

## II型糖尿病を誘起する未知腸内細菌の 系統と生理機能の解明



SATテクノロジー・ショーケース2016

### ■ はじめに

ヒト腸内には多種多様な細菌が生息しており腸内フローラと呼ばれる細菌集団を形成している。近年、腸内フローラとヒトの疾患との関連性が活発に議論され始めており、現代人に身近な成人病を含む様々な疾患が腸内フローラにより誘起されている可能性が示唆されている。特に、II型糖尿病患者の腸内フローラでは、健康者と比較して特定の細菌群が優先的に増加する傾向にあることが報告されており、これらの細菌種が糖尿病発症を誘起している可能性が示唆されている。しかしながら、腸内フローラの多くが未知・未培養細菌であるため、糖尿病発症との直接的な因果関係はこれまで不明であった。近年、共同研究者である亀山らにより高血糖性肥満マウスから新規腸内細菌AJ110941株が分離され、同株を無菌マウスの腸内に定着させると、マウスの糖尿病発症が顕著に誘導されることが明らかとなり、糖尿病という重要な疾患がある特定の細菌株によって引き起こされ得ることが実証された。

本研究では、本菌株の系統と生理機能を明らかにすることを目的に、その系統学的な位置付け、菌学的特徴、新規性の評価を行った。

### ■ 方法

細菌を分類するにはいくつかの試験項目あり、例えば、生育温度や生育pHなどの生理学的特徴の解析や、細胞形態の観察、ゲノムDNAのGC含量比や電子伝達物質であるキノプロファイル、細胞壁の脂肪酸組成などの化学分類指標の解析が存在する。また、細菌間の系統的距離を算出可能な分子進化指標である16S rRNA遺伝子に基づく分子系統学的解析を実施した。

### ■ 活動内容

本株は糖類やYeast extract、ペプトン等を基質として従属栄養的に生育するグラム陽性の偏性嫌気性細菌であった。生育温度は15-40°C(至適温度37°C)、生育pHは6.5-8.0(至適pH 8.0)、0.5% (w/v)の耐塩性を示した。本株の細胞形態は平均 $25.1 \times 0.63 \mu\text{m}$ の紡錘型であり(図1-a参照)、また、グラム陽性型の細胞壁構造と多数の細胞内顆粒の蓄積が観察された(図1-b参照)。

次に化学分類指標を同定した結果、本株のGC含量は41.1%、主要キノンはMK-5(H4)、主な脂肪酸組成は $C_{18:1}cis9$ 、 $C_{16:0}$ 、 $C_{18:1}trans9$  or  $cis6$ であった。16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析の結果、AJ110941株は糖尿病

患者における腸内フローラの主要構成細菌群である *Lachnospiraceae* 科 (*Firmicutes* 門 / *Clostridia* 綱 / *Clostridiales* 目)に属することが明らかとなった(図2参照)。しかしながら、本株はいずれの既知種とも16S rRNA遺伝子の相同性が92.5%以下と低く、分子系統学的に大きく異なることが明らかとなった。

AJ110941株はグルコースを基質とした場合の発酵産物として酢酸を生産することや、主要な脂肪酸組成など既知 *Lachnospiraceae* 科細菌群と類似性を示す一方で、その発酵産物にフマル酸を含むことや脂肪酸含有率などを含めグループ内の近縁種と生理学的性質が異なっていた。特に、既知の類縁菌種は直径が $10 \mu\text{m}$ 程の桿菌や球菌であるのに対して、AJ110941株は最大で直径 $62.5 \mu\text{m}$ の巨大な紡錘形であり、形態的にも近縁種と大きく異なっていることが判明した。

以上の形態学的・生理学的・分子系統学的解析の結果から、AJ110941株は *Lachnospiraceae* 科に属する新属新種として提案されるべきものであると考えられ、現在、'*Fusimonas intestini*' gen. nov., sp. nov.として新学名を提案している。

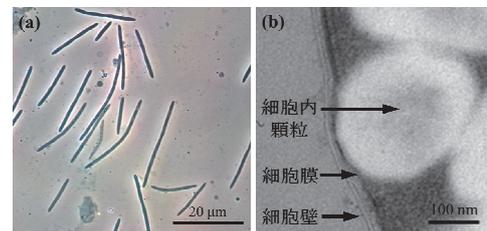


図1 AJ110941株の顕微鏡写真 (a)位相差顕微鏡写真、(b)超薄切片写真

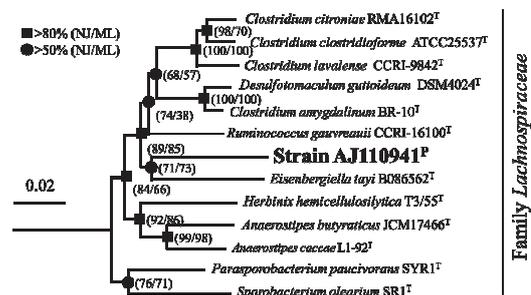


図2 16SrRNA遺伝子に基づくAJ110941株と類縁菌種の分子系統樹

代表発表者 草田 裕之 (くさだ ひろゆき)  
玉木 秀幸 (たまき ひでゆき)  
所 属 国立研究開発法人 産業技術総合研究所  
生物プロセス研究部門  
問合せ先 〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第 6-10  
TEL:029-861-6540 FAX:029-861-6587

■キーワード: (1) 腸内フローラ  
(2) II型糖尿病誘起細菌  
(3) 微生物系統分類

■共同研究者:  
亀山恵司(味の素株式会社 フロンティア研究所)  
孟憲英(産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門)  
鎌形洋一(産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門)