

溶原性ファージが炎症性腸疾患患者の腸内微生物群集において担う役割の解明

Analysis on the role of lysogenic phage in the intestinal microbiota of
inflammatory bowel disease patients

京都大学 化学研究所 化学生命科学研究領域 西山拓輝

研究成果概要

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、腸内メタゲノムの塩基配列データから微生物ゲノム配列を再構築し、ゲノム配列の比較により溶原性ファージを宿主細菌と関連付け、クローン病(CD)および潰瘍性大腸炎(UC)の病態における溶原性ファージの役割について調べた。具体的には、まず The Inflammatory Bowel Disease Multi-omics Database から CD 患者、UC 患者の腸内メタゲノムの塩基配列データを入手し、それらを繋ぎ合わせることで 17,536,516 のゲノム断片(コンティグ)を得た。次に、これらのコンティグの遺伝子組成を調べることで 50,624 個のウイルス領域を抽出し、配列類似性に基づいてこれらを種ごとにグループ化することで、17,331 個の viral operational taxonomy unit (OTU)を得た。そして、これらの内、ウイルスインテグラーゼ遺伝子を持ち、且ついずれかのサンプルで 10 より高いファージ対宿主比を示した 1797 個の viral OTU のゲノム配列を、増殖能を保持した溶原性ファージとみなした。この後、これらの宿主推定のため、各コンティグを k-mer 頻度分布と各サンプルにおける頻度に基づいてグループ化することで得た 3133 個の細菌ドラフトゲノム(MAG クラス)のゲノム配列を viral OTU のゲノム配列と比較した。その結果、Actinobacteria 門、Bacteroidetes 門、Firmicutes 門、Proteobacteria 門および Verrucomicrobia 門(12 綱、13 目、28 科、63 属、101 種)における、広範囲な系統の腸内細菌が増殖能を保持した溶原性ファージに感染していることが判明した。さらに各サンプル間で溶原性ファージの群集組成を比較した結果、これらの群集組成は個人により大きく異なっていた。また、非 IBD 患者と比較して活動期の UC 患者で、腸内炎の抑制に有用な *Bacteroides uniformis* および *B. thetaiotaomicron* の頻度が有意に少なかったのに対し、それらに感染する溶原性ファージの頻度は有意に多かった。本研究ではインテグラーゼ遺伝子の有無やファージ対宿主比により増殖能を保持した溶原性ファージに焦点を絞ったが、本研究で得た知見は今後、腸内細菌群集を介して溶原性ファージが IBD の発症および進行に与える影響の解明への糸口となると期待される。

発表論文(謝辞あり)

[1] Nishiyama H, Endo H, Blanc-Mathieu R, Ogata H. Ecological Structuring of Temperate Bacteriophages in the Inflammatory Bowel Disease-Affected Gut. *Microorganisms*. 2020 Oct 27;8(11):1663.

発表論文(謝辞なし)