

與細菌共生

研究體內有益菌的科學家開始思考：人體的功能到底由誰當家作主？是由人類自己，還是與人類共生的微生物？

撰文／阿克曼（Jennifer Ackerman）翻譯／涂可欣

重點提要

- 人體內的細菌細胞數是人類細胞的 10 倍，然而研究人員直到最近，才開始了解微生物對健康的助益。
- 有些細菌會製造人體無法合成的有益化合物，有些細菌則能訓練身體對外來威脅不要過度反應。
- 電腦和基因定序技術的進步，讓研究人員可詳列出構成微生物群系的所有細菌基因。
- 可惜的是，抗生素的使用和其他因素破壞了人體內有益的微生物，可能因而導致自體免疫疾病和肥胖症的增加。

生物學家曾以為人類是獨立的生理島嶼，可以完全靠自己調節內部運作：我們的身體會製造所有必需的酵素來分解食物，吸收其中的養份來供應和修護組織及器官；各組織送出的信號宣告了身體的狀態，例如飢餓或飽足；免疫系統的特化細胞會自我學習如何辨識並攻擊危險的致病微生物，卻不會騷擾身體健康的組織。

然而過去 10 年來，研究人員證明人體並不全然是一座自給自足的孤島，更像是一個複雜的生態系或一個社群網絡：我們的皮膚、生殖器、口腔、尤其是腸胃道等處，居住著數兆個細菌和其他微生物。事實上，人體內絕大多數的細胞竟然不是人類細胞，細菌細胞的數目是人類細胞的 10 倍；此外，由各種微生物和它們的基因構成的微生物群系（microbiome），並不會對人類造成威脅，反而協助了從消化、生長到自我防衛等基本生理機制。

這就是所謂的人類「自治」！

生物學家已詳細檢定了人體內最常見的微生物種類，最近他們開始調查這些居民的特定效應，也因而對人體的運作和一些現代疾病（像是肥胖和自體免疫疾病）越來越普遍的原因有了新見解。

種類繁多的共生細菌

每當提到人體內的微生物時，人們通常想到的都是病原體。的確有很長一段時間，研究人員專注於會造成危害的病菌，而忽略了那些有益菌的重要性。美國加州理工學院的生物學家瑪茲曼尼恩（Sarkis K. Mazmanian）認為，這是因為我們以扭曲的觀點看世界，他說：「我們的自戀使我們的思想受到局限，我們相信自

己擁有維護健康所需的一切功能，但不能只因為微生物是外來的、只因為我們終生都可獲得，就認為它們不是我們重要的一部份。」

事實上，所有人在生命非常初期時即擁有一個微生物群系，即使出生時一無所有，每個人都會從周圍環境中獲得自己的共生社群。由於子宮通常不含細菌，胎兒一開始是無菌的個體，在通過產道時獲得了一些來自母親的共生細菌，這些細菌開始繁殖；之後在哺乳以及驕傲的父母、祖父母和親朋好友照護的過程中，再加上日常接觸床單、毛毯、甚至寵物，都讓嬰兒的微生物方舟迅速擴充。到了嬰兒時期末期，我們體內已形成了一個地球上最複雜的微生物生態系。

過去五年來，科學家努力描繪出這個生態系的特性。這是一項異常艱難的工作，舉例來說，許多已演化得能夠適應腸道擁擠又缺氧環境的細菌物種，難以在寂寞寬闊的培養皿中進行培養。幸好研究人員找到避開這問題的方法：他們研究細菌的遺傳指令（DNA 和 RNA），而不是整個細胞。由於 DNA 和 RNA 可在正常含氧的實驗室環境下操作，科學家只需從體內取出微生物樣本、萃取其遺傳物質，然後分析結果即可。

每種共生細菌都有它特有的標記：在細菌細胞負責製造蛋白質的核糖體內有一種 16S 核糖體 RNA，其對應基因在各菌種都是獨一無二的。只要定出這個基因的序列，科學家就能編列出體內微生物群系的完整目錄，得知我們體內有哪些微生物物種，並比較不同人之間的确切物種組合。

科學家的下一步是分析微生物社群的其他基因，來判定哪些基因在人體內活化，又執行了哪些功能；這又是一件不容易的差事，因為菌種繁多，而且基因在萃取過程中全都混合在一起了。雖然判定某特定細菌基因是否在人體內活化（或表現）的方法很直接，但要找出這特定基因屬於哪個物種，卻又是另一回事。幸好，過去 10 年來電腦功能越來越強大，基因定序也非常快速，讓過去不可能完成的分類和分析任務，變成只是較為複雜的工作。

來自美國和歐洲的兩組科學家利用這些新技術，詳列出人體內的細菌基因。2010 年初，歐洲團隊發表了微生物基因普查報告：在人體的消化系統內，有 1000 多個菌種的 330 萬個基因，大約是人類基因組 2 萬~2 萬 5000 個基因的 150 倍。

研究人類微生物群系的特性，帶來了許多意外的發現：沒有任何人的微生物組合是一模一樣的，即使同卵雙胞胎也不同。這個發現或許有助於解答人類基因組計畫呈現的謎題：該研究證實全世界所有人的 DNA 99.9% 是相同的，我們的命運、健康、甚至一些行為，受自己基因影響的程度，可能還比不上微生物群系基因差異所造成的影響。而且，雖然每個人體內微生物群系的組成菌種和相對數目差異

很大，多數人仍享有一套完整的有益細菌基因，儘管這些基因可能由不同菌種提供。然而，即使是最有益的細菌，如果出現在不該出現的地方，也可能導致嚴重疾病，例如在血液裡會引發敗血症，或在腹部器官的組織網絡裡造成腹膜炎。

【欲閱讀完整的豐富內容，請參閱科學人 2012 年第 125 期 7 月號】