



Title	Prokaryotic and viral genomes recovered from 787 Japanese gut metagenomes revealed microbial features linked to diets, populations, and diseases
Author(s)	友藤, 嘉彦
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/93032
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	友藤 嘉彦
論文題名 Title	Prokaryotic and viral genomes recovered from 787 Japanese gut metagenomes revealed microbial features linked to diets, populations, and diseases (日本人787名の腸内細菌叢データから再構築された原核生物・ウイルスゲノムに基づく、食生活、人種集団、疾患と腸内微生物叢との関連の解明)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>腸内微生物研究において、個々の微生物のゲノム情報は必要不可欠な研究資源である。以前は、微生物を単離・培養し、そのゲノムを抽出・シーケンシングすることで、個々の微生物のゲノム情報を得てきたが、この方法は、手間や時間がかかり、培養困難な細菌やウイルスに適用するのが難しい。近年、単離・培養を行わずに、メタゲノムショットガンシーケンシングデータから個々の微生物のゲノム情報をmetagenome assembled genome (MAG)として再構築する手法が開発され、広く使われるようになってきた。このようにして再構築された微生物ゲノム情報はデータベース化・公開され、多くの研究者たちに活用されている。一方で、既存のデータベースは、データの由来が欧米人集団など、特定の人種集団に偏っており、日本人集団の腸内微生物叢の解析に適しているか不明であった。また、既存のデータベースの多くは細菌のみを含み、ウイルスを含んでいないという問題があった。本研究では、日本人787名のメタゲノムショットガンシーケンシングデータから、細菌及びウイルスのゲノムを再構築・データベース化し、これを用いて腸内微生物叢と食生活、人種集団、疾患との関連を解明することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>i) メタゲノムショットガンシーケンシングデータからの細菌ゲノムの再構築 日本人787名のメタゲノムショットガンシーケンシングデータを用いて、de novo assembly及びbinningを行い、合計19,084個の細菌ゲノムを再構築し、Japanese Metagenome Assembled Genomes (JMAG)としてデータベース化した。先行研究で構築された大規模な細菌ゲノムデータベースとJMAGとを比較したところ、JMAGには納豆菌や海苔に関連したゲノム配列が多く含まれており、日本食に関連した特徴が見出された。</p>	
<p>ii) 食品に関連する細菌とアジア人特異的遺伝子多型rs671との関連 JMAGを参照配列として細菌の定量を行い、納豆や乳製品など、食品に関連した5種の細菌の量について、食事に関連するアジア人特異的な遺伝子多型rs671との関連を評価した。その結果、乳製品に関連する<i>Enterococcus_B lactis</i>及び<i>Streptococcus thermophilus</i>について有意な関連($P < 0.05$)が見出された。メンデルランダム化解析の結果、rs671が乳製品摂取量の増加を介して、乳製品に関連した腸内細菌の増加に寄与する可能性が示唆された。</p>	
<p>iii) メタゲノムショットガンシーケンシングデータからのウイルスゲノムの再構築 日本人787名のメタゲノムショットガンシーケンシングデータを用いて、de novo assemblyを行い、合計31,395個のウイルスゲノムを再構築し、Japanese Virus Database (JVD)としてデータベース化した。JVDに含まれる種のうち、62.9%は先行研究で報告のない、新種のウイルスであった。また、腸内における主要なウイルスの一つであるcrAss-like phageについては、近年亜科レベルでの分類が提唱されたため、JVDと先行研究で得られたウイルスゲノムを統合し、アミノ酸配列の相同性に基づいてクラスタリングすることで、亜科レベルでの系統分類を行った。</p>	
<p>iv) crAss-like phageと疾患との関連の解明 再構築したcrAss-like phageゲノムを用いて、crAss-like phageと疾患との関連を評価した。関節リウマチ、全身性エリテマトーデスではα γ crAss-like phageなど、一部の亜科について減少が認められ、炎症性腸疾患では、広範な亜科について減少が認められた。大腸癌においては、α γ crAss-like phageが増加していた。また、crAss-like phageの量と、腸内の細菌のα多様性との間には正の相関が見出された。</p>	
<p>iv) ウイルス-細菌間の相互作用解析 JMAGに含まれる細菌ゲノム上のCRISPR spacer配列とJVDに含まれるウイルスゲノムとの相同性を評価することで、ウイルス-細菌間の感染-被感染関係を網羅的に探索した。その結果、crAss-like phageは<i>Prevotella</i>属を含む<i>Bacteroidetes</i>門の細菌を主に宿主とする一方で、一部の<i>Firmicutes</i>門の細菌にも感染することがわかった。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>本研究では、日本人集団の腸内微生物ゲノムの大規模なデータベースを構築し、腸内微生物叢と食生活、人種集団、疾患の関連を明らかにした。JMAG・JVDは公開されており、今後の微生物研究の推進に資すると期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 友藤 嘉彦	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 岡田 随家
	副 査 大阪大学教授 石井 優
	副 査 大阪大学教授 藤 本 子
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本研究では、日本人787名の腸内微生物叢シーケンシングデータから、細菌・ウイルスのゲノムが再構築・データベース化された。このデータベースに含まれる細菌ゲノムの特徴を解析したところ、納豆菌や海苔に含まれる炭水化物を分解する酵素など、日本食に関連した特徴が見出された。また、ウイルスゲノムデータベース中から crAss-like phage のゲノムを抽出し、亜科・属レベルの系統情報を付与したのちに、疾患との関連解析を実施したところ、crAss-like phage が自己免疫疾患や炎症性腸疾患など、複数の疾患において減少していることを示した。細菌ゲノム上のCRISPR配列に基づいて、腸内ウイルスの宿主となる細菌を網羅的に同定した。本研究成果によって、疾患、人種集団、食生活など様々な因子と腸内微生物叢との関連について理解の深化が期待される。また、本研究によって構築されたデータベースは、今後の微生物研究の推進に寄与すると期待される。以上より、学位の授与に値すると考えられる。</p>	