

自然界で動物の成長を支える共生微生物叢

— 中心的な役割を担う共生酵母・細菌の同定 —

概要

動物と共生する微生物は宿主の成長に大きな影響を与えます。しかし、多くの共生微生物種がいる中でどの種が重要な役割を担うかはよくわかっていません。また、共生細菌の役割と比べ、共生酵母の役割については不明な点が多く残されています。そこで、京都大学大学院生命科学研究所 牟禮あゆみ 博士課程大学院生、服部佑佳子 同助教、上村匡 同教授らの研究グループは、野生のショウジョウバエが共生する微生物叢を解析しました。自然界でショウジョウバエは、酵母や細菌によって発酵した果物を食べていますが、これらの微生物が存在することで幼虫が成長できることが知られています。そこで、発酵した果物から単離した微生物種を様々な組み合わせで無菌の幼虫に与えて、食べた幼虫が蛹まで成長できるかを解析しました。その結果、果物の発酵段階によって異なる微生物種が単独、あるいは協力しながら幼虫の成長に中心的な役割を担うことを突き止めました。さらに、特定の酵母種による栄養素供給機構の一端を明らかにしました。本研究の成果は、今後、より多数の種で構成される哺乳類の微生物叢の効果と作用機構を理解する上での足がかりとなることが期待されます。本成果は、2023年12月27日に国際学術誌「eLife」に最終版がオンライン掲載されました。

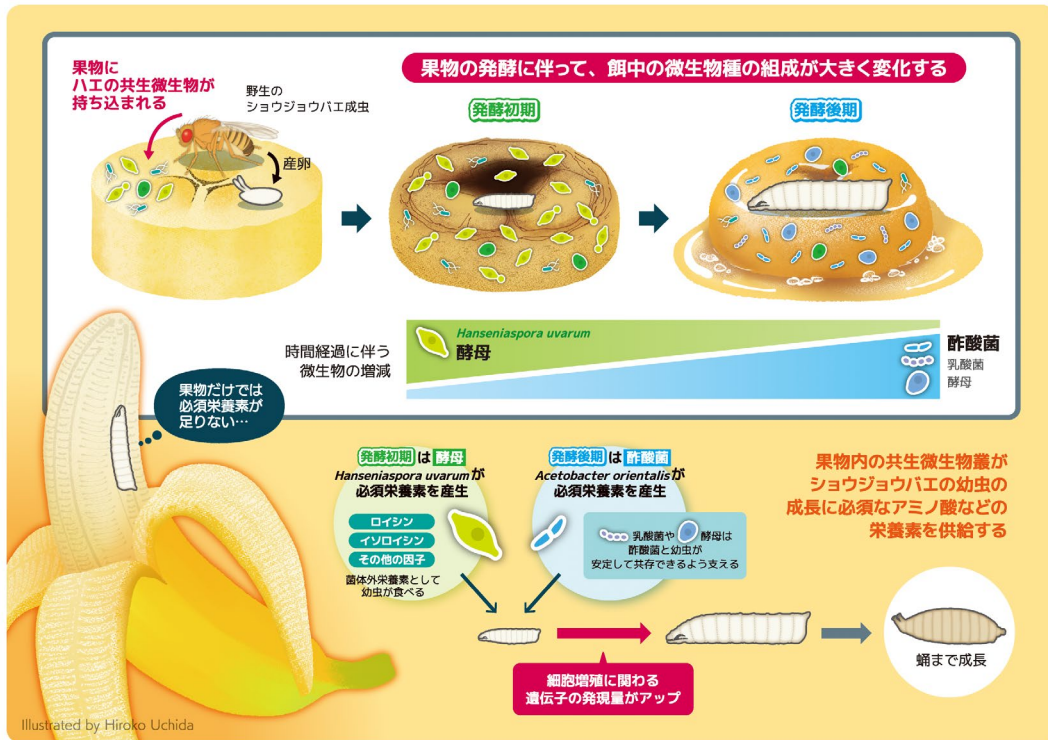


図. 野生のショウジョウバエ幼虫の成長を支える共生酵母・細菌とその協力関係の解明

1. 背景

動物が共生する多種多様な微生物から構成される微生物叢^{※1}は、宿主に大きな影響を与えます。しかし、多様な微生物種のうちの種が中心的な役割を担うか、微生物種間や微生物と宿主の間でどのような相互作用が生じているか、そして、微生物の中でも特に共生酵母がどのような役割を担うかについては、不明な点が多く残されています。自然界で、ショウジョウバエの幼虫は酵母や細菌により発酵した果物を食べて成長します。未発酵の果物を与えても無菌の幼虫は全く成長できないことから、発酵した果物に存在する微生物は幼虫の成長に必須の役割を担うと考えられてきました。本研究では、微生物叢を構成する酵母や細菌のうち、どの種がどのような機構で幼虫への栄養素供給に貢献するかを解明することを目指しました。

2. 研究手法・成果

本研究グループは、野外のショウジョウバエ幼虫が摂食していた発酵バナナを異なる2時点で採取し、それぞれ「発酵初期餌」、「発酵後期餌」と名づけて、各餌の微生物の組成を解析しました（参考図を参照）。その結果、発酵に伴って、真菌叢・細菌叢の組成が劇的に変化することを見出しました。真菌叢では酵母が一貫して優占したものの、種の内訳は発酵段階により大きく異なっていました。細菌叢では発酵初期にはエンテロバクター目（Enterobacteriales）が、発酵後期には乳酸菌と酢酸菌が優占していました（図上段を参照）。

次に、餌から単離した酵母・細菌をバナナ寒天培地で培養して幼虫に与え、幼虫の成長促進を担う種を探しました。その結果、発酵初期餌で優占する微生物の中では、酵母 *Hanseniaspora uvarum* の存在下で、他の微生物種の存在有無にかかわらず幼虫の成長が促進されました。また、発酵餌から単離した計6種の酵母を、それぞれ幼虫に与えたところ、共生酵母の中にも幼虫の成長を支えられる種と支えられない種がいることを見出しました。一方で、これらの酵母を加熱殺菌して与えると、与える酵母の種によらず幼虫が成長できました。この結果から、すべての酵母種が菌体内には栄養素を保持しているものの、酵母による幼虫の成長促進には、産生した栄養素が酵母菌体外に放出され、幼虫に利用可能な形で供給できることが重要な可能性が示唆されました。さらに、酵母菌体外に放出された分枝鎖アミノ酸のロイシンやイソロイシンによって、幼虫の成長が促進されることも明らかにしました（図下段を参照）。一方、発酵後期餌で優占する酵母や細菌は、それぞれ単独では幼虫の成長をほとんど促進できない一方、酢酸菌 *Acetobacter orientalis* と、乳酸菌あるいは酵母とが共存すると、幼虫の成長が促進されることがわかりました。これらの微生物について、さらに詳細な解析を行った結果、乳酸菌や酵母の存在下では酢酸菌と幼虫との安定的な共存が成立し、酢酸菌が幼虫に栄養素を供給することで、幼虫で細胞増殖を支える様々な遺伝子の発現が上昇して、幼虫の成長が促進されることがわかりました（図下段を参照）。

このように本研究では、発酵に伴い変化する共生微生物叢がショウジョウバエ幼虫に栄養素を供給する過程を解析し、中心的な役割を担う種や微生物間の協力関係、さらに、酵母による栄養素供給機構の一端を明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

近年、動物の発生過程における共生微生物の寄与が注目されています。本研究では、数種から数十種と比較的少数の微生物種からなるシンプルな共生微生物叢を持つショウジョウバエをモデルとして用いることで、個別の微生物種が果たす役割の一端を明らかにしました。さらに、本研究で見出した酵母-宿主間、あるいは酵母-細菌間の関係は、宿主の成長過程における微生物叢の機能において、これまであまり注目されてこなかった酵母が大きな役割を担うことを示唆しています。哺乳類の微生物叢は、ショウジョウバエに比べてより多種類の微生物種から構成され、共生酵母の役割についても知見が限られています。本研究の成果は、ヒトを含めた哺乳類などにおける、より複雑な微生物叢の作用を理解する足がかりになることが期待されます。

また、本研究で用いたショウジョウバエは、遺伝子の働きを解析するための手法が多数確立されています。今後はそれらを活用して、共生微生物やそれらが供給する栄養素がショウジョウバエの体内でどのような遺伝子の産物に作用し、宿主の成長に必須の役割を担うのか、その分子機序の理解を目指したいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構・創発的研究支援事業（研究代表者：服部佑佳子、課題番号：JPMJFR2051）、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 C（研究代表者：服部佑佳子、課題番号：21K06186）、若手研究 B（研究代表者：服部佑佳子、課題番号：17K15039）、先進ゲノム支援（課題番号：16H06279（PAGS））、基盤研究 B（研究代表者：上村匡、課題番号：17KT0018）、日本学術振興会特別研究員奨励費（特別研究員：牟禮あゆみ、課題番号：20J23332）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」における研究開発課題「成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム」（研究代表者：上村匡、課題番号：JP18gm1110001）の支援を受けて行われました。

<用語解説>

※1. 微生物叢：動植物の体表面や体内、土壌や水中など、ある特定の環境に生息する微生物の集合体。細菌や真菌などの多様な微生物によって構成される。

<研究者のコメント>

モデル生物として生命科学研究の発展に貢献してきたキイロショウジョウバエを用いつつ、自然界における微生物との種間関係に着目して解析を行ったことで、生態・進化学の観点からも興味深い成果が得られました。今後、ショウジョウバエ体内での共生微生物叢の働きを調べることで、個体成長や器官発達を支える宿主-微生物叢間相互作用を分子レベルで理解したいと思います。

<論文タイトルと著者>

タイトル Identification of core yeast species and microbe-microbe interactions impacting larval growth of *Drosophila* in the wild. (自然界でショウジョウバエ幼虫の成長を支える共生酵母種と微生物間相互作用の解明)

著者 Ayumi Mure, Yuki Sugiura, Rae Maeda, Kohei Honda, Nozomu Sakurai, Yuuki Takahashi Masayoshi Watada, Toshihiko Katoh, Aina Gotoh, Yasuhiro Gotoh, Itsuki Taniguchi, Keiji Nakamura, Tetsuya Hayashi, Takane Katayama, Tadashi Uemura, and Yukako Hattori.

掲載誌 *eLife*

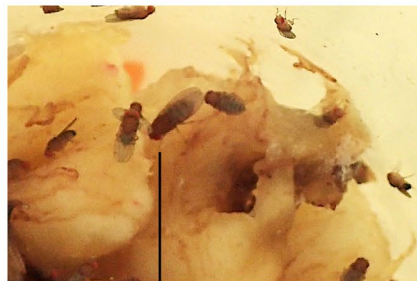
DOI <https://doi.org/10.7554/eLife.90148.3>

<参考図表>

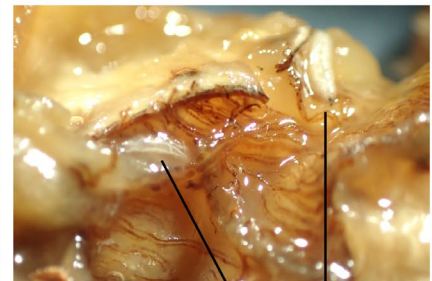
未発酵バナナ



発酵初期餌



発酵後期餌



野生のショウジョウバエ

成長した幼虫

野生のショウジョウバエが食べていた発酵した果物

人家屋外に未発酵のバナナ（左）が入ったトラップを設置し、野生のショウジョウバエが摂食・産卵していた餌（発酵初期餌：中央）を採取した。成虫を除いた餌を実験室でインキュベートし、蛹になる直前まで成長した幼虫が出てきた段階で発酵後期餌（右）を採取した。