



関西支部 8/26第109回醱酵学懇話会 「腸内フローラ研究の新展開」報告

2016年8月26日、本会関西支部主催の「第109回醱酵学懇話会」が関西大学千里山キャンパスにて開催されました。醱酵学懇話会は、例年、関西地区の発酵・醸造関連の民間企業に会場をご提供いただき、開催してきましたが、今回は趣向を変更し、大学を会場として開催いたしました。また、これまで比較的幅広い話題を取り上げてきた講演会につきましても、今回は、近年注目を集める腸内フローラ研究に焦点を絞り、本分野でご活躍の産学の先生方6名をお招きしての講演会を企画いたしました。当日は、121名（企業48名、大学23名、公研・病院・その他8名、学生36名）の皆様にご参加いただきました。講師の先生方、ご参加の皆様、ならびに関係各位に厚く御礼申し上げます。

講演会では、高木博史支部長による開会の挨拶に続き、岸野重信先生（京都大学大学院農学研究科）より、「嫌気性細菌に特異的な不飽和脂肪酸飽和化代謝の解明と新規機能性脂肪酸創出への応用」と題した講演で、乳酸菌による不飽和脂肪酸のユニークな代謝とその代謝産物である種々の修飾脂肪酸が宿主に及ぼす生理機能についてご紹介いただきました。大澤朗先生（神戸大学大学院農学研究科）からは、「機能性食品成分の機能性・安全性評価の新展開」と題した講演をいただきました。長年にわたり、腸内細菌研究の分野を牽引されてこられた大澤先生には、本分野の研究動向を広く俯瞰していただくとともに、ご自身がすすめられる「腸管モデルシステム」を用いた研究事例についてもご紹介いただきました。次に、松本光晴先生（協同乳業株式会社）からは、「腸内細菌の代謝産物コントロールをターゲットとした機能性食品の開発」と題した講演にて、腸内細菌が生産するポリアミン類が宿主の生理機能に及ぼす影響と、これらのポリアミンが複数の微生物の相互作用により合成されるメカニズムについてご解説いただきました。片山高嶺先生（京都大学大学院生命科学研究科）の講演、「母乳オリゴ糖とビフィズス菌—共生と共進化—」では、ヒト母乳に含まれるオリゴ糖類を特異的に分解するビフィズス菌由来酵素の特性と、母乳オリゴ糖が乳児の腸内細菌叢の形成に果たす役割についてご解説いただきました。引き続き清水金忠先生（森永乳業株式会社）からは、「ビフィズス菌の由来と母乳に対する親和性の違い」と題した講演にて、リゾチームに代表される母乳中の抗菌活性物質への耐性を切り口に、乳児腸管内でのビフィズス菌群の生態をご解説いただきました。講演会の最後は、福田真嗣先生（株式会社メタジェン・慶應義塾大学先端生命科学研究科）からの講演「茶色い宝石が切り拓く病気ゼロの社会」にて締めくくっていただきました。福田先生はアカデミアの研究者としてNature誌などに優れた研究成果をご発表される一方、これらの成果の社会実装を目的としたベンチャー企業（株式会社メタジェン）を設立されるなど、いまもっともアクティブな腸内フローラ研究者の一人です。今回の講演では、基礎研究の成果についてご解説いただいた後、株式会社メタジェンのビジネスモデルについてもご紹介いただきました。

講演会に引き続き、片倉啓雄副支部長がコーディネーターを務め、講師の先生方をパネリストとして「10年～20年後の腸内フローラ研究」をテーマに討論を行いました。その内容は、この後の「パネルディスカッション腸内フローラ研究の今後」で詳しく紹介させていただいておりますので、あわせてご覧いただければ幸いです。

その後、会場内のレストランにて懇親会を行いました。講師を代表して神戸大学・大澤先生より乾杯のご発声いただいた後、講師の先生方を交えて歓談と討論の延長戦を行い、参加者一同、楽しくも中身の濃い時間を過ごしました。

関西支部では、今後も、醱酵学懇話会を生物工学分野の皆様の活発な交流と議論の場としてご提供したいと考えております。次回「第110回醱酵学懇話会」は2017年3月3日（金）に京都市成長産業創造センター（京都市伏見区）にて開催する予定です。皆様のご参加をお待ちしております。

（関西支部企画幹事 本田 孝祐）

パネルディスカッション 腸内フローラ研究の今後

片倉 啓雄

2016年8月に開催された第109回醗酵学懇話会「腸内フローラ研究の新展開」で行ったパネルディスカッションの内容を紹介します。

片倉(司会) 腸内フローラ研究ではこの10年ほどの間に劇的ともいえる展開がありました。これまでの応用微生物学が「ある微生物がこういう遺伝子を持っていてこういう働きをしている」という1対1のアプローチであったのに対して「多様な微生物の多様な遺伝子が多様な代謝産物を作って、これらが宿主と相互作用している」というアプローチになってきています。これには、何と言っても次世代シーケンサーの寄与が大きく、他にも質量分析やNMRなどの研究手法の発達、膨大なデータを処理するソフトウェアの開発も貢献しています。また、この分野の将来を考える際には、人々の考え方・習慣の変化や、LOHAS、少子高齢化、生活習慣病といったキーワードも考慮する必要があります。パネリストの先生方には、これらを念頭に、10～20年後、この分野の研究がどのように進展していくかについてお伺いしたいと思います。

岸野 今後、一つひとつの微生物だけでなく複合系の微生物が大切になると思います。当然、解析系、アッセイ系が難しくなっていくので、それに伴って分析技術(の発達)も必要となると考えています。

大澤 次世代シーケンサー、メタボロミクスなど10年前には使えなかった技術が使えるようになってきています。まだ、ちょっと使いにくい部分もあるけれど、今後はテーラーメイド型の世界に入っていくのかな、と思っています。フローラを見ることで、そこからその人はどういう食生活をしたらよいのかという提案も可能となるのでは?と思います。大量生産・消費型の現在の食品産業の方にとっては、あまり聞きたくない話かもしれませんが、日本がこれから健康食品産業の分野でやっていくとすると、「小回りの利く」技術を開発して、人それぞれの最適なフローラをつくるためのものや情報を提供することが重要になると思います。また、高齢化が進むなかで、最近言われているのは、寿命は延びていくけれど、その最後の10年は人間として本当に幸せな時間とは必ずしも言えないという点です。健康寿命を延ばす方法として、腸内細菌を利用したノウハウがでてくるのではな

いかな?と期待しています。

松本 「腸内細菌を制御する」という言い方は確かに格好いいのですが、そうではなくて、「腸内細菌の気持ちになって考える」ことが重要なのではないかと思います。僕らは彼らの作っているモノ(代謝物)を見ているわけですが、彼らにとって、これらのほとんどはゴミなんですよね。これらは、彼らが元気になれば必然的にできてくるモノなので、「作らせよう」というのではなく、もう少し彼らの立場に立って考える必要があると思います。もう一つは、1種類の菌が何かを作っているという考え方ではなく、集団として作っているという考え方に基づいて解析する手法が出てくればいいと思います。バイオインフォマティクスを駆使すればわかることかもしれませんが、培養してみることでわかってくることもあるので、培養技術も大切だと思います。

片山 10～20年後の予想は難しいですが、やはり「物質」をとらえることが重要であり、それは10年経っても20年経っても変わらないと思います。また、それに対する僕自身の姿勢も変わっていないと思います。腸内細菌がヒトの体に対して何らかの機能を発揮しているのは間違いないのですが、その原因物質までをきちんと突き止めた研究例は意外と少ないんですよね。メカニズムはわからないけど、それで病気が治ったり、健康になったりというのは、それはそれでいいのかもしれませんが、薬は基本的にきちんと物質が同定されていて、その作用機序がわかっているものでないと使えません。診断は、オミクスデータだけでもできるかもしれませんが、作用機序のわからないものを薬として使うのは危険な気がして、そこはきちんとやっていく必要があると思います。

清水 企業の立場としては、10～20年後というより、お客様に答えていくことが重要と思っています。お客様にはよく「どんな腸内細菌が一番いいの?」と聞かれます。今は、「バランスが良い腸内細菌(群)が良い」と答えるのですが、「どういう腸内細菌群のバランスが良いのか」はわかりません。日本ではビフィズス菌が多い方が良く言われていますが、この考えは世界的にみると、乳児に関して受け入れられても、成人に対して



左から、岸野重信先生、大澤朗先生、松本光晴先生

は必ずしも受け入れられていません。どんなバランスが良いのかは、私たちとしても調べていきたいと思っています。もうひとつ、企業としては、自社製品の保健効果をもう少ししっかり調べていきたいと思っています。たとえばこれまでならあるヨーグルトを摂取して「ビフィズ菌が10%増えました」というレベルでよかったが、今後は通用しないと思います。先ほど片山先生が言われたように、物質レベル、分子レベルで研究していかなければならないと思います。

福田 ヒトゲノム計画が終わったのが2003年で現在が2016年です。2003年当時は、ヒトゲノムの遺伝子配列はわかりましたが、遺伝子機能の多くは依然としてわからないままでした。その後の研究で、機能がわかってきた遺伝子も多くありますし、倫理的な問題は残しますが、ゲノム編集のような方法を使えば、ヒトゲノムの改変も技術的には可能になってきています。これが13年で成し遂げられたことを考えると、10~20年後の腸内環境の研究は、これだけ多くの研究者が携わり、盛り上がっているわけですから、メカニズムに関しては、多くのことがわかってくると思っています。たとえば「こういう腸内環境であれば、これを食べれば良いよ」とか。あと、人間って顔色を見れば何となくその人の体調がわかるので、朝、顔の画像とディープラーニング技術を使って、その人の顔色を見て、腸内環境に最適なお朝ごはんが出てくる、そういう世界が訪れるんじゃないかと思っていますし、こういったことを実現することを目指して研究をしていく必要があるんじゃないかと思っています。

会場 腸内細菌のお話を聞くといつも疑問に思うのですが、腸内のロケーションによる腸内細菌の違いがあると思います。現在の方法論では、糞便を見ているというところがありますが、ロケーションの違いにより、どこに住んでいる菌がどういう機能を果たしているかなどを明確にしていくようなアプローチはあるのでしょうか？

福田 ご指摘の点は、僕も非常に重要だと思っています。糞便から出てくる情報は、大腸の情報は多く含みますが、小腸の情報はかなり希釈されてしまっています。小腸の情報を得る方法として、今、考えているのはマイクロカプセル型の内視鏡です。これを経口投与して、腸内を通



左から、片山高嶺先生、清水金忠先生、福田真嗣先生

過していく間にサンプリングできれば、非侵襲的に腸内の情報が得られます。しかし、海外に特許があると聞いており、なかなか手を出しづらい状況で、何か別のブレークスルーが必要かもしれません。

大澤 小腸から大腸へと環境が変わっていく間にはいろいろな変遷がありますが、腸内を消化物と一緒に流れていくフローラと腸壁の粘膜相などに固定化・定着化しているフローラはやっぱり違うんですね。ですので、そのへん(定着化している菌叢)を解析するにはバイオプシーで粘膜相をかすりにとってやるような方法を使わないと本当のことが見えてこないと思います。

会場 個別の微生物に軸足を置いてお話しいただいた岸野先生と片山先生にお伺いします。あぁいった微生物は、低酸素やさまざまな化学物質など、いろいろな環境ストレスを受けていると思うのですが、複合環境の中でストレスに対してどのように応答しているのか？という点について、まずはこれまでの個別の研究事例に基づいてということになるのかもしれませんが、お聞かせいただけませんか？腸内細菌のストレス耐性というものに基づいて機能強化を目指すという方向性もあるかと思いますが、この辺りはどれくらい研究が進んでいるのでしょうか？

岸野 今回の講演で紹介させていただいたリノール酸の代謝に関しても、高度不飽和脂肪酸類は微生物に対する毒性があると一般に言われています。それを回避するためにたとえば飽和化などにより毒性を低くする戦略を取っているという考え方はできると思います。また乳酸菌がこれらの脂肪酸の毒性を下げた結果、他の菌も生育できるといった状況もあるかもしれないと思っています。

会場 いろいろな条件下でそのような酵素がどのように発現制御されているかについての知見はお持ちですか？

岸野 培養時に特定のをいれておくと代謝酵素の活性が上がることは確認できています。

片山 ビフィズ菌に関して言えば、嫌気的で栄養豊富な良い環境をヒトが作っているのも、どちらかといえば、彼らはストレスを感じていない、と思いたいです。

会場 数日前に細菌性の腸炎でお腹を壊したのですが、外からやってくる菌が作る物質や、あるいはお酒を飲んだときの急激なアルコール濃度の上昇など外来の因子に対する対応も必要になるのではないのでしょうか？衛生状態の良くないところに住んでいる人たちの腸内細菌はどうなっているのでしょうか？

片山 ビフィズ菌に関しては、酸素耐性を除けば、ストレス耐性を詳しく調べている論文はあまりありません。ご質問をいただいて思い出しましたが、昔「ビフィズ菌にとって良くないものは何ですか？」という質問

をされて、そのときは上手く答えられなかったのですが、そういう観点でも考えてみたいと思います。

片倉 松本先生、清水先生にお伺いしたいのですが、今現在要望されている商品、あるいは今後10～20年間で開発されるであろう商品について、イメージだけでも教えていただけないでしょうか？

松本 私自身的には、健康寿命を伸ばすための商品で、脳のアンチエイジングを対象にしたいと思っています。

清水 腸内細菌の分野は非常に盛り上がり社内での関心も高いです。ある乳酸菌によって運動能力があがるなどといった、これまで考えられないような話が報告されたりしています。まだまだ無限の可能性があると考えてしっかりとやっていきたいと思っています。具体的な話はしづらいのですが、国内あるいは国際的な市場や社会の潮流を見ていくことが重要になると思います。たとえば先生方がおっしゃられた高齢化社会の問題などがあげられるかと思いますが、あるいは乳児の間に形成されたフローラがその後の腸内環境にずっと影響を与え続け、50～60歳になった時の病気の原因になるという報告もあります。何れにせよ、しっかりエビデンスを示しながらの商品開発が重要になると考えています。

片倉 いくらシーケンスデータが蓄積してもリファレンスデータがないと機能がわからないということにもなりますので、個々の菌がどういう機能を持つのか？個々の物質がどういう作用を持つのか？といった1対1対応の研究も間違いなく必要だと思います。本日は、このような1対1対応の研究をされている先生方と網羅的解析を進めておられる先生方の両方にお越しいただいていますので、この点について最後に一言ずつお願いします。

岸野 今回紹介した代謝経路を構成する酵素も、アノテーション情報だけではわからなかったものを個別の酵素アッセイによって同定したものです。当初、検出できていた物質の情報だけでは、今回発表した代謝経路の詳細は見つけられなかったはずですが、これらは、一つひとつの酵素を精製して特性解析する古典的な方法で初めて明らかになったものです。また、その反応産物も市販されていない化合物でしたが、我々が化合物として提供可能になったことから、そういう物質が腸内に存在するということが初めてわかりました。個別の酵素の特性評価という1対1対応の研究が引き続き重要である事例だと思っています。

大澤 答えになるかどうかわかりませんが、大塚製薬さんの骨粗鬆症薬の開発事例があげられます。高齢の女性がエストロゲンの低下により骨粗鬆症になりやすくなりますが、これを補給しうる代替物質がダイズのイソフラボンの中にあることがわかりました。この開発は、高齢

でも骨粗しょう症になっていない健康な女性の糞便から分離した*Lactococcus*の一種が、ダイズの成分をそういった物質に変換する能力があることを発見したことが契機になっています。特定のヒトを調べることで、万人に適用可能な発見がなされることがあるわけです。今日お話しさせていただいた培養装置は8検体を同時に培養することができるので、ある物質を活性化するというような、特定の(特徴をもった)ヒトの腸内フローラのスクリーニングなどにも使えるかもしれません。今後はそういった展開もありえるのかなと思っています。

松本 糞便の解析をしていますが、個体差や食事の違いなどのバックグラウンドの違いにより、ヒトで実験してもよくわからないことがあります。ある程度、条件をそろえて実験をするアプローチもやはり必要で、マウスを使ったモデル試験などで分子レベルの解析を行い、ターゲットを絞ってから進めることも重要かと思っています。

片山 腸内細菌の遺伝子のうち半分弱は機能がわかっていません。10～20年後に残りの半分の機能がわかっていて良いと思います。メタボロームなどのオミクス解析を行って(現象との)相関を見つけ、そこから演繹して個別の分子の機能を見つけることはできると思います。

清水 福田先生のお話しにあった便バンク、健康などきの腸内フローラを保存しておいて、あとから(病気になってから)それを戻すというのはいいなと思いました。ベンチャー企業としての可能性を感じました。まさにテララーメード型のサービスだと思います。

福田 個々人の腸内環境に応じたテララーメード型の対応も必要でしょうし、ヒトに共通のもの、すべてのヒトの腸内環境に共通のものであれば、オミクス研究などで(共通の因子を)スクリーニングできると思います。ただし、オミクスアプローチで得られた結果に対しては、必ず別の実験系による検証が必要だと思っています。それにはやはり、腸内細菌の培養実験や無菌マウスを用いた実験などによるバリデーションが必要で、近年の最先端テクノロジーとこれらの長年にわたって培ってきた腸内細菌解析技術を融合させることが、この分野の発展のためには重要だと思います。

片倉 ありがとうございます。1対1対応ではなく多対多を取り扱う研究なってくると、「ヒトの人生は？」のような検証しようのない話に近くなるかもしれませんね。そうすると、どこで線引きをすればみんなが納得するのか、サイエンスとして証明できなくてもみんなが納得できればよいという、これまでとは違う線が出てくるような気がします。本日は、たくさんの貴重なお話を頂き、本当にありがとうございました。