生物の世界というのは実に神秘で満ち溢れているのである。

微生物は海洋や土壌といった我々に身近な自然環境だけでなく、ヒトや動物の腸内、皮膚、口腔内、さらには深海、地球深部の熱水のような他の生物が共存できない極限環境にも存在が確認されている。地球上に存在している微生物の数は、なんと約 10^{30} であると推定されている。ちなみに現在観測可能とされている星の数は約 10^{22} であると言われているので、観測可能な星の1億倍もの数の微生物が地球上に存在していることになる。

多種多様な微生物は、各々の環境に特化した群集を形成している。これを細菌群集という。この群集は環境と相互作用をなすことにより、環境の恒常性の維持に貢献しているのだ。例えば、我々の腸内には微生物が住み着いており、これらの微生物は細菌群集を形成している。この群集は人間には消化できない多くの食物繊維を分解し、エネルギーとして我々に供給する役割を果たしている。腸内の微生物が、宿主であるヒトの生命維持に大きく関わっているのだ。こうしてみると、我々



中島 信孝 准教授 1972年佐賀県生まれ。九州大学大学院医学系研究科分子生命科学系専攻博士課程修了。2014年より東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻准教授。



山田 拓司 講師 1977年富山県生まれ。京都大学大学院理学研究科生物科学専攻博士課程修了。2012年より東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻講師。

の身近に存在する微生物の世界がいかに奥深いかがわかるだろう。

微生物は我々の身近に存在するがゆえに、微生物研究の歴史は古く、古典的なものは1800年代から行われてきた。しかし、長い歴史をもつ研究にも関わらず、微生物の研究は今までほとんど進展が見られなかった。ある特定の微生物がどれだけ存在し、どのような行動をとるのか、といった基本的なことでさえわかっていなかったのだ。これは一体なぜなのか。それは、自然環境中に存在する微生物の大半は培養することができないという大きな壁が存在するからである。

そもそも、従来の微生物研究は培養に立脚したものであった。ある微生物について研究をする際には、群集から対象となる微生物を取り出し、それを培養し、観察するという一連の流れがこれまでの微生物研究の基本となっていたのだ。しかし先ほど述べたように微生物の多くは培養することができない。このような培養技術に立脚した従来の研究方法では、培養することができる微生物の知識しか得られず、微生物に関する幅広い知識を得ることはできなかった。

しかし、近年この不可侵な領域にメスを入れることのできる新しい生物学的手法が確立された。それがメタゲノム解析という方法である。現在、この手法は微生物研究における非常に有効な手段であり、世界中の研究者が用いている。この手法を用いて、微生物の遺伝子情報から新しい生物学的知見を見出し、それをさまざまな分野に応用しようとしている研究室の一つが、黒川・中島・山田研究室である。メタゲノム解析を駆使し、微生物の世界に挑む黒川・中島・山田研究室の挑戦を覗いていこう。

メタゲノム解析

そもそもゲノムとは何か、ゲノム解析とは何かについて考えてみよう。ゲノムと似た意味の言葉として遺伝子やDNAといったものがあるが、これらの違いは一体何だろうか。

遺伝子とは生物の遺伝情報の最小単位のことである。例えば鼻の形や口の位置といった情報を親から子に伝える媒体であると考えれば良い。これを構成しているのがデオキシリボ核酸（DNA）という化学物質だ（図1）。DNAはA（アデニン）、C（シトシン）、G（グアニン）、T（チミン）の4種類の塩基をもったヌクレオチドが繰り返し結合することによって構成されており、この塩基の配列によって生物の遺伝情報を表している。そして、生物のもつ全遺伝子を総括した遺伝情報をゲノムという。ゲノム解析とは、対象となる生物のもつDNAの全塩基配列を特定し、その情報を解析することで、その生物がもつ遺伝情報を総括的に明らかにするための手法である。ゲノム解析はある生物のもつ性質、機能を調べるのに大変有効な手段である。現在に至るまで、ゲノム解析はさまざま

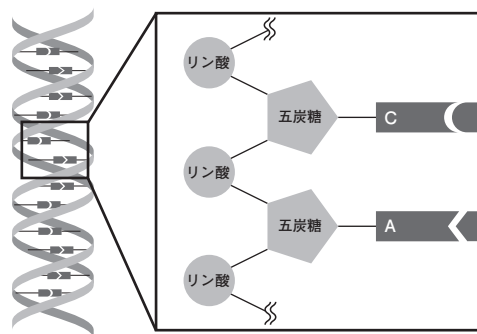


図1 DNAの構造

な生物に対して行われてきており、2003年に終了したヒトゲノム計画によって、既にヒトのDNA塩基配列もすべて解読されている。この遺伝情報の解析がさらに進めば、将来的には医学やバイオテクノロジーの飛躍的な進歩がもたらされると期待されている。

このゲノム解析を微生物に対して行おうという取り組みは以前からされてきた。例えば、日本で最初に発足したゲノム解析のプロジェクトは、食中毒の原因となる大腸菌O157に対するゲノム解析であった。ところが、特定の微生物にこのゲノム解析を行うためには、まずさまざまな種類の微生物によって構成されている群集から、対象となる微生物を単離し培養する必要がある。微生物単体から採取できるDNAには限りがあり、解析に必要な量を確保するには培養という手段が不可欠だ。しかし先ほど述べたとおり、環境中の微生物はほとんどが培養できないので、ゲノム解析を多種多様な微生物に対して行うのは困難であった。そこに登場したのがメタゲノム解析と呼ばれる新しい手法である。

メタゲノム解析とは、微生物が構成している群集から微生物単体を取り出すのではなく、群集全体からDNAを抽出し、それに対しゲノム解析を行う手法である（図2）。個々の微生物を培養できないのであれば、それらが構成している群集に着目し、その群集のもつ機能を解析してしまおうという発想である。

当然、複数の微生物個体を同時に相手にする以上、メタゲノム解析は通常のゲノム解析よりも処理する情報量が膨大となる。このようなメタゲノム解析が実現した背景には、TSUBAMEや京といった解析に不可欠なスーパーコンピュータの発

展がある。そしてもう一つの重要な背景は、新型シーケンサーの登場である。シーケンサーとはDNAの塩基配列を読み取るための装置である。従来のシーケンサーは読み取り速度が遅く、さらに読み取りのためのコストも膨大であったため、群集のDNAを丸ごと読み取るといった大規模な作業は苦手としていた。しかし、2004年の454シーケンサーと呼ばれる新型シーケンサーの登場を皮切りに、圧倒的な読み取り能力と処理能力をもち、そのうえ低コストで読み取ることができる新型シーケンサーが続々と登場した。これにより、メタゲノム解析といった大規模なゲノム解析が爆発的に普及したのである。

黒川・中島・山田研究室が行なっているメタゲノム解析の一つに、ヒトの腸内細菌群集の解析がある。先生方はこの研究の中で、性別や年齢といった条件によってヒトの腸内細菌群集に見られる特異な構造を明らかにしようとした。そのために、2つの家族を含む乳児から大人までさまざまな年齢や性別の13人の日本人を対象として、大規模なメタゲノム解析を行なった。

その結果、以下のことがわかった。乳児の腸内細菌群集は大人のそれと比べて非常に単純であり、さらに個人差も極めて大きい。一方で大人の腸内細菌群集は乳児と比べて複雑ではあるものの、性別や年齢によらず機能的に一樣であったのである。また家族内では腸内細菌の類似性が見られないということもわかった。これは、乳児の腸内細菌群集はわずかな環境の変化で大きな変化をみせ、環境に迅速に対応する能力をもっていることを示唆している。

この知見は、従来の培養に立脚した微生物研究では決して得ることのできなかったものである。

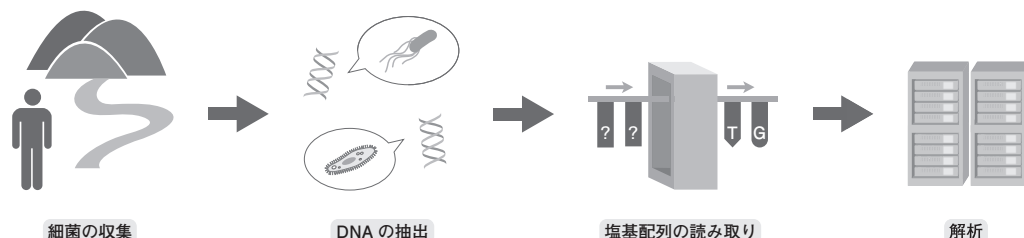


図2 メタゲノム解析のフローチャート

環境から細菌群集を採取し、それを単離することなくDNAを抽出し、まとめて塩基配列を読み取る。

このように、群集全体に着目するメタゲノム解析を活用することによって、今までわからなかった微生物に関する新しい知見を得ることができるのである。

知識データベースの開発

メタゲノム解析のおかげで、現在世界中で微生物に関する新たな知見が次々と得られており、その知識量は膨大になりつつある。さて、ここで重要となるのはこれらのデータの集約である。先生方は、メタゲノム解析によって得られた情報をデジタルデータ化し、それらを集約したデータベースの開発を行なっている。

「学問の始まりはまず集めること」黒川先生はそう語る。微生物研究は、事前に仮説を立ててそれを検証するという仮説検証型研究というよりは、まず何か興味深い現象を発見し、それらを比較することで新しい仮説を立てるというデータ駆動型研究の性格の方が強い。そのため、多くの仮説を立てるために、発見から得られるできるだけ多くの情報を蓄えておく必要がある。データベースの開発は、微生物研究を前に進める上で極めて重要なことなのだ。

実はこのような微生物の知識データベースというのは既に世界中の研究者によって作られており、その数はおおよそ1千万にものぼる。その中で先生方が目指したものは、誰でも簡単に目的の情報にアクセスできるデータベースである。

前述のとおり、微生物は環境のあらゆる場所に存在する。それゆえ、微生物というのはさまざまな産業と関係が深い。例えば、農林水産業や医療といった分野が微生物と関係が深いというのは想像に難くないだろう。他にも微生物学以外の多くの研究分野に微生物は関与している。しかし、このような産業や研究に従事する人々は、必ずしも微生物学に関する専門知識をもっているとは限らない。そこで先生方は、専門知識のない人々でも容易に微生物学上の情報を手に入れられるようなデータベースの開発を目指した。そうして誕生したデータベースがMicrobeDB.JPである（図3）。先生方は先程の目標を達成するために、このデー

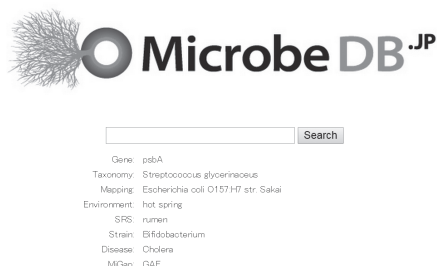


図3 MicrobeDB.JP

シンプルなインターフェイスで、専門知識がなくても直感的に検索できるようになっている。

データベース開発の中でセマンティックWebの技術を採用した。

セマンティックWebとは、コンピュータが情報を効率よく処理・解釈することで、我々がもっている検索対象に関する情報が曖昧であったとしても、求める検索対象の詳細な情報を出力してくれる技術である。この技術は現在、Googleなどの大手検索エンジンにも使われている。例えば、皆さんがネットを使って東京にあるラーメン屋を探すでしょう。一昔前の検索エンジンは今ほどは賢くなかったので、店名をそのまま入力して探す必要があり、店名を知らない場合はトップページから「グルメ→中華→ラーメン→東京……」等とたどる必要があった。ところが現在では「東京 ラーメン屋」等と入力するだけで、検索エンジンはユーザーの要望に沿った情報を出力してくれる。これはセマンティックWeb技術のおかげなのである。

セマンティックWebでは、まずWeb上に存在するさまざまなデータの意味をメタデータとして記述する。メタデータとは、言わば「データに関するデータ」である。例えばラーメン屋A（以下Aとする）のデータに対して「種類：飲食店」「住所：東京都〇〇区」「ジャンル：中華」といったメタデータを記述する。そうすることによって、検索の際に「中華 〇〇区」といったワードを入力するだけで、Aの名称を知らずともAについての情報を得ることができるのである。しかし、それだけでは十分ではない。なぜならば、メタデータの記述で使われている語彙はそれを記述した人によって異なるからである。例えば、ラーメン屋B

とラーメン屋C（以下B,Cとする）が存在するとして、Bについて「ジャンル：中華」と記述する人と、Cについて「ジャンル：麺料理」と記述する人がいたとする。すると例えば「中華」と入力したときに、Bは出力されるのにCは出力されないことになる。これでは非常に不便である。またメタデータのみを用いた検索では、「△△大学付近のラーメン屋」といった曖昧な検索ワードでの検索は難しい。この問題を解決するためにセマンティックWebでは、各々のメタデータの関係性を記述し連結することで、オントロジーと呼ばれる概念体系を形成していく。オントロジーでは語彙の定義、語彙と語彙の関係性などが記述されている。例えば、「中華」には「麺料理」が存在する、「△△大学」は「〇〇区」に存在するという具合に、語彙の定義や語彙と語彙の間に存在するあらゆる関係性を徹底的に記述する。このオントロジーが各メタデータを統合することによって、「中華」と入力しても「麺料理」と入力してもBとCの両方の情報が出力されるようになり、さらに曖昧な検索ワードに対しても要求通りの情報が出力されるようになるのだ。このように、メタデータとオントロジーを組み合わせるセマンティックWeb技術のおかげで、高い類推能力をもった検索エンジンの実現が可能になるのである。

MicrobeDB.JPでは、大きく分けて3種類の微生物についてのメタデータが記述されている。微生物のもつ遺伝子データ、微生物の系統分類に関するデータ、微生物が存在する環境に関するデータの3つである。さらにこのデータベースの中では、微生物の生息環境の記述に使われる語彙の定義と、語彙間の意味的な関係性を記述したオントロジーが構築されている。これは、生物の生育環境、地名、生物の系統名、解剖学といった分野によって異なる4つのオントロジーと、人体各部位の分類区分データベースを組み合わせた巨大オントロジーである。

この高度なオントロジーを用いることで、データベースに登録されている微生物の3種類のメタデータを統合し、専門知識をもっていない人でも、微生物の情報を容易に検索することを可能にしているのである（図4）。

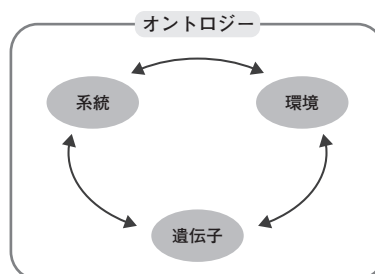


図4 MicrobeDB.JPの構造

オントロジーが3種類のメタデータを統合している。

MicrobeDB.JPは、既にいくつかの研究機関や企業によって活用され始めている。しかし、データベースは作るだけでなく、作ったあとの維持も重要なだと先生方は語る。多くの情報が次々と発見されていく中、データベースを常に最新の状態に維持するのは多くの労力と費用がかかる。先生方はこのデータベースを多くの人々に使ってもらえるよう、データベースが完成したあとも日々データベースの改良と維持を続けている。

ゲノムのその先へ

今まで見てきたように、現在メタゲノム解析によって従来得られなかった微生物に関する新たな知見が次々と得られ、それらの情報は知識データベースを通して多くの分野の人々によって活用されている。黒川・中島・山田研究室ではメタゲノム解析と知識データベースに基づき、基礎分野から応用分野に至るまでを3人の先生が分担し、あらゆる側面から微生物について研究を行なっている。そのいくつかを見ていこう。

一つ目は、山田先生による腸内細菌群集の解明である。例えば、近年発見されたエンテロタイプ
の解明がその一つである。エンテロタイプとは、腸内細菌群集に在住する各微生物の割合によって振り分けられる型のことであり、I型、II型、III型の3種類が存在する。ヒトの血液型に4種類の型があるように、実は腸内細菌群集についても、性別や人種に関係なく、この3種類の型があることが最近の研究で明らかとなった。

山田先生はメタゲノム解析によって、この3種類のエンテロタイプが腸内環境に与える具体的な影

響についての研究を進めている。この研究が進めば、将来人それぞれのエンテロタイプに合わせた医療品の開発が進み、一人ひとりの腸内環境に合ったオーダーメイド医療が発展すると先生は考えている。

また山田先生は、病気の原因となる微生物についての研究も行なっている。我々がかかる病気の中には、微生物が原因となって引き起こされるものが存在する。胃がんはその一つであり、ヘリコバクター・ピロリと呼ばれる細菌が原因であると言われている。先生は病気の原因となる微生物が他にも存在すると考えている。そこで大腸がんターゲットを絞り、大腸がんの原因となる微生物をメタゲノム解析によって解明しようとしている。このように、先生は腸内細菌群集を解析することで、それによって得られた知見を医療に結びつけようとしている。

二つ目は、中島先生による遺伝子資源の活用である。環境中に存在する遺伝子の数は冒頭に述べたように非常に膨大であり、これら微生物がもつ多様な遺伝子の中には、人間の役に立つものがまだまだ眠っている可能性がある。遺伝子は立派な資源となりうるのだ。

中島先生はメタゲノム解析によって解析された膨大な数の微生物遺伝子の中から、人間にとって有益となるものを見つけ出し、大腸菌などといった培養可能な微生物にこれを移植し培養することで、人間に有益な機能をもつ微生物を開発する研究を行なっている。

中でも力を入れているのが、燃料を生成する微生物の開発である。例えば、大腸菌に異種微生物から分離した遺伝子を移植すると、その大腸菌がグルコースを2,3-ブタンジオールやイソブタノールに変換するようになる。2,3-ブタンジオールは燃料として期待されており、工業的用途も多い物質である。また、イソブタノールは、軽油の代替物質として期待されている。これらの物質は石油から化学的に生成することも可能だ。しかし微生物を用いるこの方法では、原料として必要なグルコースが比較的安いうえ、化学的生成と比べて生成過程で毒性の高い物質が発生する可能性が低く環境負荷が非常に小さい、といったメリットが挙

げられる。まだコストが高く実用化にはいくつかの壁が存在しているが、中島先生は石油が枯渇すると言われている将来に備え、微生物を代替エネルギーの開発に活用する可能性を探っている。

三つ目は、黒川先生による生命起源の解明である。先生は東京工業大学地球生命研究所（ELSI）の副所長を務めている。ELSIは生命が生まれた初期地球の環境をもとに地球や生命の起源を解明することを目的とした研究所である。先生は、初期の生命は現在の環境中に存在する微生物に近いものであったと考えており、現在地球上に存在している微生物から初期の生命を推測する研究を行なっている。

特に黒川先生が注目しているのは、温泉環境中の微生物だ。温泉という環境は初期の地球環境と類似している点が多く、ゆえにそこに存在する微生物は初期の生命により近いものである可能性が高いのである。先生は蛇紋岩体火口付近に存在する温泉の源泉で細菌群集を採取し、それに対しメタゲノム解析を行うことで、そこから初期の生命の姿を探ろうとしている。

我々の身近に存在する微生物。解明が難しいとされたその生態が、今メタゲノム解析によって明らかにされようとしている。黒川・中島・山田研究室ではそのゲノム情報を活用することで、医療から資源、さらには生命の起源に至るまで、さまざまな分野に新たな可能性を与えようとしているのだ。そう遠くない将来、微生物がますます我々の生活に深く関わり、微生物をもっと身近に感じることのできる時代がやってくるかもしれない。

執筆者より

ご多忙の中、快く取材に応じてくださった先生方に厚く御礼申し上げます。取材では、生命と情報の融合分野に関する事柄や微生物研究の今後の展望についてなど、非常に興味深いお話を沢山伺うことが出来ました。この取材を通して得た知識が自分の将来の研究に繋がるよう、今後の勉学に尽力していきたいと思えます。末筆となりましたが、黒川・中島・山田研究室の皆様のさらなるご活躍を心よりお祈り致します。（中村 優太）