

論文審査の結果の要旨

氏名 西嶋 傑

個人別の腸内細菌叢の分布を観測する方法として、メタゲノム解析は定着しつつある。各民族集団における腸内細菌叢の分布については先行研究が少なく、大規模なデータに基づいて詳細な分析は乏しい。そこで論文提出者は、本問題に取り組み、詳細な分析結果を提示している。

まず統計的な有意差を検定できるよう、十分な量のメタゲノムデータを収集している。104名の日本人の腸内細菌叢のメタゲノムデータを独自に採取し、比較のために11カ国757人の公開データを活用し合計12ヶ国861名のデータを分析している。さらに国別の食事摂取情報をデータベースFAOSTATから、抗生物質情報は公開論文から得ている。

つぎに腸内細菌叢分布から各個人をクラスタリングした結果、各個人は国別にグループを形成する傾向にあった。つまり、同じ国の個人は類似した腸内細菌叢分布をもち、国ごとに固有の腸内細菌叢分布があることを示唆している。地理的に近接した地域ではヒトゲノムの類似性が高くなることが知られており、腸内細菌叢分布も類似性が高まることが予想された。しかし結果は驚くほど異なり、ヒトゲノムの類似性の高い民族間で、腸内細菌叢分布も類似する傾向は顕著でなかった。つまり各個人のゲノムは、腸内細菌叢分布に大きな影響を与えないことを示唆している。

そこで腸内細菌叢分布の類似性を説明する因子として食事摂取の相関を調べている。一部の腸内細菌は特定の食事摂取と高い相関を示した（たとえば *Prevotella* 属と穀類／豆類）。しかし、腸内細菌叢のなかで顕著にみられる *Bacteroides* 属は、どの食事摂取のグループとも有意な相関を示さなかった。そこで論文提出者が、相関する可能性がある他の因子として注目したのが、腸内細菌叢分布に大きな影響をもつと考えられる抗生物質の摂取量である。調査の結果、*Bacteroides* 属は抗生物質総使用量、とりわけβラクタム系抗生物質使用量、農場での抗生物質総使用量と高い正の相関を示した。同様の傾向は *Parabacteroides*, *Odoribacter*, *Parasutterella*, *Sutterella*, *Acetobacter* 属等でもみられた。さらにこの傾向をマウスを用いた実験でも再確認している。正の相関を示したこれらの属のゲノムが、抗生物質耐性遺伝子を有意にコードしていることも見出しており、その因果関係について議論している。

以上のように論文提出者は、大規模なメタゲノムデータを用いて国別に腸内細菌叢分布を分析し、抗生物質の使用が腸内細菌叢分布に大きな影響を持つことを初めて明らかにした。腸内細菌叢分析における重要な知見であり、本研究分野の進展に大きく貢献する成果である。なお、本論文は、服部正平らとの共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。

以上1223字