

# 論文審査の結果の要旨

氏名 高安 伶奈

ヒト常在菌叢は宿主ヒトの生理状態と密接に関係しており、今日の世界的な研究の推進から、その生態系の全体像や宿主との相互作用、疾患との関係性が明らかにされてきている。しかしながら、その形成や変動に関わる基本的なメカニズムの解明をめざした研究は少ない。そこで、論文提出者は、腸内及び唾液細菌叢のデータを収集し、そのデータ解析から細菌叢の普遍的な構造的特徴を発見し、さらにこれらの実験データを説明する数理モデルを作成した。

論文提出者は、高い個人間多様性（個体差）を有する成人ヒト腸内細菌叢の菌種組成が一様に long-tail 様構造もつことから、その累積種個体数分布（CRAD: Cumulative Relative Abundance Distribution）を収集した 16S rRNA 遺伝子データから調べたところ、CRAD が個人間で共通した構造であること、及びその構造がベキ分布（ベキ指数＝約- 0.7）することを見いだした。さらに、欧米等の外国人の腸内細菌叢、食事による介入やいくつかの疾患腸内細菌叢、ヒト唾液細菌叢、マウスの腸内細菌叢も同様な CRAD を有することを明らかにした。これらのデータから、論文提出者は、常在菌叢形成には普遍的なルールが存在し、CRAD がそれに従うヒト及びマウスに共通したロバストな構造であると示唆した。一方、論文提出者はゼロ歳児の腸内細菌叢、マウスの小腸、抗生物質で処理したマウス腸内細菌叢の CRAD のベキ指数が約- 0.4 にシフトすることを見いだした。これらの実データ及び様々なシミュレーションから、腸管を模した菌叢形成の 3 次元数理モデルを構築した。この数理モデルから、論文提出者は、個々の菌種の成長速度に依存しないある一定の栄養源（ムチン等）からの 3 次元での細菌の競争的増殖が、観察された CRAD（約- 0.7）を矛盾無く再現できることを示した。一方、ベキ指数が約- 0.4 となる CRAD では、初期状態の菌数を減らすことで再現できることを示した。このことは、小腸や乳児の細菌叢では実際の細菌数が成人よりも少ないことと一致する。この細菌叢形成の数理モデル構築は世界で初めてである。

上記のほか、論文提出者はヒト唾液細菌叢が日内変動することも世界で初めて発見した。収集した 16S rRNA 遺伝子データの解析から、菌種組成が約 24 時間周期で変動し、昼夜に増減する菌種を特定した（また、日内変動の程度を評価する方法も開発した）。さらに、この日内変動が宿主ヒト側のシグナルに対する応答であることを明らかにした。また、メタゲノムデータからは、昼夜に変動する遺伝子機能の特徴も明らかにした。

以上のように論文提出者は、腸内細菌叢の形成に関わる普遍的なルールに従う CRAD を発見し、実データを再現できる細菌叢形成の数理モデルを構築した。また、唾液細菌叢の日内変動を発見した。これらはヒト常在菌叢研究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、数名の研究者との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解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（医科学）の学位を授与できると認める。

以上 1,237 字