

微生物生態系の崩壊は予測できる

—医療・工業・農業における微生物叢制御の基盤情報学—

概要

京大大学生態学研究センター藤田博昭 博士課程学生と 東樹宏和 同准教授らの研究グループは、多様な微生物種で構成される生態系の構造が劇的に変化する現象を実験室内で再現するとともに、そうした「崩壊」現象を理論に基づいて事前に予測できることを世界に先駆けて実証しました。

近年、腸内の微生物叢がヒトの健康と密接に関わっていることが明らかになってきています。また、環境工学や持続可能な食糧生産の面で、微生物叢の機能が急速に注目を集めています。その一方で、多種の微生物で構成されるシステムは、極めて複雑な動態を示し、安定的に管理するための基礎技術の構築が課題となってきました。

本研究では、微生物学やゲノム学を元にして得られる微生物叢の動態に関する膨大なデータを、理論生態学と統計物理学・非線形力学を融合したアプローチで分析し、微生物叢が崩壊する危険性を事前に察知可能であることを実証しました。本成果は、多種の微生物が存在するシステムであれば対象を問わず応用することができ、ヒト腸内細菌叢だけでなく、環境・養殖分野における浄化槽管理、環境保全型農業における土壌管理、自然生態系の再生を通じた生物多様性保全、といった分野での技術実装が期待されます。

本成果は、2023年3月29日に国際学術誌「*Microbiome*」にオンライン掲載されました。



図. 多種の生物で構成されるシステムの時系列動態を俯瞰する基礎科学は、ヒト腸内細菌叢や植物共生微生物叢の制御等、幅広い分野に応用が可能。

1. 背景

地球上に存在する多様な環境において、無数の微生物種が互に関わり合いながら生態系を構築しています。また、動物や植物の体内や体表面にも、多数の微生物種が共生し、宿主の生理的状态に大きな影響を与えています。こうした多種の微生物種で構成されるシステム（微生物叢）は、その構造に応じて多様な生物機能を私たちにもたらすことから、近年、医療・工業・農業にまたがる広範な分野で急速に注目を集めて来ています。

しかし、そうした微生物叢の機能が注目される一方で、微生物叢の振る舞いの不安定さが技術実装における大きな課題となってきました。生物機能の高い微生物叢の構造が一時的に成立していたとしても、その構造が急激に崩壊することが、さまざまな微生物叢の研究で知られてきました。例えば、ヒト腸内細菌叢の崩壊は宿主であるヒト個体の疾患に、植物共生細菌・真菌叢の崩壊は植物の病害に関連することが数々の研究で報告されています。

もし、微生物叢が崩壊する兆候を事前に察知することができれば、崩壊を防ぐ手立てを講じる余地が生まれます。また、微生物叢の崩壊前に共通してみられるシステムの特性を見出すことで、崩壊が起きる仕組みを解き明かす手がかりがつかめると期待されます。

こうした期待にもかかわらず、微生物叢の崩壊を詳細に分析する研究はほとんど行われてきませんでした。既存の微生物叢に関するデータは、時系列データの時間点数が少ない上に、各微生物種の増減に関する情報が不足しており、生物群集の動態を分析する上で重要な条件を満たしていませんでした。

2. 研究手法・成果

本研究ではまず、微生物叢の崩壊を実験室でモニタリングするシステムを構築しました。土壌や池の水由来の微生物叢を人工的に調整した培地に導入し、110日間にわたり、微生物種組成の変化を「定量的 DNA メタバーコーディング※1」という手法で分析しました。その結果、用いる培地を調整することで、種組成が劇的に変化（崩壊）し得る微生物叢を実験室環境下で作り出せることがわかりました。

その上で、合計で6条件48微生物叢の110日間（ $48 \times 110 = 5,280$ サンプル）にわたる膨大な群集動態データを統計物理学の手法を用いて解析しました。その結果、微生物叢の崩壊が、1つの安定な群集構造（種組成）から別の安定な群集構造へのシフト（「代替安定状態※2」間のシフト）として解釈されることを見出しました。さらに、それぞれの時間点でみられた微生物叢の群集構造を「安定状態エントロピー※3」という指標を用いて評価したところ、この指標が高い値を示した数日後に、急速な群集構造の変化が実際に起こっていることを見出しました。

また、上記のデータを非線形力学に基づく手法で解析したところ、微生物叢動態の誘引領域（「アトラクタ※4」）を推定することができました。各時間点において、微生物叢動態がこの軌道から外れようとする力を推定したところ、この力が理論的に予測される群集崩壊の閾値を超えた数日後に、実際に微生物叢の大きな変化が観測される傾向にあることがわかりました。

上記の実データを用いた解析により、微生物叢動態の予測が可能であることが示唆されました。さらに、劇的な微生物叢構造の変化を、群集崩壊の危険度を示す数値指標で評価可能であることを実証することができました。

3. 波及効果、今後の予定

複雑な微生物叢の動態を予測できることが示されたことで、群集崩壊のリスクを評価する技術体系の発展が現実味を帯びてきました。その上で、微生物叢を特定の代替安定状態に留める制御技術を開発させることで、ヒトの体内環境や家畜・作物・農地を「未病」の状態で管理することが可能になると期待されます。また、崩れてしまった微生物叢を良好な生物機能をもたらす代替安定状態へとシフトさせる技術も、医療・工業・農業の広範な分野に波及効果を及ぼすと期待されます。

多種の生物で構成されるシステムは、1種で構成されるシステムよりも、多面的な生物機能をもたらす可能性を秘めています。また、多種の生物種で構成されるシステムの応用では、遺伝子の組み換えではなく種組成の最適化で生物機能の最大化を目指すことができるため、研究開発上のハードルが低いという利点もあります。安定的な種組成の管理という難題を解決する道筋が見えてきたことを踏まえ、微生物叢関連技術が喫緊のSDGs課題に貢献する裾野を拓げられるよう、基礎研究を進めて行きたいと思えます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の資金の援助を受けて行われました。

JST さきがけ「頑健な植物共生システム的设计に向けた「コア共生微生物」探索技術の開発」

JST 創発的研究支援事業「生態系レベルの生物機能最適化を実現する越境科学フロンティア」

NEDO ムーンショット型研究開発事業 「資源循環の最適化による農地由来の温室効果ガスの排出削減」

Human Frontier Science Program 等

<用語解説>

※1 定量的 DNA メタバーコーディング

大規模 DNA 配列解読装置（次世代シーケンサー）を用いて生物多様性を網羅的に分析する DNA メタバーコーディングという手法を発展させ、各生物種の存在量を DNA 濃度の尺度で推定可能にした分析技術。定量的アンプリコン・シーケンシングとも呼ぶ。

※2 代替安定状態

生物種の組み合わせ（組成）には、類似した他の組み合わせよりも安定なものが存在する。こうした安定状態が複数あり得る場合、それらを代替安定状態と呼ぶ。

※3 安定状態エントロピー

観測された種組成の（不）安定性を表す指標のひとつ。

※4 アトラクタ

時間軸に沿った変化の軌道を引きつける性質をもった領域。

<研究者のコメント>

本研究では、これまでにない規模の微生物叢動態に関するデータを自分たちで取得するとともに、物理学や数学の専門家との息の長い議論を通じて、「生物群集の未来を予測できるか？」という問いに迫りました。ゲノム学・微生物学・理論生態学・統計物理学・非線形力学にまたがるプロジェクトは前例がなく、多くの困難がありました。粘り強く取り組んだからこそ、本質的な科学的テーマに答える成果につながったと感じています。

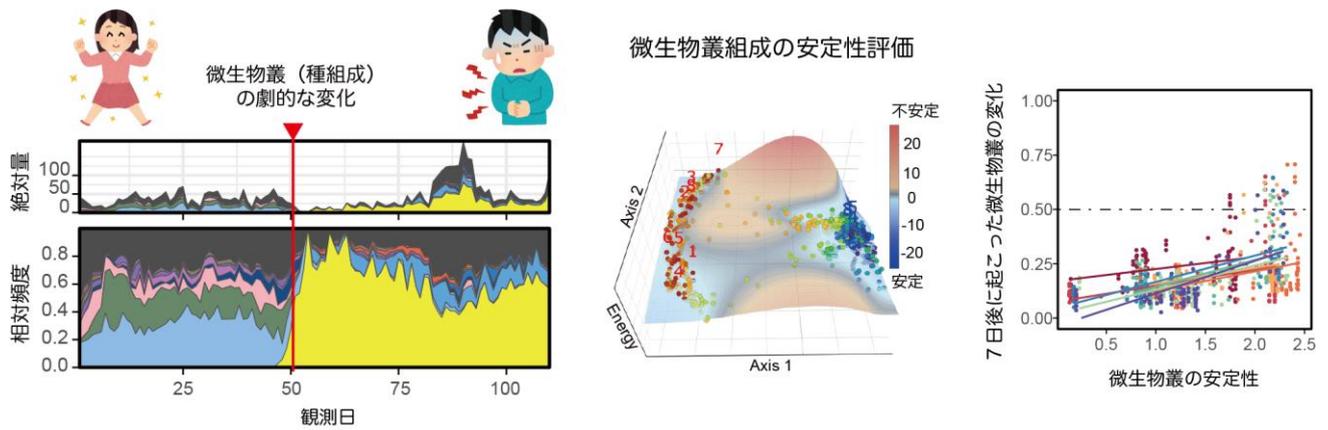


図. 実験システムの構築と理論生態学的解析で、微生物叢の動態を予測・制御する異分野融合科学を立ち上げる。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Alternative stable states, nonlinear behavior, and predictability of microbiome dynamics (微生物叢動態の代替安定状態と非線形性、予測可能性)

著者：Hiroaki Fujita, Masayuki Ushio, Kenta Suzuki, Masato S. Abe, Masato Yamamichi, Koji Iwayama, Alberto Canarini, Ibuki Hayashi, Keitaro Fukushima, Shinji Fukuda, E. Toby Kiers, and Hirokazu Toju

掲載誌：Microbiome

DOI：10.1186/s40168-023-01474-5