

Decoding host-microbiome interactions through metatranscriptomic analysis

May 2024

Mika Uehara

主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	甲 第 号	氏 名	上原 美夏
主 論 文 題 名： Decoding host-microbiome interactions through metatranscriptomic analysis (メタトランスクリプトーム解析による腸内細菌叢と宿主間相互作用の解明)			
(内容の要旨) 腸内細菌叢と宿主の相互作用は、複雑な生物学的プロセスを構成しており、その関係は両者の生存と健康に不可欠である。消化管は部位によって機能が異なり、物理化学的環境にも違いがあるが、その環境の変化に伴う細菌叢の反応や、腸内細菌叢と宿主との相互作用の変化の詳細は明らかになっていない。本論文では、消化管に沿った腸内細菌叢と宿主の相互作用を解明するために、消化管の複数部位におけるメタトランスクリプトーム解析手法と、宿主と細菌叢の遺伝子共発現ネットワーク解析手法を開発し、これらの手法を霊長類コモンマーモセットの消化管に適用した。 本論文の第1章では、腸内細菌叢と宿主の相互作用の定義と、これらを解明するための解析手法の役割について述べるとともに、本論文で焦点を当てた二つの課題について概説した。 第2章では、消化管に沿った細菌叢の機能変化を理解するために実施した、メタトランスクリプトーム解析手法の開発、および、開発した手法を霊長類コモンマーモセットの消化管へ応用した結果について説明した。この手法は、複数の消化管部位にわたるリファレンスメタゲノム配列を再構築することで、従来のデータベースに依存した手法に付随する未知細菌遺伝子を見落とす問題を克服した。さらに、空間的関連性を取り入れた共変動解析により未知遺伝子の機能の予測に成功した。 第3章では、消化管に沿った宿主と細菌叢の相互作用を解明するために、霊長類コモンマーモセットの消化管における宿主と細菌叢の遺伝子共発現ネットワーク解析を実施した。遺伝子共発現ネットワークを理解しやすい単位に分割し、緊密に相互作用する遺伝子モジュールを抽出することは、複雑な宿主と細菌叢の相互作用を解釈するためのアプローチとして有用である。そこで、生物間の相互作用の理解に適したグラフ理論に基づく遺伝子モジュール抽出アルゴリズムを提案し、膨大な共発現ネットワークから宿主と細菌叢の双方を含む27の遺伝子モジュールを同定した。これらの遺伝子モジュールは、宿主と細菌叢の関係に関する先行研究と一致する結果が得られただけでなく、宿主と細菌叢の相互作用において潜在的な媒介因子として働く細菌叢遺伝子についての新たな知見も得られた。 第4章では、本論文を総括するとともに、本研究で提案した解析手法の応用可能性と、本研究で得られた知見から考えられる今後の展望について議論した。 まとめると、本論文では、未知細菌遺伝子を考慮したメタトランスクリプトーム解析手法と、細菌叢と宿主の遺伝子共発現ネットワーク解析手法の開発および応用を通じて、消化管に沿った腸内細菌叢と宿主の相互作用についての新たな洞察を得た。			

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☒ “KOU” ☐ “OTSU” No. _____ *Office use only	Name	Mika Uehara
Thesis Title Decoding host-microbiome interactions through metatranscriptomic analysis			
Thesis Summary The mutual interaction between the intestinal microbiome and the host forms a complex biological process. Although the function of the intestinal tract varies from site to site and there are differences in the physicochemical environment, the microbiome responses to these environmental shifts, as well as the changes in the host-microbiome interactions, remain unknown. In this dissertation, I developed a metatranscriptomic analysis method for multiple intestinal sites and a gene co-expression network analysis method for the host and microbiome genes. I further applied these methods to the intestine of the primate, the common marmoset, and elucidated the host-microbiome interactions across the multiple intestinal sites. In Chapter 1, I delineated the concept of the host-microbiome interactions and expounded upon the significance of the analytical techniques in decoding these interactions. Chapter 2 details the development of the metatranscriptomic analysis method to understand the functional changes in the microbiome along the host intestinal tract and its application to the common marmoset. This method overcame the issue of potentially overlooking unknown genes inherent in conventional database-dependent methods by reconstructing reference metagenomic sequences across multiple intestinal sites. Moreover, I successfully predicted the functions of unknown genes by incorporating spatial correlation in co-variation analysis. Chapter 3 reports on the gene co-expression network analysis along the intestinal tract of the common marmoset to decipher the host-microbiome interactions. In a huge gene co-expression network, it is crucial to divide the network into understandable units and extract densely connected gene modules. I proposed a gene module extraction algorithm based on graph theory suitable for understanding inter-species interactions and identified 27 gene modules including genes from both the host and microbiome. These gene modules not only produced results consistent with previous studies regarding the host-microbiome relationships, but also provided new insights into microbiome genes acting as potential mediators in host-microbiome interplays. Chapter 4 concludes the dissertation, discussing the potential applications of the analytical methods proposed in this study and future prospects derived from the findings. In summary, this dissertation developed the metatranscriptomic analysis that enables quantification of gene expression levels in the microbiome, including unknown bacterial genes, and the gene co-expression network analysis incorporating both host and microbiome genes. These methodologies provided insights into the host-microbiome interactions along the intestinal tract.			