



〈話題：特別講演（第34回年次学術集会より）〉

うんちだって立派な生物試料

井上 亮

Feces as a valuable analytical sample for bio-science

Ryo Inoue

Summary Feces were once regarded as merely bodily waste with nearly nil value as bio-science samples. This perception evolved through the years, however, because rich information about the gut microbiota was discovered in feces. For example, through feces, we now know the gut microbiota plays several crucial roles deeply connected to human health and diseases, and is influenced by one's lifestyle, including diet, exercise, and stress. Moreover, at least partially, one's lifestyle and risks of developing diseases or exacerbating them can be assessed through feces. Therefore, currently, feces are considered non-invasive samples with high value in bio-science research

Key words: Feces, microbiota, metagenome, 16S rRNA, enterotype

I. はじめに

本稿のタイトルに出てくる「うんち」だが、辞書で調べると「くそ、大便」と書かれているものが多い。なかなかひどい扱いである。一般には、消化吸収が終わった食べ物の残渣というイメージが強いだろうから、この扱いも仕方ない部分もある。生物試料としても「うんち」すなわち糞便に十分な価値が認められていたとは言いつらく、一昔前までは、便潜血テスト以外に糞便を使った検査を健康診断や人間ドックで受けることはなかった。

しかしながら、直近10-15年の活発な研究により、その様相は変わりつつある。糞便が微生物叢という形で思いの外に多くの情報を有してい

ることが明らかになってきたからである。本稿では、「うんち」に生物試料としての価値をもたらし得る微生物叢、特に細菌叢について、その役割や分析方法、そして細菌叢が内包する情報について解説する。

II. 糞便の微生物叢

1. 微生物叢の種類

糞便に存在する微生物叢は、細菌叢、真菌叢、ウイルス叢（主にファージ）に分けられる¹⁾。先行して研究が進んだのは、圧倒的な数を誇る細菌叢で、疾病や健康との関連についても情報量が多く、既に誰でも受けることができる糞便細菌叢検査も複数社から社会実装されている。一

摂南大学農学部応用生物科学科動物機能科学研究室
〒573-0101 大阪府枚方市長尾峠町45-1

Setsunan University, Laboratory of Animal Science,
Nagaotoge-cho 45-1, Hirakata, Osaka, Japan

連絡先：井上 亮

摂南大学農学部応用生物科学科動物機能科学研究室

Tel: +81-072-896-5469

E-mail: ryo.inoue@setsunan.ac.jp

方、真菌叢やウイルス叢については、近年注目が集まり始めており、急速に研究が拡大しているが、まだ疾病や健康との関係についての情報が少ない。

2. 糞便の細菌叢

糞便中の細菌叢は腸内に棲息する細菌、すなわち腸内細菌が便と共に排泄されたものである。そのため、もちろん腸内の細菌叢と多少の違いはあるものの、糞便の細菌叢は腸内細菌叢を一定反映していると言っても過言ではない。その数は膨大で、1gの糞便（腸の内容物）中に約1兆個もの細菌が棲息している。細菌の種類も豊富で、1,000種類を超える腸内細菌が確認されている³⁾。ただし、持っている腸内細菌は個々人で異なっているので、400種類程度しかもたないヒトもいれば、1,000種類もつヒトもいるので、全てのヒトが1,000種類以上の腸内細菌を持つわけではない。

多種多様な腸内細菌は腸内、特に大腸内で集合体を作っており、これを腸内細菌叢（腸内フローラ）と呼ぶ。腸内細菌叢の特徴は「集合体である」という点で、個々の細菌がバラバラに活動しているわけではなく、異なる細菌同士が連携して一つの代謝系を完成させている点である。そのため、腸内細菌叢では非常に複雑な代謝系が沢山稼働しており、その全容は未だ明らかになっていない。

3. 腸内細菌叢の役割

近年の活発な研究により腸内細菌叢の様々な役割が明らかになっている（Fig. 1）³⁾。近年注目されている腸内細菌叢の役割は、「神経系の発達刺激、調節」と「薬物代謝」である。前者は脳と腸をつなぐ腸脳相関の一端を担うもので、幼少期に腸内細菌叢から神経系への刺激がうまく入らないと発達障害のリスクに繋がりが得るし、大人になってからはメンタルヘルスにも関わり得る⁴⁾。後者は、薬効に関わるもので、腸内細菌叢によって同じ薬でも治療の成否が異なり得ることが示唆されている。例えば、抗がん剤である免疫チェックポイント阻害剤が効果を示すヒト（Responder）と示さないヒト（non-Responder）の腸内細菌叢が顕著に異なっていることなどが明らかになっている⁵⁾。その他の比較的古くからわかっている腸内細菌叢の基礎的な役割として以下の3つが挙げられる。

1) 病原体の感染を防ぐ

腸内細菌が担う生体防御機構には免疫機構を介するものと、介さないものがある。前者に関しては次項と共通するので、ここでは後者の免疫を介さない生体防御機構について説明する。腸内細菌は粘膜の外粘液層に棲息し、周囲の細菌と棲息場所や栄養を競合的に確保することで自身の生息域（ニッチ）を守っている。また、一部の腸内細菌はバクテリオシンと呼ばれる抗菌性タンパク質を分泌しニッチを脅かす外的を

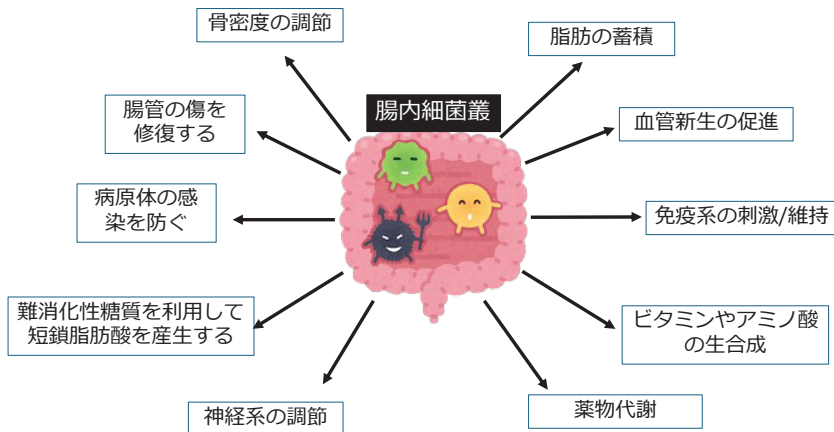


Fig. 1 腸内細菌叢の役割
腸内細菌叢は我々の生体内で非常に多岐に渡る役割を担っている。図はLaukens et al (2016)³⁾を参考に作成した。

排除している。このような腸内細菌の自己防衛ともいえる営みは、病原菌の感染場所や栄養素を競合的に奪うこととなり、結果として病原菌の粘膜への接触や粘膜下への侵入を防ぐことに繋がっている。

2) 免疫系の発達を刺激する

無菌マウスの腸管ではIgA産生細胞⁶⁾や調節性T細胞⁷⁾が通常のマウスに比べて顕著に少なく、免疫の誘導組織であるパイエル板も明らかに形態的に縮小している⁸⁾。この無菌マウスの腸管の変化は、腸内細菌叢を成立させること(Conventionalization)で大幅に改善されることから、腸内細菌叢が腸管の構造や免疫機能の恒常性維持に重要な役割を担っていることがわかる。

無菌マウスでは炎症を抑える免疫機能、つまり抗炎症反応も低下している。これは、上述のように制御性T細胞が少ないことが理由の一つとされているが、腸内細菌のなかには、腸上皮細胞のNF- κ Bを介した炎症反応を抑制する菌種が存在することもひとつの理由だろう。例えば *Bacteroides thetaiotaomicron* は、PPAR- γ を誘導することによって、NF- κ BのRel A(p65)サブユニットを核外に排出させて上皮細胞の炎症反応を抑制する⁹⁾。

3) 難消化性糖質を利用して短鎖脂肪酸を産生する

腸内細菌はヒトの小腸で消化・吸収されにくい難消化性糖質(食物繊維やオリゴ糖など)をエサとして利用することができ、その結果、酢酸・プロピオン酸・酪酸といった短鎖脂肪酸を産生する。ヒトは自身の消化・吸収機構では食物繊維やオリゴ糖からエネルギーを得ることができないが、短鎖脂肪酸はエネルギー源として利用することができる。つまり、腸内細菌はヒトが消化できない食物成分を利用できる形に変換してくれている。この腸内細菌由来の短鎖脂肪酸から得られる代謝エネルギーは論文にもよるが、ヒトでは多くて10%にもなると言われており、決して無視できない割合である¹⁰⁾。

短鎖脂肪酸のうち、酪酸の大半は腸管上皮細胞のエネルギー源として使われ、酢酸、プロピ

オン酸は肝臓や筋肉などの組織でエネルギー源となったり、糖新生に使われたりする。短鎖脂肪酸は、エネルギー源としての役割の他にも、腸の蠕動運動を刺激したり、制御性T細胞の分化に関わるなど免疫を調整する役割も担っていることが報告されている¹¹⁾。

4. 腸内細菌叢と疾病

1,000種類の腸内細菌にはヒトにとって有益な細菌、有害な細菌(Pathobiont)、そして周囲の環境により有益にも有害にもなり得る日和見細菌が存在しており、それらに関わる代謝系にも有益なものを作り出す代謝系と有害なものを作り出す代謝系が存在している。当然ながら、有益な細菌や、代謝系が優勢になれば、我々の健康に大きく寄与してくれるが、有害な細菌や代謝系が優勢になると様々な不調や病気の発症や悪化の原因になる。有害な細菌や代謝系が優勢になってしまった状態、すなわち腸内細菌叢のバランスが崩れた状態を腸内細菌叢のディスバイオーシス状態と呼ぶが、この腸内細菌叢のディスバイオーシスに関わる不調や病気は多岐にわたることが近年の研究で明らかになっている¹²⁾。腸内細菌の棲息場所である消化管の不調や病気、例えば便秘や下痢、大腸炎や大腸癌はもちろん、糖尿病、肝疾患、腎疾患、心疾患、免疫疾患、そして脳機能障害といった消化管では無い部位の不調や病気にも腸内細菌叢のディスバイオーシスに関わることがわかっている。

5. 腸内細菌叢が内包する情報 —糞便の細菌叢を調べてわかること—

腸内細菌叢のバランス、すなわち善玉菌、悪玉菌、そして日和見細菌の数や存在比、それらの細菌が携わる代謝系は様々な要因で変動する。例えば、日々の食事、特に食物繊維の摂取量や運動、さらにはストレスといった生活習慣に関わる要因で変化する。また、上述の通り、腸内細菌叢は疾病や不調時にも変化するが、これは罹患後に起こるものと、罹患前に起こるものがあると考えられている。前者は疾病・不調の悪化に、後者は発症に関わる要因となる可能性がある。これらのことを考えると、腸内細菌叢は宿主(ヒト)の生活習慣や、疾病・不調の発症・

悪化リスクといった貴重な情報を内包しているといえる。つまり、糞便の細菌叢を調べて腸内細菌叢の状態を予測することで、こういった生活習慣や疾病に関する情報を得ることができるのである。

Ⅲ. 腸内細菌叢の調べ方

1. メタゲノム解析

直近10-15年に腸内細菌叢研究は急激に活発化した。これを支えたのは2010年頃にこの研究分野に導入されたメタゲノム解析と呼ばれる解析技術だろう。メタゲノム解析とは、ギリシャ語で「高次な」や「超」を意味する「メタ」と、ゲノム (genome) を組み合わせた造語で、極めて簡単に説明すると試料中のDNA (またはRNA) の配列情報を網羅的に取得し、データベースと照合することでそこに存在する微生物の種類や機能を把握する解析である。今やメタゲノム解析は、腸内細菌叢研究に不可欠といってもよい技術となっている。

2. メタゲノム解析の種類

腸内細菌叢を対象としたメタゲノム解析は大きく2種類に分けられる。1つは、細菌叢の全ゲノムを対象としたWhole genomeショットガンメタゲノム解析で、もう1つは16S rRNA遺伝子を対象とした16S rRNAメタゲノム解析である。前者は、PCRバイアスが少なく、細菌の機能性遺伝子も解析することができる。これは、上で触れたウイルス叢の解析に使用する技術で、細菌以外にウイルスや真菌の情報も得ることができる。しかしながら、数年前よりはかなり安価になったとはいえ、分析単価は依然16S rRNAメタゲノム解析の3倍以上であり、解析に必要な時間は少なくとも倍程度はみる必要がある。後者は、特定の遺伝子領域のPCR産物を解析するアンプリコンシーケンスと呼ばれる解析に属するものであり、現在までに行われている腸内細菌叢解析の多くはこの技術によるものである。

3. 16S rRNAメタゲノム解析実施の流れ

16S rRNAメタゲノム解析に限らず、メタゲノム解析には、試料からDNAを抽出し次世代

シーケンサーで分析できる状態(ライブラリー)に調整する「ウェット作業 (解析)」と、次世代シーケンサーで得られた膨大な塩基配列のデータをコンピューターで解析する「ドライ作業 (解析)」の2つが存在する (Fig. 2)。

16S rRNAメタゲノム解析のウェット作業では、まず試料、つまり糞便から細菌のDNAを抽出する。次に、PCRで16S rRNA遺伝子の一部を増幅するが、この際、多検体を混合しても後のドライ作業で検体を区別できるようにするためのインデックス (バーコード) と呼ばれる配列と、次世代シーケンサーで解析するために不可欠なアダプター配列をPCR産物に付加する。その後、PCR産物を精製し、全てのサンプルを等しい濃度で混合したものを次世代シーケンサー用のライブラリーとして使用する。

ドライ作業は、研究グループ毎で多少方法や順番が異なるが、①インデックス配列によってサンプル毎にシーケンスデータを振り分けるデマルチプレックス、②シーケンスデータのクオリティフィルタリング、③PCRの際に生じるアーティファクトであるキメラのチェック、④ノイズ除去による Amplicon Sequence Variant (ASV) の定義、⑤ASVへのTaxonomyの割当てとい

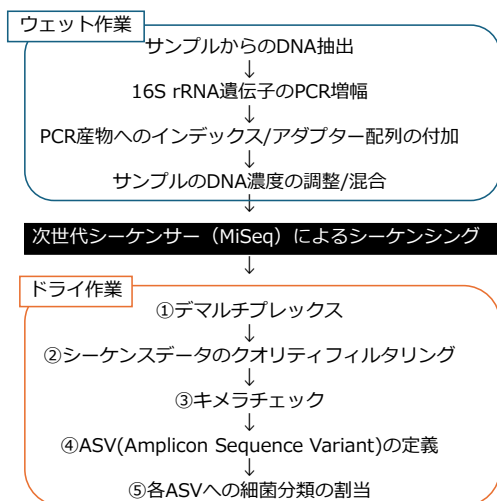


Fig. 2 16S rRNAメタゲノム解析の流れ
16S rRNAメタゲノム解析はウェット作業とドライ作業の2パートに分けられる。研究機関毎で多少の違いはあるが、ほとんどの場合は概ねこの流れで実施されている。

う5つのステップがある。また、研究グループによっては、全てのサンプルに1つしか検出されないASV（シングルトン）の除去を行う場合もある。

ウェット作業、ドライ作業ともに決まったプロトコールは無く、研究グループ毎に独自のプロトコールで実施しているのが現状であり、プロトコールの違いが大なり小なりの影響を結果に与えることは知っておく必要がある。例えば糞便からのDNA抽出方法が異なるだけでも16S rRNAメタゲノム解析結果は大きく異なり得る¹³⁾。そのため、16S rRNAメタゲノム解析を委託する会社を選択したり、変更したりする際には価格だけではなく、委託会社間のプロトコールの違いにも十分注意して頂きたい。

4. 16S rRNAメタゲノム解析で得られる情報

腸内細菌叢の16S rRNAメタゲノム解析を行うことで取得できる結果はシンプルに「どんな細菌がどれくらい存在しているか」である。ここから得られる情報は、主に次の3つである。
 ①有用菌、有害菌、日和見菌の分布：過去の知見から有用菌、有用菌、日和見菌とわかっている腸内細菌が、その腸内細菌叢（糞便）中にどれくらい分布しているかを知ることが出来る。
 ② α 多様性：個々人の腸内細菌叢の多様性を表す指標である。どのくらいの種類の腸内細菌をもっているのか（Richness）、それらがどれくらいバランスよく分布しているか（Evenness）を知ることができる。
 ③ β 多様性：複数の人の腸内細菌叢の類似度をみる指標である。例えば、自分の腸内細菌叢がどういう人の腸内細菌叢と似ているか、または似ていないかを知ることができる。

5. 16S rRNAメタゲノム解析の結果をどう活かすのか？

腸内細菌叢を調べることで、生活習慣や疾病に関する情報を得ることができると上述したが、これらの情報は16S rRNAメタゲノム解析で得られる3つの情報とどのようにリンクするのだろうか。両者のリンクを可能にするのは、腸内細菌叢のデータベースである。データベースとは、簡単に言えば同じ種類のデータの集まりで、必要に応じてデータを抽出できるものを

指す。例えば電話帳、すなわち電話番号のデータベースは沢山の電話番号というデータの集まりで、必要に応じて知りたい人や場所の電話番号だけを抽出して知ることができる。腸内細菌叢のデータベースとは沢山のヒトの腸内細菌叢データの集まりということになるが、これには食生活などの生活習慣や疾病の罹患状況など様々な背景情報が紐付いている必要がある。このようなデータベースに16S rRNAメタゲノム解析結果を照合すると、その特徴に合致する生活習慣や疾病に関する情報が抽出されるという流れである。現在、こういった腸内細菌叢のデータベースの構築が世界各国で様々な研究グループにより進められている。

IV. 腸内細菌叢のデータベース —腸内細菌叢活用の鍵—

1. 腸内細菌叢データベースの現在地

様々な腸内細菌叢データベースの構築が進められているが、いずれもまだ構築し始めてから数年単位で、5年経っているものでも多くはない状況である。そのため、「この腸内細菌叢だと、こういった疾病・不調になる可能性が高い」という長期間の前向きなデータ蓄積が必要な情報、すなわちリスク予測が高確率でできるデータベースは現時点では存在していないと考えるべきである。では、現時点のデータベースでこういったことができるのか。データベースによって多少の違いはあるが、16S rRNAメタゲノム解析の結果を照合して抽出できる情報は、大まかには「日々の食生活、特に食物繊維摂取量」、「疾病・不調との“関連性”」である。関連性というのは少し曖昧な言葉だが、要は特定の疾病・不調を患っているヒトの腸内細菌叢に似ているか否かである。そのため、この情報は「疾病や不調に関連する変化が自身の腸内細菌叢で起こっているから、生活習慣を見直そう」というように、予防的に活用するのが良い。

ここからは我々が構築し、現在も成長を続ける日本人の腸内細菌叢データベースを紹介する。我々のデータベースの最も大きな特徴は日本人のエンテロタイプを定義している点である。

2. エンテロタイプ

1) エンテロタイプとは

腸内細菌叢は個人によって異なると考えられている。すなわち、腸内細菌叢を構成する1,000種類以上の細菌うち、どの細菌をどの程度の比率でもつかは、個人で異なるのである。一方で、固有とはいえ、風土や食生活などの生活環境・条件が近い場合は腸内細菌叢が類似することがあり、例えば同じ国の人々は他国の人々に比べると腸内細菌叢が似ていることが知られている。この腸内細菌叢に一定の類似性がある点に着目し、腸内細菌叢を血液型のように型（タイプ）に分ける試みが欧米を中心に行われ、2011年にはヒトの腸内細菌叢が3つのタイプに分けられることが報告され、この分類された3つのタイプをエンテロタイプと呼ぶことも併せて提案された。エンテロタイプを最初に定義した Arumugam et al. (2011)¹⁴⁾では、ヒトの腸内細菌叢は *Bacteroides* 属という細菌の占有率が高いエンテロタイプ1、*Prevotella* 属の占有率が高いエンテロタイプ2、*Ruminococcus* 属の占有率が高いエンテロタイプ3に分けられることが提案された。この3つのエンテロタイプは、今ではエンテロタイプ1-3ではなく、それぞれのタイプを特徴づける細菌属の頭文字をとって、Bタイプ、Pタイプ、Rタイプと呼ばれ、Rタイプは *Ruminococcus* 属ではなく *Ruminococcus* 科 (*Ruminococcaceae*) が多いタイプと考えられることが多くなったが、提案から10年以上経過した今でもヒト腸内細菌叢の研究や、一般向けの腸内細菌叢検査サービスなど様々な場面で利用されている。Arumugam et al. (2011)¹⁴⁾の定義した3タイプのエンテロタイプは現在でも利用されているものの、昨今ではBタイプを更にB1、B2タイプに分けた4タイプのエンテロタイプも利用されるようになって¹⁵⁾。B1タイプとB2タイプの大きな違いは有用菌としても知られる *Faecalibacterium* 属の占有率で、B2タイプはB1タイプよりも *Faecalibacterium* 属の占有率が低い。

2) エンテロタイプを定義する利点

エンテロタイプを定義する大きな利点はデータベースの可視化である。データベースの利活用という意味では、必ずしもエンテロタイプを定義する必要はない。しかしながら、16S rRNA

メタゲノム解析の結果のどのような特徴が照合結果の生活習慣や疾病・不調との関連性に繋がっているのかがわかりやすいほうがデータベースは活用しやすいし、普及しやすい。また、腸内細菌叢に詳しくない一般人が検査を受けた際の結果の理解度もエンテロタイプがあるかないかで大きく変わってくる。一般人からすると、普段聞いたこともない腸内細菌の名前を複数だされて、自身の腸内細菌叢の特徴や生活習慣等との関連を説明されるよりは、「自身のエンテロタイプはこれだから、生活習慣等にこういった特徴がある」という流れの方が遥かに理解しやすいだろう。

3) 日本人の腸内細菌叢とエンテロタイプ

Nishijima et al (2016)¹⁶⁾は、日本人の腸内細菌叢が欧米や中国などの諸外国の国民のそれとは顕著に異なっていることを示している。そのため、Arumugam et al. (2011)¹⁴⁾の定義した3タイプまたは、その後定義された4タイプのエンテロタイプ¹⁵⁾を素直に日本人にも当てはめて良いかについては大いに議論の余地があった。

そこで我々は、数年間に渡り検体採取を続け、日本人1,800余名の腸内細菌叢のデータからデータベースを構築し、エンテロタイプの定義を行った¹⁷⁾。我々の研究で機械学習 (AIの一種)

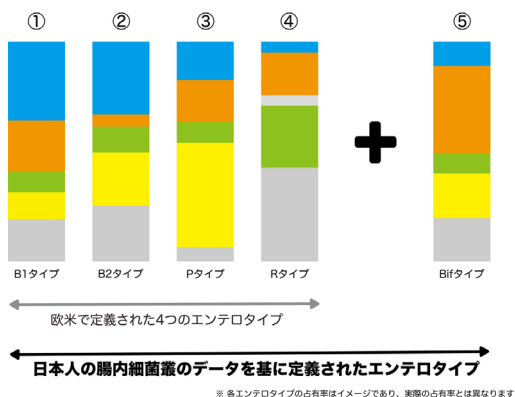


Fig. 3 日本人1,800余名の腸内細菌叢構成から定義された「日本版」エンテロタイプのイメージ
 既存の4タイプ (B1、B2、R、Pタイプ) に *Bifidobacterium* 属の平均占有率が約20%と顕著に高い *Bif*タイプが日本人特有のエンテロタイプとして定義された。各エンテロタイプの占有率はイメージであり、実際の占有率は Takagi et al. (2022)¹⁷⁾を参照のこと。

を使って得られた日本人のエンテロタイプは5タイプで、便宜的に最初のをAタイプ、以降B、C、D、Eタイプと名付けた (Fig. 3)。それぞれのタイプで複数の特徴的な腸内細菌があるが、欧米で提案されたエンテロタイプとの共通性だけを見ると*、AタイプはRuminococcusタイプ、BタイプはBacteroides 1タイプ、CタイプはBacteroides 2タイプ、EタイプがPrevotellaタイプとなる。Dタイプは現時点では欧米では提案されていない日本独自のタイプで、*Bifidobacterium*属の占有率が顕著に高いタイプで、我々は「*Bifidobacterium*(Bif)タイプ」と呼んでいる。上述のNishijima et al (2016)¹⁶⁾では、日本人の腸内細菌叢は他国民のそれに比べ*Bifidobacterium*属の占有率が高いことが特徴だと報告されており、この報告は我々の研究でDタイプ、すなわち*Bifidobacterium*タイプが定義されたことと矛盾しない。

* 欧米で提案されたエンテロタイプをアルファベット一文字で表記すると我々が得た日本人のエンテロタイプA-Eタイプと混乱するため、欧米のエンテロタイプはスペルアウトして表記している。

4) 日本人のエンテロタイプと疾病・不調の関連性

健常者の比率が最も高いエンテロタイプであるEタイプに対する各種疾患のオッズ比 (ある病気の患者がそのエンテロタイプに含まれる可能性を示す統計的尺度) をみると、Bタイプ (欧米:Bacteroides 1タイプ) ではオッズ比が有意に高い疾患は炎症性腸疾患 (IBD) のみでオッズ比2.8倍程度だった (Fig. 4)。一方、Aタイプ (欧米:Ruminococcusタイプ)、Cタイプ (欧米:Bacteroides 2タイプ) ではオッズ比10倍を超えるものも含め複数の疾患で有意に高いオッズ比が確認された。例えば、Aタイプでは心臓疾患、肝臓疾患などがオッズ比10倍以上で、CタイプではIBDのオッズ比が約13倍であった。

1,800余名のうち、約290名が分類されたDタイプ (*Bifidobacterium*タイプ) では、健常者はわずか20名程度で、その他の270余名は何らかの疾患を有していた。Dタイプでは、Eタイプに対する疾患のオッズ比も、多くの疾患で他の3タイプ (A-Cタイプ) よりも高く、IBDのオッズ比は27倍と非常に高値であった。*Bifidobacterium*属は有用菌

として知られており、プロバイオティクスにも用いられる細菌であるため、この結果は驚くべきものではあったが、日本人においては、心不全や高脂血症¹⁸⁾、2型糖尿病の患者¹⁹⁾で*Bifidobacterium*属の占有率が高いことが報告されている。そのため、Dタイプにおいては、*Bifidobacterium*属の細菌そのものというよりは、*Bifidobacterium*属の平均占有率が約20%と顕著に高くなる腸内環境に何らかの疾患と関連する原因がある可能性が考えられる。

5) 日本人のエンテロタイプと食生活

エンテロタイプを決定づける要因の一つは食事であると考えられているが、エンテロタイプと食事との関係を調査した研究はそれほど多くはない。我々も研究を進めており、一定の特徴が見え始めているものの、未発表データためここでの言及は最低限に留めておきたい。健常者が多く含まれたタイプBとEに関してはやはり食生活のバランスも比較的良いようだが、タイプAとDに関してはタンパク質、脂質が多い食生活になっている可能性が高そうである。逆にタイプCに関しては炭水化物の摂取に偏っており、

	Types					
	A	B	C	D	E	
心疾患	14.04	—	4.18	9.00	—	25 < x < 30
肝疾患	10.29	—	4.87	11.03	—	20 < x < 25
機能性胃腸症	11.76	—	7.50	15.23	—	15 < x < 20
内分泌疾患	8.19	—	—	—	—	10 < x < 15
神経疾患	15.12	—	—	—	—	5 < x < 10
精神疾患	5.67	—	—	7.09	—	1 < x < 5
IBD	9.58	2.83	12.60	27.09	—	有意差なし
自己免疫性疾患	7.56	—	—	—	—	
癌(治療中)	4.73	—	2.81	3.35	—	
癌(治療後)	—	—	—	—	—	
高血圧	11.10	—	4.45	8.38	—	
高脂血症	11.42	—	4.69	8.45	—	
高尿酸血症	11.20	—	6.00	9.10	—	
糖尿病	12.51	—	5.82	12.71	—	
肥満症 (BMI ≥ 30 kg/m ²)	—	—	—	—	—	

Fig. 4 「日本版」エンテロタイプと15の疾患の関連性
枠内の数値は最も健常者の比率が高かったタイプEに対するオッズ比で、数値がない部分はオッズ比に統計的な差が認められていない部分。

タンパク質、脂質が低めになっていそうである。日本人のエンテロタイプと食生活の関係については、現在論文準備中のため、近いうちにより詳細なデータを公表できるものと考えている。

3. 腸内細菌叢データベースの展望

腸内細菌叢のデータベースの構築は、世界各国の様々な研究グループで「現在進行形」で進んでいる。前向きコホート研究のデータを組み込みながら構築が進められているデータベースや、16S rRNAメタゲノム解析の結果のみならず、Whole genomeショットガンメタゲノム解析の結果を組み込んだデータベースも登場し始めている。我々の日本人の腸内細菌叢データベースも、現在進行形で登録データ数、すなわち対象者数が増え続けており、2024年4月現在で1万人を超える腸内細菌叢のデータを登録している。こういったデータベースを使用することで、腸内細菌叢が内包する情報を、より多く、より精度高く抽出できるようになると期待される。

V. まとめ

腸内細菌叢が我々ヒトの健康に非常に重要な役割を果たしていることがわかると、この情報を保持する糞便、すなわち「うんち」に十分な生物試料としての価値があることもご理解頂けたのではないだろうか。「うんち」は最も非侵襲的に採取できる生物試料のひとつである。読者の方々には、「うんち」を立派な価値のある生物試料として今後の分析対象試料と捉えて頂けると有り難い。皆様にも今後の腸内細菌叢研究の発展にご協力頂ければ筆者としても大変嬉しいことである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文献

- 1) Vemuri R, Shankar EM, Chieppa M, Eri R, Kavanagh K. Beyond Just Bacteria: Functional Biomes in the Gut Ecosystem Including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths. *Microorganisms*. 8(4), 2020.
- 2) Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 124(4):837-848, 2006.
- 3) Laukens D, Brinkman BM, Raes J, De Vos M, Vandenabeele P. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design. *FEMS Microbiol Rev*. 40(1):117-132, 2016.
- 4) Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 20(9):509-518, 2014.
- 5) Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 359(6371):104-108, 2018.
- 6) Umesaki Y, Setoyama H. Structure of the intestinal flora responsible for development of the gut immune system in a rodent model. *Microbes Infect*. 2(11):1343-1351, 2000.
- 7) Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov, II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 331(6015):337-341, 2011.
- 8) Thompson GR, Trexler PC. Gastrointestinal structure and function in germ-free or gnotobiotic animals. *Gut*. 12(3):230-235, 1971.
- 9) Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol*. 5(1):104-112, 2004.
- 10) Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 9(10):577-589, 2012.
- 11) Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11:25, 2020.
- 12) Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 7(1):135, 2022.
- 13) Kawada Y, Naito Y, Andoh A, Ozeki M, Inoue R. Effect of storage and DNA extraction method on 16S rRNA-profiled fecal microbiota in Japanese adults. *J Clin Biochem Nutr*. 64(2):106-111, 2019.
- 14) Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M,

- Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Dore J, Meta HITC, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Merieux A, Melo Minardi R, M'Rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473(7346):174-180, 2011.
- 15) Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. *PLoS One*. 7(2):e30126, 2012.
- 16) Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H, Hattori M. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res*. 23(2):125-133, 2016.
- 17) Takagi T, Inoue R, Oshima A, Sakazume H, Ogawa K, Tominaga T, Mihara Y, Sugaya T, Mizushima K, Uchiyama K, Itoh Y, Naito Y. Typing of the Gut Microbiota Community in Japanese Subjects. *Microorganisms*. 10(3), 2022.
- 18) Takagi T, Naito Y, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, Kamada K, Ishikawa T, Inoue R, Okuda K, Tsujimoto Y, Ohnogi H, Itoh Y. Changes in the Gut Microbiota are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects. *Nutrients*. 12(10), 2020.
- 19) Hashimoto Y, Hamaguchi M, Kaji A, Sakai R, Osaka T, Inoue R, Kashiwagi S, Mizushima K, Uchiyama K, Takagi T, Naito Y, Fukui M. Intake of sucrose affects gut dysbiosis in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 11(6):1623-1634, 2020.