

# 腸内生態系のマイクロモデル構築

学籍番号 47-126913

氏名 高安侖奈

指導教官 服部正平教授

## 1, イントロダクション

腸内細菌と多くの疾病との関係が報告されているが、細菌叢の個人差がどのように生まれるのか、細菌叢はどの程度外的刺激による環境変化に対してシステムとして安定であるのか、などについて、未だ体系だって理解されていない。そのため今研究ではマイクロな構成要素間の相互作用を観測事実に基づいて特定しマイクロモデルを作った後、さらにその集合体としてのマクロモデルが観測される現象や統計的な性質を再現するような数理モデルを構築することで、腸内細菌同士や宿主との複雑な相互作用が存在する腸内エコシステムを理解することを最終目標としている。

## 2, 腸内細菌叢の分布の特徴

多くの動物の糞便や環境中微生物の集合において、細菌叢の種個体数分布が、両対数表示で直線に近くなることを発見した(図 1:各動物の平均種個体数分布)。これらは  $P(>n) \propto n^{-\beta}$  で表されるべき分布に従っていると考えることができる。同じ種のサンプルでは、個体差によらず同じ傾きのべき分布が得られた。さらにマウスにおいては、食事を変えることで細菌叢が大きく変わっても、糞便中の腸内細菌の種個体数分布は一定であった。また、ヒトやオランウータン、パンダにおいて、乳児の腸内細菌叢の種個体数分布が、成体のものより総じてべき分布の直線の傾きが浅くなることも確認した(図 2:ヒト乳児の生後 831 日までの種個体数分布変動)。

SPF(Specific Pathogen Free)マウスを用いた全腸にわたる細菌叢を調べる実験においては、腸内の環境の違いから細菌叢の変動が見られたが、一定数

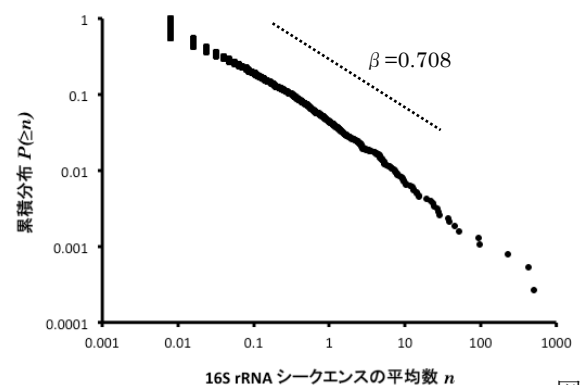
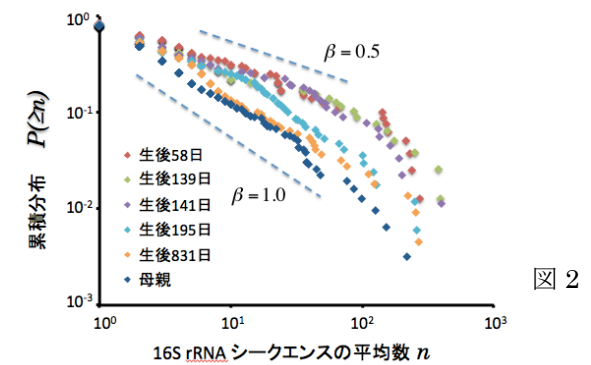
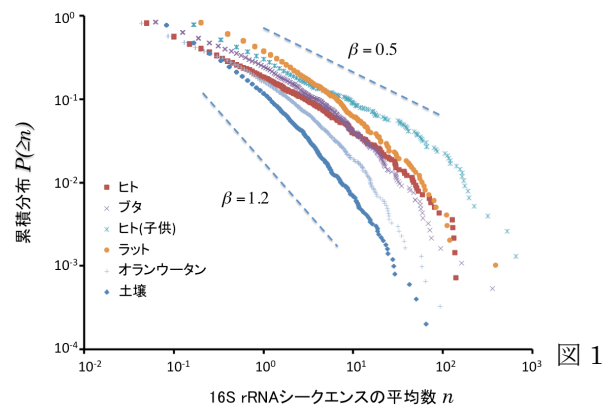


図 3

以上の種数をもつ位置における腸内容物について、種個体数分布は一定になることがわかった(図 3:全マウスにおける各腸部位の種個体数分布平均)。

### 3, モデル化

実際の腸内環境において、菌同士の相互作用や成長率、またその腸内に留まる機構は殆ど未知ではあるが、いくつかの知見から、多くの細菌は腸壁を足場に、腸内容物中の栄養を求めて増殖を続けることで、腸内に定常的に存在すると考えられている。そこで、基本的なマイクロモデルは、腸壁に存在する数百種類の菌が各々近接する場所にテリトリーを広げて行く空間競争モデルとする。このモデルでは、シミュレーション空間中でランダムに選ばれた菌が増殖する過程を繰り返すことで、他の菌より偶然速く増殖した菌種が再び選ばれる確率を上げる優先的接続の効果が得られる。そのためどのような初期分布から始めても結果的にマウスの観測結果と整合するようなベキ分布を生成することができる(図 4:種個体数分布の再現、黒線がシミュレーション結果、それ以外はあるマウスの腸内部位番号とその部位での分布)。

### 4, 結果

上記の通り最も基本的なモデルにおいて、マウスの腸内の種個体数分布の再現に成功した。また、菌種毎に成長率にベキ関数に従う差を仮定することによって、種個体数分布のみならず、菌数の多い菌種ほどランクを変動しにくい、あまりに菌数の少ない菌種についてもランクを上げることが難しいため再びランク変動しにくい特徴をもつ腸内のランキングの変動についても説明することが可能となった(図 5: 横軸各菌種の平均菌数ランク, 縦軸各腸内部位でのランクの標準偏差)。

その他、モデルの有限サイズ効果により、定常状態にいたらない競争の途中では、ベキ分布の尾が下がること、シミュレーション中の種数を変えても分布は変わらないが、初期分布をシステムサイズに対して十分疎にすることで、ベキ分布の傾きが少し浅くなることなどを確認した。

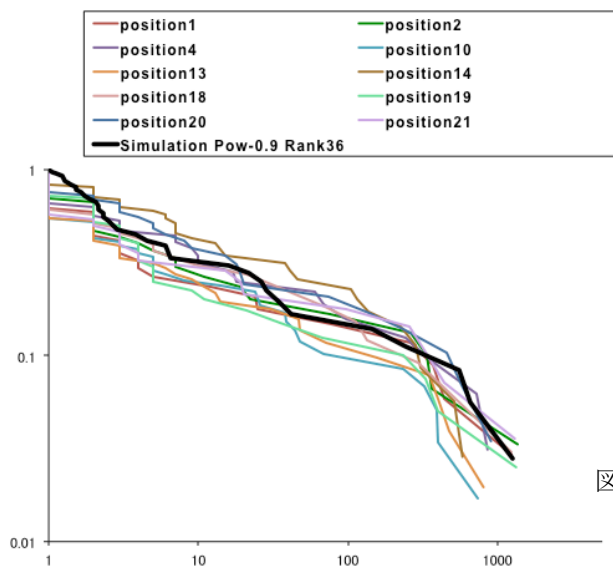


図 4

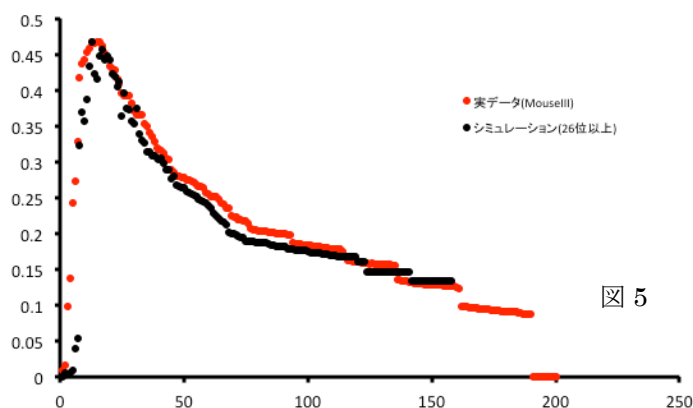


図 5