

腸内細菌の多様性への文化の影響
東京大学大学院理学系研究科 織原 健人

Kento Orihara
Graduate School of Science,
The University of Tokyo

1. イントロダクション

生物は様々な生物と相互作用を行いながら生きているが、とても小さな生物には大きな生物の皮膚や口内、腸などを生育環境としているものいる。その細胞量は、ヒトにおいては、ヒトの細胞の10倍と推定されている (Gill et al, 2006)。また、この共生している生物の内、腸内細菌は近年のゲノム解析技術の発展もあり、解析が進み、病気との関連性がわかってきている。(Cho & Blaser, 2012; Pflughoeft & Versalovic, 2012)。また、糞便を移植することにより病気が改善する例より、一部の病気においては、腸内細菌叢の変異が病気の原因であることを示唆しているものもある (Johan et al, 2011)。さらに、一部の動物においては細菌の有無が適応度に影響しているということがわかっている (Rosshart et al., 2017)。このように、細菌叢の構成はホストと密な関係があると考えられている。そのため腸内細菌の法則性を理解することは、ホストの健康維持につながり、ヒトの健康や、絶滅の危機にある動物に対して応用が期待できる。このような、ホストと共生微生物を一つの自然淘汰の対象と考える考え方を Holobiont と呼ぶ (Bordenstein & Theis, 2015)。

細菌叢に対して、多様性と健康との関連性が注目されることが多い。具体的には、多様性が高いほど、群集の構成が変動しにくいと考えられている (Levine & D'antonio, 1999)、病気であるヒトの細菌叢では多様性が減少している (Chatelier et al., 2013)、西洋化していない集団では西洋化した集団に比べて多様性の傾向が異なっている (Martinez et al., 2015) などがある。多様性を考えるには、多くの細菌を考慮に入れる必要があるため、数的には変数が多くなり解析が困難になる。ただ、細菌同士が独立であれば、各細菌の集団中頻度により全体の多様性を計算することができる。(しかし、中立説では説明できないものもある。(Jeraldo et al., 2012; Martinez et al., 2013))

以上のことより、本研究では、細菌とホストとの関係に注目し、多様性を議論する基礎として一細菌の数理モデルを解析する。特に、細菌ホスト間の関係として、ホストが何を食べるのかという文化と、細菌の存在により利得がきまる時に、集団中の文化や細菌のダイナミクスを解析する。想定する具体例では、親から子へ食べ物を伝えて、子はその食べ物のみを食べる。例えば、肉を食べている親の子は、肉のみを食べ、イモを食べる親の子はイモだけを食べる。この何を食べるかという垂直伝達する形質が今回文化であるとする。この時、細菌の有無によって消化ができるかや、吸収を邪魔するかが変わること、食べ物と細菌の有無の組み合わせによって、死亡しやすさが変わるとする。

2. モデルと結果

細菌の伝達や文化の伝達については様々なバリエーションがある (Browne et al, 2017; Rogers, 1988) が、今回のモデルでは、細菌に関しては水平伝達 (SIS モデル (Anderson & May, 1991))、文

化に関しては垂直伝達を仮定したモデルを用いる。またホストの状態としては、細菌の有無と文化A,Bのどちらかを持つという4種類の状態があり、それぞれ利得が定数で与えられるものとする。この利得が高いほどそのホストが死亡しづらいという効果を入れる。また、集団のサイズは一定とする。パラメタとしては、利得の他に、死亡率(μ)、淘汰係数(s)、感染率(α)、消失率(β)があり、それぞれ集団中のどのくらいの割合が単位時間に死亡し誕生するか、どれだけ利得に依存して死亡しやすいか、感染のしやすさ、感染状態の時に未感染状態への戻りやすさを表す。

一つ目のモデルにおいては、文化によって感染動態に変化を与えないことを仮定する。その場合平衡点は、i 細菌が集団中に存在せず文化はAのみ、ii 細菌が集団中に存在せず文化はBのみ、iii 細菌が集団中に存在して文化はAのみ、iv 細菌が集団中に存在して文化はBのみの四つが自明な平衡点となる。i、iiの平衡点は常に存在しており、iii、ivはそれぞれ条件が満たされることで存在する。この条件をそれぞれ $R_A > 1, R_B > 1$ とかける。この、 R_A, R_B はそれぞれ文化A,Bの基本再生産数と呼ぶ。

平衡点 i が局所安定である条件は、細菌未感染時の利得が文化Aの方がBに比べ大きいことと $R_A < 1$ が満たされることである。平衡点 ii においては対称性より細菌未感染時の利得が文化Bの方がAに比べ大きいことと $R_B < 1$ が満たされることである。平衡点 iii、ivについては局所安定の条件が複雑であるが、数値計算の結果を見るにどこか一つの平衡点のみが局所安定になるようである。そのため文化が共存するような平衡点であったり、双安定となる領域は無いようである(図1)。

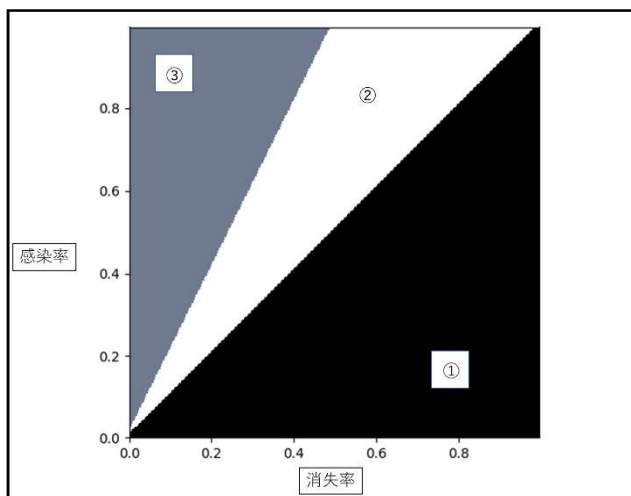


図1 モデル1における局所安定性 ($s = 0.001, \mu = 0.01$)

利得の大きさの順番は、文化Bで細菌有が一番小さく、次に文化Aで細菌無、文化Aで細菌有、文化Bで細菌無の順に大きくなっていく。①は細菌無文化Bのみの平衡点が局所安定、②は細菌有文化Bのみの平衡点が局所安定、③は細菌有文化Aのみの平衡点が局所安定になる領域である。

また、感染率や消失率の変化による平衡点の安定性の変化を見ると、感染率が低く消失率が高い条件、 R_A, R_B が低い状態においては、細菌未感染時に利得が高い方の文化のみで細菌無の平衡点が局所安定となる(図1-①)。基本再生産数が増加すると、集団中に細菌が存在するようになる。この時の文化は未感染時に利得が高い方の文化である(図1-②)。さらに基本再生産数が増加すると、感染時に利得が高い文化のみになる(図1-③)。このように、3つの領域ができる場合の他、細菌未感染時も感染時も片方の文化の利得が大きい場合においては、領域が二つのみになり、利得が低いような文化が存在するような条件は無くなるようである。

二つ目のモデルにおいては、文化によって利得がことなることに加え感染動態に影響を

与えるものとする。今回の解析では、消失率が文化毎に異なる場合を扱う。その場合自明な平衡点が先ほどの場合と同様に存在する。それぞれの平衡点をII-i、II-ii、II-iii、II-ivとする。

II-i、II-iiが局所安定となるの条件は、ほとんどモデル1と変わらない。II-iii、II-ivについても同様に複雑である。

それぞれの文化における消失率を変化させると、モデル1に比べて平衡点の安定性について定性的に区別される状態の数が増える。新たにみられる領域としては、自明な平衡点の内二つの平衡点が局所安定になる場合やすべての自明な平衡点が局所不安定になる場合がある。それぞれ、数値解析の結果より、双安定と共存平衡点のようである。双安定と共存平衡点が生まれる原因として考えられることは、ホストが自分の持っている文化に有利な感染動態を持つかどうかという点である。

図2において、利得の大きさは細菌感染時には、文化Aの方が大きく、未感染時には文化Bの方がよい。このような場合においては、消失率が高いときは文化Bが適応的、消失率が低いときには文化Aが適応的となる。図2の④、⑤では、文化Aの消失率が低く、文化Bの消失率が高い状態になっている。この場合各文化を持つホストは、自分の持っている文化に適した行動を取る状態である。このような場合、集団中に初期状態としての文化の頻度が重要になってくる。ある一定値より大きい頻度で文化が存在すれば、集団中の感染動態を自らの文化に有利な状態にできるためその文化が集団全体を占めるようになるが、逆に頻度が一定値より下であるならばもう片方の文化に有利な感染動態となり、排除されてしまう。

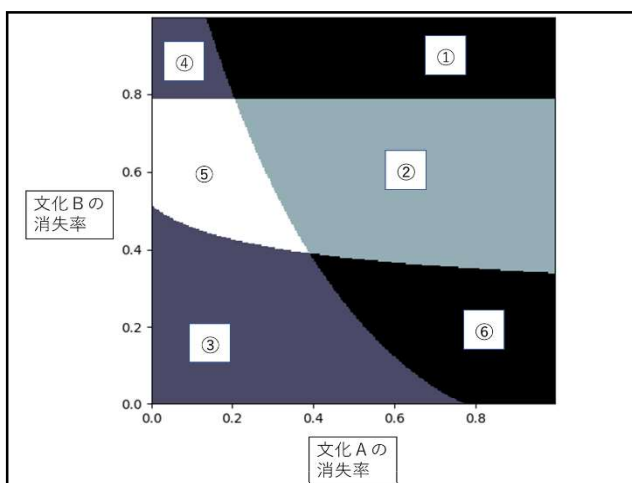


図2 モデル2における局所安定性($s = 0.001, \mu = 0.01, \alpha = 0.8$)

利得の大きさは、図1と同じ。①、②、③の状態も図1と同じ。④は、文化Bのみ細菌無、文化Aのみ細菌有の平衡点が同時に局所安定。⑤は、文化Aのみ細菌有、文化Bのみ細菌有の平衡点が同時に局所安定。⑥これまで考えていたすべての平衡点が局所不安定。

逆に、⑥においては文化Aの消失率が高く、文化Bの消失率が低くなっている。この場合、両文化を持つホストは、自分の持っている文化には適さない行動をとる状態である。このような場合、ある文化が生み出す感染動態はもう一つの文化が適応的な状態を作りだし、逆もしかりである。そのため、どちらの文化が全体を占めたとしても、もう一つの文化が集団に侵入することができる。よって、文化が共存するような平衡点が安定となると考えられる。

3. 総括と考察

今回のモデルでは、ホストと細菌の関連に対する理解を深めるために、ホストの形質として文化と細菌の感染の有無を考慮に入れた、共進化モデルを用いた。解析の結果、文化ごとに感染動態に影響を与えない場合(モデル1)は、自明な4つの平衡点のどれかが安定となるようであった。次に、文化ごとに細菌動態に影響を与える場合(モデル2)では、定性的な結果が複雑化し、双安定

な領域や文化が共存する領域が出現した。

今回の文化を、何を食べるかという食べ物の選択として捉えると、食べ物の消化に細菌が関与しているかどうか利得と考えられる。文化Aの食べ物を食べ物A、文化Bの食べ物を食べ物Bと置くと、図 1,2 では、食べ物Aは細菌がいることで消化し栄養として吸収できると考え、いる場合に利得が高くなるが、細菌がいないと消化できず利得が下がる。食べ物Bでは細菌がむしろ食べ物の栄養を奪い、細菌がいることで利得が下がり、細菌がいなければ栄養を奪われないため利得が上がると考えられると。

細菌の多様性と絡めて考えると、細菌総数や集団内の細菌種数は感染率が上がったり、消失率が低くなるということを実現される。 β 多様性については、今回のモデルでは直接的な議論は難しいが、文化により細菌の構成が異なると考えると、図 2⑥のような領域においては、多様性があると考えられる。

もちろん今回のモデルは基本的なモデルであるため、様々な文化・細菌ともの伝達様式による結果の違いや細菌の種数を増加させた場合の結果をみる必要はあるだろう。

4. 参考文献

- Anderson, R.M., and May, R. (1991). *Infectious diseases of humans. Dynamics and Control.* Oxford, England: Oxford University Press
- Bakken, J.S., Borody, T., Brandt, L.J., Brill, J.V., Demarco, D.C., Franzos, M.A., Kelly, C., Khoruts, A., Louie, T., and Martinelli, L.P. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9, 1044-1049.
- Bordenstein, S.R., and Theis, K.R. (2015). Host Biology in Light of the Microbiome: Ten Principles of Holobionts and Hologenomes. *Plos Biology* 13, e1002226.
- Browne, H.P., Neville, B.A., Forster, S.C., and Lawley, T.D. (2017). Transmission of the gut microbiota: spreading of health. *Nature Reviews Microbiology*
- Cho, I., and Blaser, M.J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics* 13, 260.
- Gill, S.R., Pop, M., Deboy, R.T., Eckburg, P.B., Turnbaugh, P.J., Samuel, B.S., Gordon, J.I., Relman, D.A., Fraser-Liggett, C.M., and Nelson, K.E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312, 1355-1359.
- Jeraldo, P., Sipos, M., Chia, N., Brulc, J.M., Dhillon, A.S., Konkel, M.E., Larson, C.L., Nelson, K.E., Qu, A., Schook, L.B., et al. (2012). Quantification of the relative roles of niche and neutral processes in structuring gastrointestinal microbiomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 9692-9698.
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J., and Kennedy, S. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500, 541.
- Levine, J.M., and D'antonio, C.M. (1999). Elton revisited: a review of evidence linking diversity and invasibility. *Oikos* 15-26.

Martínez, I., Muller, C.E., and Walter, J. (2013). Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species. *PloS One* 8, e69621.

Martinez, I., Stegen, J.C., Maldonado-Gomez, M.X., Eren, A.M., Siba, P.M., Greenhill, A.R., and Walter, J. (2015). The Gut Microbiota of Rural Papua New Guineans: Composition, Diversity Patterns, and Ecological Processes. *Cell Reports* 11, 527-538.

Pflughoeft, K.J., and Versalovic, J. (2012). Human microbiome in health and disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 7, 99-122.

ROGERS, A. (1988). Does Biology Constrain Culture. *American Anthropologist* 90, 819-831.

Rosshart, S.P., Vassallo, B.G., Angeletti, D., Hutchinson, D.S., Morgan, A.P., Takeda, K., Hickman, H.D., McCulloch, J.A., Badger, J.H., Ajami, N.J., et al. (2017). Wild Mouse Gut Microbiota Promotes Host Fitness and Improves Disease Resistance. *Cell* 171, 1015-+.

Graduate School of Science,
The University of Tokyo
Tokyo 113-0033
JAPAN

E-mail address: orihara-kento373@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院理学系研究科 織原 健人

以上