



淺談微生物相

微生物學科暨研究所 張永祺助理教授

2016年5月13日，美國白宮科學和技術政策辦公室與聯邦機構、私營基金管理機構一同宣布啟動「國家微生物相計劃」(National Microbiome Initiative)，將投入1.2億美金作為啟動基金來研究人類、動植物、海洋、泥土中的微生物，與此國家型計劃相呼應等，超過一百所大學研究機構、非營利單位與民間公司將共同再投入4億美金來加速對微生物相的研究。國家微生物組計劃設立了三個宏大的目標：1、跨學科研究，以回答多樣化生態系統中微生物的基礎科學問題；2、發展檢測、分析微生物組的研究平台，促進不同生態系統微生物數據的共享；3、通過全民科學教育來擴大微生物研究人才隊伍，希望可以藉由跨領域的研究與整合對現今疾病治療、糧食生產、與解決溫室效應的等問題提供可應用的解決方案。小小的微生物何以能成為歐巴馬政府繼腦計畫(brain Initiative)、精準醫療計畫(Precision Medicine Initiative)與抗癌登月計畫(Cancer Moonshot Initiative)後的另一國家級大型科學研究計畫呢？其原因在於微生物雖小卻廣泛存在於人體、動植物、海洋、泥土等環境中，這些微生物族群的總合稱為微生物相(microbiome)。目前已經知道失衡的微生物相已知與各式各樣的人類慢性病，諸如肥胖、糖尿病、氣喘或是環境中的各式各樣變遷，如低氧水域區的形

成、糧食生產或是氣候改變扮演了重要的角色。

美國政府對微生物組領域的投資最早始於 2008 年，美國國家衛生研究院開啟了第一期的人類微生物組計畫 (human microbiome project 1, HMP1, 2008-2012)，利用 16SrRNA 定序的技術，分析了來自 300 個健康人類的五個人體主要區域(鼻腔、口腔、皮膚、腸胃道、生殖泌尿道)的微生物組成，並利用總體基因體學定序(whole metagenome shotgun sequencing)來了解人體微生物相的所涉及到的代謝途徑等生物功能。第二期的人體微生物組計畫(integrative human microbiome project, iHMP, 2013-2016)主要是利用多種”omics”技術來了解 1、女性生殖泌尿的菌叢在懷孕期間的改變以及菌叢組成與早產之間的關聯性；2、腸道菌叢的組成及其代謝活性的變化是否與炎症性腸病(inflammatory bowel disease)的關聯性；3、呼吸道相關疾病以及人體腸道微生物相與第二型糖尿病之間的關聯性。兩期為期十年的類微生物組計畫旨在收集跟人體相關的所有微生物，探討微生物群落的複雜度對人體的影響，從而幫助我們了解其在人類健康和疾病中的作用，為今日微生物組的研究奠定了堅實的基礎。

過去十多年來微生物組相關的研究顯示這一群與人體共生的微生物群其總數十倍於人體的總細胞數，更令人驚異的是其包含的基因數更是百倍於人體基因體的兩萬個基因。目前一般相信人體在子宮內是無菌的，是在出生的時候才有了第一次與外界微生物接觸的機會，所以無論是出生時採用剖腹產或是自然產，嬰兒喝母乳或配方奶，以及之後吃的副食品種類均會影響到幼童腸道微生物的組成，但有趣的是，這些不同因素所造成的腸道菌叢改變，有些改變會隨

著幼童年紀漸長而漸漸不明顯，一般而言，幼童的腸內菌會在兩歲左右趨向穩定成熟，變得與成人的腸內菌組成相近。也由於幼童的腸內菌在兩歲前都尚未完全穩定，較容易受到外界因素引響引起一些不可回復的改變，之前的研究顯示，若在幼兒時期曾接受長期廣效性的抗生素處理，較容易對破壞腸內菌的平衡與成熟，間接造成日後成人時期的免疫系統或是代謝系統的失衡的機會。科學家曾研究人體鼻腔、口腔、皮膚、腸胃道、生殖泌尿道的微生物組成，實驗結果顯示同一個人的不同部位微生物組成差異甚大，其差異性甚至高於不同人在同一部位的微生物菌相組成。雖然微生物相的組成在不同人或是不同部位間展現了程度不等的相異性，科學家利用總體基因體學研究法發現了，與維持細胞功能密切相關的各式合成與代謝路徑在人與人間或是人體不同部位間是較守恆的。

目前對腸道微生物的了解相對其他部位的微生物相而言是較清楚的，目前已知我們腸道內的共生菌對於產生人體必要的氨基酸和維他命、代謝異生素(xenobiotics)、分解食物中的植物纖維、抵抗外來病菌的侵襲、或是促使人體免疫系統的成熟扮演了不可或缺的角色，一旦腸道微生物相因為疾病或是藥物的影響而受到改變均會造成人體疾病的產生。舉例來說，科學家已經發現，肥胖小鼠與健康小鼠的腸道常在菌組成不同，若將肥胖小鼠的腸道共生菌轉移到無菌鼠(germ-free mice)的腸道中，則會造成無菌屬肥胖的現象，但接受健康小鼠腸道共生菌的無菌鼠則無此現象。腸道微生物相除了會影響到人體代謝循環系統，而導致肥胖或是血栓的形成，也知道它會調控人體的免疫反應，影響到自

體免疫疾病或是過敏氣喘等免疫相關疾病的發生率。近來的研究甚至發現腸道微生物相甚至可以影響人的情緒，與自閉症、焦慮躁鬱等疾病有一定程度的相關性(microbiota-gut-brain axis)。實際上，研究者已把腸道微生物視為一個不可忽視的器官，隨著對人體共生菌的了解，研究微生物在複雜疾病中發展的作用，或許可以為解決人類健康問題提供全新的思路，對了解糖尿病、癌症、老年痴呆等疾病的發病機制和防治與治療方法的產生根本性突破。