

1 建造環境における微生物叢の特徴と人体に及ぼす影響の理解に向けて

2
3 伊藤 光平^{1)*}

4 1) 株式会社 BIOTA 〒101-0022 東京都千代田区神田練堀町 3
5 E-mail: kohei@biota.ne.jp
6

7 Understanding the characteristics of the microbiomes of the built 8 environment and their effects on the human body.

9
10 Kohei Ito^{1)*}

11 1) BIOTA inc. 3 Neribeicho, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-0022, Japan
12 E-mail: kohei@biota.ne.jp
13

14 要旨

15 ヒトは用途に応じて複数の建造環境を使い分けながら1日の大半を建造環境内で過ごしている。近年、「建
16 造環境の微生物叢 (MoBE)」の網羅的な解明が進んでいる。建造環境では、屋外環境などの一部やヒト自体
17 が微生物の供給源となり多様な微生物が持ち込まれ、独自の微生物生態系が構築されている。その動態は、
18 季節などの自然要因のみならず、換気、建材、設計手法などの人的要因によっても変化する。本論文では初
19 めに、ヒト、環境、微生物における相互作用や関係によって生じる MoBE の構成要因を説明する。次に、建
20 造環境における薬剤耐性菌の発生プロセスと感染症拡大につながるリスク要因を評価する。さらに、都市化
21 に伴いヒトが多様な微生物に曝露する機会が減少することによって生じる免疫発達への影響など、MoBE が
22 与えるヒトの健康への影響についても議論する。以上の通り MoBE の重要性が明らかになりつつある一方
23 で、複雑性の高い MoBE から一貫した特徴を検出するためには解決すべき課題が多くある。MoBE の複雑性
24 が高いのは、微生物の発生源が無数に存在し、同時にヒトの活動、建築設計や屋外の土地利用など多様なパ
25 ラメータが存在するからである。さらに、MoBE を解明するための生物学的実験・解析手法にはいくつかの
26 技術的な制限がある。MoBE を人為的に管理することで健康、快適性、生産性等を向上させるためには、さ
27 らなる研究が必要である。

28 Abstract

29
30 Humans spend most of their day in the built environment, using multiple environments for different
31 purposes. In the built environment, a part of the outdoor environment and humans themselves serve as a
32 source of microorganisms, and a variety of microorganisms are brought into the built environment,
33 creating a unique microbial ecosystem. The dynamics of these ecosystems vary with natural factors such
34 as seasons and human factors such as ventilation, building materials, and design methods. In recent years,
35 comprehensive elucidation of the microbial community of the built environment (MoBE) has progressed.
36 This paper first describes the components of the MoBE that result from interactions and relationships
37 among humans, the environment, and microorganisms. Next, we evaluate the process of drug-resistant
38 bacteria emergence in the built environment and the risk factors that lead to the spread of infectious
39 diseases. In addition, the impact of MoBE on human health will be discussed, including the impact on
40 immune development resulting from reduced human exposure to a wide variety of microorganisms
41 because of urbanization. While the importance of the MoBE is becoming apparent, we need to resolve
42 many issues to detect consistent features from the high complexity of the MoBE. The high complexity of
43 the MoBE is due to the existence of various microbial sources and diverse parameters such as human
44 activity, building design, and outdoor land use. Furthermore, several technical limitations exist in the
45 biological experimental and analytical methods used to elucidate MoBE. Further research is needed to

46 improve health, comfort, and productivity by artificially managing MoBE.

47

48 **Key words:**

49 建造環境 (Built environment), 微生物叢 (Microbiome), 抗生剤耐性 (Antibiotic Resistance), 自己免疫疾患
50 (Autoimmune disease), 感染症 (Infection)

51

52

53

Graphical abstract



54

1. はじめに

わたしたちが日々の生活を営む自宅、職場、商業施設や公共交通機関などの建造環境からは、細菌や真菌、ウイルスなどを含む多様な微生物が見つかっており、これらは総称して“The microbiomes of the Built Environment; MoBE”と呼ばれる¹⁾。建造環境内には、ヒトやその他動物、植物、土壌など様々な発生源によって微生物が持ち込まれ、それらは建造環境内の空気中を漂いながら様々な表面に付着し、独自の微生物叢が構築されている。

近年、MoBE 研究に対する関心が高まっており、例えば科学技術分野に多額の資金を提供している米アルフレッド・P・スローン財団からは、MoBE 研究への資金援助が行われている²⁾。また複数の学会・論文誌で MoBE の特集が組まれるようになってきたこと³⁾⁻⁵⁾で、論文の出版数は 2010 年を皮切りに大きく増加している (図 1)。

同時にハイスループットシーケンス技術の向上によって、MoBE の多様で複雑な生態系が明らかになっただけでなく、それらを計算や統計分析によって様々な環境要因と紐付けて解釈することができるようになったため、MoBE に曝露することによって生じる、健康への影響に関する知見も増えつつある。

本レビューでは、建造環境、ヒト、微生物における相互作用や関係を理解するために、一般住宅、オフィス、学校、電車、ホテルや病院など複数の建造環境における MoBE 研究を収集・整理し、環境条件や建築設

計が MoBE にどのような影響を与えているか、また MoBE がヒトの健康に与える影響について議論する。

(図 1 の挿入場所)

2. MoBE の構成要因

MoBE の構成に影響を与える要因として、以下の要素が挙げられる (表 1)。これらの要因は複雑に絡み合っており、建造環境によって各要因のもたらす影響の大小は異なる。

(表 1 の挿入場所)

2.1. 典型的な MoBE とは

ヒトは 1 日のうち 9 割もの時間をなんらかの建造環境で過ごすと言われている⁶⁾。ヒトの身体には体細胞と同数程度の微生物が生息しているが⁷⁾、1 時間あたり約 100 万個の微生物などを含むバイオエアロゾル粒子 (直径 0.5 μ m 以上) を体外に放出しているため⁸⁾、建造環境の表面から高頻度に検出される微生物叢の多くが、ヒトの皮膚や口腔内に由来する微生物であるとわかっている⁹⁾⁻¹⁴⁾。建造環境で頻繁に検出される細菌属としては、ヒト常在菌として知られる *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* が挙げられる^{9),15)-17)}。

特に都市部の住宅ではヒトの手足などの皮膚常在菌が比較的多く検出され、郊外の住宅と比べて住宅の「ヒト由来化」が増加していることがわかっている¹⁵⁾。

対照的に、農村などの動植物が多く存在するような住宅では、ヒト以外の動物由来や植物などの自然環境由来の微生物の存在量が多い傾向にある^{18),19)}。

その一方で、ニューヨーク地下鉄から網羅的に DNA を収集しメタゲノム解析した結果、シーケンスデータのほぼ半分 (44.3%) が既知の生物と一致しなかったことから、現在も未知の生物種が膨大に存在することが示唆されている²⁰⁾。

2.2. 生活者による活動や滞在

前章で述べたとおり、建造環境内で活動するヒトは、微生物の発生源として、MoBE の構築に大きく寄与している。

以前のレビュー論文では、建造環境から検出された配列のうち、5~40%がヒト由来の微生物の配列であったと報告されている¹³⁾。

さらに、住宅のような特定の個人が長く過ごす建造環境においては、いっそう個々人の関与が大きくなる。ベイズ法を用いて微生物の発生源を予測するためのツールである SourceTracker²¹⁾を用いて調査したところ、居住者が家を一定期間不在にすると、住宅の表面におけるその居住者由来の微生物の痕跡は減少した²²⁾。また、居住者自身と住宅のサンプルにおける微生物由来配列 (Operational Taxonomic Units; OTU) の相対存在量には正の相関があったことに加えて、同じ家の異なる場所から採取したサンプル同士は、異なる家の同じ機能性を持った場所 (台所、寝室など) から採取したサンプル同士よりも、微生物叢の類似度が高いことが報告されている²²⁾。病院の病室においても同様に、ベッドレールから採取したサンプルは入院患者の皮膚の微生物叢と類似する傾向にあった¹⁷⁾。

同様に、宇宙ステーションなどの外部から微生物が取り込まれない閉鎖的な建造環境においては、宇宙飛行士に由来する微生物が MoBE の大部分を占めている^{23),24)}。

また、米国の 28 の学生寮の室内を調査した研究では、寮内の微生物叢は、床と靴、手のひらとドアノブやベッドなど、ヒトが触れる時の表面によって異なることが報告された²⁵⁾。

建造環境においては、ヒト以外にも猫や犬などのペットが飼育されている場合がある。このようなペットも MoBE を構築する要因の一つである。犬を飼育している住宅のハウスダストはアルファ多様性が高いこと²⁶⁾、猫と犬の両方を飼育している住宅では、乳児用ベッドのハウスダストに含まれる細菌の多様性 (アルファ多様性) が、有意に高いこと²⁷⁾がわかっている。

以上より、ヒトやペットが居住する建造環境内においては、彼らに共生する微生物が MoBE の組成に大きく寄与する。

2.3. 換気と空調

建造環境における換気手法も、MoBE に影響を与える。窓を開放して直接空気を取り込む自然換気と、空気を濾過して循環させる現代的な空調システムでは、屋外からの微生物の取り込み量に差があり、外気による換気率が高い建物では、屋外の外気に類似した細菌群が見られる傾向にある²⁸⁾。

また、窓を開けて換気した室内は、窓を締め切って空調システムにより換気された室内よりも細菌の多様性が高く、病原性細菌の存在量が少ないことがわかっている²⁹⁾。香港地下鉄では、屋外を走る自然換気が主流の路線の車両内は、機械換気を行い屋内を走る路線の車両内とは、異なる系統組成の微生物叢を持つことがわかっている³⁰⁾。

以上より、換気は微生物も含めた屋内の様々な有害物質を屋外に排出するだけではなく、屋外から微生物を室内に取り込む役割も果たしていることが分かる。したがって、換気手法を工夫することで、ヒトが放出する微生物の濃度の減少や拡散の方向性を制御できる可能性がある。

2.4. 地理的要因

前章で取り上げたように、換気が屋外から微生物を取り込む手段の一つになっていることから、屋外の土地利用の仕方などの地理的要因が、MoBE を決める重要な要素になりえる。

一般的な土地の利用例として、都市部では高層ビルや住宅地が挙げられるが、都市間での MoBE には差があることが明らかになっている。ボストン、ニューヨーク、サクラメントの 3 都市から採取されたサンプルを比較したところ、3 都市にそれぞれ特有の MoBE のパターン構造があったと報告されている³¹⁾。

一方で、一般的な農村部での土地利用例としては、農地や緑地、公園などの自然環境が挙げられる。農村と都市においてはこの自然環境の量に大きな差があることで、MoBE を構成する微生物の系統組成が影響を受けると考えられる。たとえば、非農家の住宅では農家の住宅よりもヒト由来細菌の割合が高く、MoBE の系統組成が大きく分かれていること¹⁹⁾、また周辺の建築物の面積が大きくなるにつれて、住宅の玄関マットに付着する細菌の多様性は減少することが報告されている¹⁸⁾。

一方で、安全の観点から封じ込めによって外部と遮断される集中治療室やクリーンルームのような建築環境においては微生物多様性 (Shannon 指数) が減少することがわかっている³²⁾。

さらに、地面からの高さで微生物の多様性には負の相関関係が見られることがわかっている³³⁾。これは、土壌中に多様な微生物が生息しているため³⁴⁾、微生物の供給源となっている土壌との距離が長くなったことが関連している可能性が示唆される。

以上より、都市部の気密性が高い高層マンションよりも、農村にある一階建ての平屋のほうが地面に近く、周囲の自然環境から微生物を室内に取り込む機会が多いため、MoBE の多様性が高まると考えられる。

2.5. 季節や時間帯

前章で換気について述べたとおり、MoBE は屋外の微生物発生源からも影響を受けることから、屋外の温湿度の変動の要因である、季節や時間帯の変化によっても MoBE が変化することが知られている。

香港地下鉄の調査では、サンプリングを行う時間帯によって MoBE の系統組成や多様性、薬剤耐性遺伝子の存在量が変化すると示唆された³⁵⁾。この調査では、ヒトに由来する微生物叢はヒトに由来しない微生物叢よりも全体的に存在量が多く、日中の混雑した利用状況においては、より多くなる傾向があったことから、ヒトの通行量が地下鉄の微生物叢を左右する要因であると推測される。

またノルウェーのオスロ地下鉄では、16 の駅の建築物表面と空気中のサンプルは、春と夏には多様性が高くなる傾向がみられた³⁶⁾。

これまで複数の都市において地下鉄の MoBE 研究が行われている^{16),20),30),36)}が、地下鉄の MoBE は乗客の接触が多いため、皮膚細菌等のヒト由来の微生物叢に最も影響を受けている。一方で、各駅で複数のドアを大きく開けてヒトの乗降があるような建造環境であるため、屋外からの空気を取り込みが多く、存在量の少ない細菌群は屋外の季節の変動に大きく影響を受けていると考えられる。

2.6. 建材・素材

建造環境は複数の特徴を持った建材・素材の組み合わせで構築される。建材ごとの特性（表面構造、耐久性）に加えて、環境要因（温湿度、ヒトの接触、ハウスダストの蓄積）が選択的圧力を生じさせる可能性があり、MoBEを構成する要因の一つとして挙げられる。

また、建造環境の表面にヒトの手が接触することで病原体を伝播させると考えられており、病院で頻繁に接触される表面（high-touch surfaces; HTS）が医療関連感染症（healthcare-associated infections; HAIs）のリスクに寄与している可能性も示唆されている³⁷⁾。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）や緑膿菌などの院内感染の原因として知られる病原体は、コットンやポリエステル、ウール、シルクなどの布表面上で1ヶ月近く生存できることがわかっている³⁸⁾。一方、オーク木材は、ポリカーボネート、アルミニウム、およびステンレス鋼よりも *Klebsiella pneumoniae*, MRSA, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* の4細菌種の生存期間が短いと報告されている³⁹⁾。メキシコ地下鉄では、手すりを洗浄してもその5分後には洗浄前と同等の細菌のコロニー数に達することが報告されている⁴⁰⁾。さらにコットンやポリエステルのような多孔質表面は、アクリルやセラミックのような非多孔質表面よりも、手指への病原性細菌の移染率が低いことが報告されている⁴¹⁾。

また、現代的な住宅と伝統的な住宅では、建築手法による温湿度の差によって細菌組成が異なることも報告されている。京都の古民家では古細菌の割合が高く、アンモニア酸化性古細菌である *Candidatus_Nitrosotalea* や、好塩性の古細菌である *Halococcus* が検出されている⁴²⁾。

建造環境の表面が、ヒトが接触することで病原菌を媒介する大きな要因となることから、今後、不特定多数が利用する公共施設等の建築設計においては、表面材質の選定基準として、表面上で細菌が生存する期間なども考慮する必要があるかもしれない。また、接触する表面の滑らかさは微生物の付着を防止できるかもしれないが、乗客同士の微生物の交換率を高めてしまう可能性も考えられるため、表面構造が及ぼす微生物の付着および移染のリスクについても検討すべきである。

2.7. 日照条件

太陽光の取り込みは建築設計において考慮すべき重要な項目となる。

太陽光はその潜在的な殺菌効果によって、建造環境における感染症拡大を防止できる可能性があるとして、複数の病原体に対する殺菌効果の研究がなされてきた⁴³⁾。室内からハウスダストを採取し、可視光、紫外線に関わらず光を照射した結果、暗所に置いていた場合よりも生菌数が減少し、皮膚由来の細菌属の割合が著しく低くなった。一方で、外気由来の細菌属は多く検出された⁴⁴⁾。

建築設計段階やその後の運用段階において、太陽光を取り込む量を増やすための施策によって、建物内の公衆衛生を改善できるかもしれない。また、ファブリック製の家具（ソファ、絨毯）などはその形状により、微生物が付着しやすくなっているため⁴¹⁾、太陽光が差し込む位置に配置することも効果的だと考えられる。

2.8. 抗生物質の使用

抗生物質耐性菌の発生と拡大は、病院での院内感染を始めとして大きな問題となっており、莫大な医療負担の原因となっている。ある調査では、2050年までに年間1,000万人の生命を失う原因となり、累計100兆ドルの経済損失を生む可能性も示唆されている⁴⁵⁾。これまで病院および病院下水道からは複数の薬剤耐性遺伝子や薬剤耐性菌が検出されている⁴⁶⁾⁻⁴⁸⁾。これらの薬剤耐性菌は病院内に広く分布しており、安定的に定着していると報告されている^{49),50)}。さらに、病院内で発生した薬剤耐性遺伝子が、粒子状物質（PM）によって屋外環境に拡散していることも示唆されている⁵¹⁾。

これらの薬剤耐性菌の発生および定着は、病院に限った問題ではない。抗生物質を配合した製品は広く普及しているため、それらを室内で長期にわたって利用することでMoBEが影響を受け、ヒトの健康へのリスクを生じる可能性もある。

薬用石鹸、歯磨き粉や掃除用洗剤など、多様なパーソナルケア製品で広く使用されている抗菌剤のトリクロカルバンおよびトリクロサンは、薬剤耐性菌の発生や内分泌かく乱作用が知られている⁵²⁾ため、FDAが2016年に一般発売についての規制を発表している⁵³⁾。

米オレゴン州の19の運動施設、27の一軒家から採取されたハウスダストのサンプル全てから、トリクロ

サンとトリクロカルバンが検出されており、幼児の場合は成人と比較して、10倍ほどのトリクロサンを室内のハウスダストから摂取していると推定された⁵⁴⁾。さらに、ハウスダストに含まれるトリクロサン、トリクロカルバンの濃度上昇が、*Micrococcus luteus*, *Fingoldia magna* などの特定の細菌群の相対存在量の増加と強く相関していることもわかっている⁵⁵⁾。また、これらの抗菌化学物質の濃度が薬剤耐性遺伝子の相対存在量と正の相関を示していることもわかっている⁵⁶⁾。

建造環境は多様な系統の微生物、化学物質が混合している環境であるため、薬剤耐性菌の発生の問題は、それぞれの微生物が薬剤に対して異なる化学反応を起こし、複数のメカニズムによって薬剤耐性遺伝子を多様化させているため、とても複雑な問題となっている。

複数の薬剤への交差耐性を持つ薬剤耐性遺伝子も存在する⁵⁷⁾ため、多様な薬剤耐性遺伝子の集合体であるレジストーム (Resistome)⁵⁸⁾として捉え、薬剤耐性菌の発生プロセスや動態、検討環境内での伝播を網羅的に解明する必要がある。また、レジストームの蓄積や拡散が、ヒトの健康にどのような影響を与えているかを、明らかにすることが急がれる。

3. MoBE とヒトの健康の関連性

ヒトは生涯を通じて多様な化学物質に曝露されているが、その総体のことをエクスポソーム (Exposome) と呼ぶ⁵⁹⁾。エクスポソームにおける1つの重要な要素として、屋内のMoBEへの曝露が知られる^{13),60)}。前述のとおり、ヒトは1日のうち9割もの時間をなんらかの建造環境で過ごしている。さらに、成人は1分あたり12~15回ほど呼吸し、毎回0.4~0.5L程度の空気を吸い込んでいること⁶¹⁾や、建造環境内の様々な表面に高頻度で接触していることから、MoBEがヒトの健康に影響を及ぼすことは容易に想像できる。

3.1. 感染症の蔓延

これまでのMoBE研究は、病原性細菌の拡散・伝播などのネガティブな側面を中心に議論されており、複数の建造環境からの病原性微生物の検出が報告されている^{20),29),37),49),62),63)}。MoBEに関連する主な感染経路としては、空気感染と接触感染が挙げられる⁶⁴⁾。*Mycobacterium tuberculosis* (結核菌)^{65),66)}、*Bacillus anthracis* (炭疽菌)⁶⁷⁾、*Acinetobacter*⁶⁸⁾、*Legionella pneumophila* (レジオネラ菌)⁶⁹⁾、*Serratia*⁷⁰⁾などの病原性細菌は空気感染することが知られている。また、*Clostridium difficile*^{71),72)}、*Staphylococcus aureus*⁷²⁾、*Pseudomonas aeruginosa*⁷²⁾、*Enterococcus faecalis*⁷²⁾、*Acinetobacter baumannii*⁷²⁾などの病原性細菌は表面接触で感染することが知られている。

感染症対策においては、これら特定の病原性微生物だけではなく、大半の無害な微生物も含めた微生物叢全体を一掃してしまう。そのため、クリーンルームや病院など、微生物を取り込まずに微生物の除去を高頻度で行う室内は、微生物多様性が低いことがわかっている^{29),32)}。

建造環境においてはヒト由来の細菌が支配的であるため、微生物多様性の低下によって、相対的にMoBEにおける病原菌の存在量は多くなることがわかっている。病室においては、微生物の系統的多様性 (Faith's phylogenetic diversity) と病原性細菌の存在量が負の相関関係にあることが報告されている²⁹⁾。

一概に微生物を除去するだけではなく微生物の多様性を高めることが、室内での感染症抑制に効果的である可能性が示唆される。この現象は皮膚や腸内など人体でも確認されており、微生物叢が病原性微生物に対するバリア機能を果たしているため、これら病原性細菌の増殖を防ぐことを目的に、無害な微生物を含む微生物叢全体を除去してしまうことは、かえって健康上のリスクを生じさせる可能性がある。

微生物多様性と感染症の関係性は、宿主と病原性微生物における多様性と密度、タイムスケールなど複数の要因が関わっているため議論は慎重に行うべきではあるが、一般的には生物多様性が高まることで感染の伝播が抑制される傾向にあると報告されている⁷³⁾⁻⁷⁵⁾。

3.2. アレルギー疾患

微生物への曝露はアレルギー疾患の罹患率や悪化リスクにも関与しているため、MoBEへの適切な曝露はヒトの健康に有益である可能性がある。

MoBeとヒトの健康の関係については、複数の仮説がこれまで提唱されてきた。1つ目は、生物多様性の喪失がヒトマイクロバイオームに影響を及ぼし、ヒトの免疫介在性の病気の罹患率が高くなるとする「生物多様性仮説 (Biodiversity hypothesis)」⁷⁶⁾⁻⁷⁸⁾。2つ目は、過剰な免疫反応を生じる慢性疾患の増加は、子どもの

生育環境の無菌化が進むことによって生じているとする「衛生仮説」⁷⁹⁾。3つ目は、近代化に伴い、ヒトが免疫調節に寄与する旧友（主に微生物を指す）と触れ合う機会が減ったことで非感染性疾患が増加したとする「旧友仮説」⁸⁰⁾である。

農家では非農家に比べて喘息の悪化リスクが低い傾向にあり¹⁹⁾、曝露する微生物の多様性と喘息リスクは負の相関関係にあることがわかっている⁸¹⁾。都会、郊外、農家で比較すると、気管支過敏性、アトピー全般、喘息罹患率、鼻アレルギーのいずれも、農家で育った子どもにおいては遥かに罹患率が低いことも報告されている⁸²⁾。また、幼稚園における介入試験では、森林土壌と触れ合うことで皮膚細菌の多様性が高まり、免疫細胞の変動とも関連していることが報告された⁸³⁾。いくつかの研究で、都市部と農村部の住宅では微生物叢に差異があることがわかっている^{15),19),63)}。農村部のベッドのハウスダストに含まれる微生物叢は、都市部のベッドに比べて多様性が有意に高いこともわかっている²⁷⁾。

冒頭で挙げた3つの仮説はいずれも、自然環境（土壌、河川、植生）由来の微生物との接触頻度を重要な要素として考えているため、自然環境が少ない都市においては緑地、公園、街路樹などのランドスケープデザインの観点で議論される。近年では、都市における公衆衛生や健康問題を、グリーンインフラなどの微生物発生源を起点とした「微生物多様性の再野生化（Microbiome rewilding）」で解決するというコンセプトも発表されている^{84),85)}。

近代化が進んだことで、都市部の居住者も農村部の居住者も、なんらかの建造環境内で殆どの時間を過ごしていることを考えれば、アレルギー疾患には MoBE が関わっていると考えられる。都市の微生物を始めとした生物多様性を再野生化することでアレルギー疾患を予防するためには、公衆衛生の観点でのランドスケープデザインの検討や投資が不可欠だと考えられる。

4. 研究の限界や制限

近年の MoBE 研究の多くは、ハイスループットシーケンス技術を用いて培養に非依存的な手法で進められている。微生物叢を構成する微生物には培養が困難な微生物が多く存在しており、従来の培養に依存した手法は微生物叢の構造の多様性や系統組成を過小評価する恐れがあった。

その問題を解決するために、細菌に保存性の高い 16S rRNA 遺伝子や、真菌に保存性の高い ITS (Internal transcribed spacer) 領域など特定の遺伝子配列をターゲットとして PCR にて増幅し、シーケンスするアンプリコンシーケンス解析であったり、直接回収したサンプル内の遺伝子をノンターゲットにシーケンスするメタゲノムシーケンス解析などが用いられるようになった。ゲノムシーケンスでは培養不可能な微生物も網羅的に検出できるという利点がある一方で、微生物叢の系統組成を正しく評価できなかつたり、微生物の生死を識別できないなど、いくつかの技術的な欠点や問題点も指摘されている。

4.1. 微生物叢の生存率の推定

ゲノムシーケンスでは、検出した微生物叢が生存しているかを区別することはできないため、Propidium monoazide (PMA) 等の DNA 結合色素を用いることで、生菌と死菌を区別して定量化する手法が用いられる^{86),87)}。その一方で、MoBE のような複雑な微生物叢においては、微生物叢が一貫して PMA 処理に反応しないため、バイアスが生じてしまうとの指摘もある⁸⁸⁾。

4.2. シーケンスのバッチエフェクト

ハイスループットシーケンサーによって取得されるマイクロバイームデータは、実験室の環境条件や試薬の種類、研究者の手技などのわずかな違いによって影響を受けることが分かっており、これを「バッチ効果 (Batch effects)」という^{89),90)}。16 もの MoBE 研究を対象としたメタ解析によって、論文間の実験手法の差異が微生物叢の比較において強い影響を及ぼすことがわかっている⁹¹⁾。そのため複数の実験によって組み立てられるような大規模な MoBE 研究においては、研究間のバッチ効果による影響の評価⁹²⁾、実験手法の標準化⁹³⁾が必要である。

4.3. メタデータの収集

建造環境の環境条件や建築設計によって生じる一貫した MoBE の動態パターンを検出するためには、複数

の MoBE 研究を比較する必要がある。複数の研究を比較可能にするためには、環境条件や建築設計などのメタデータを、同一の方法で収集することが重要である。MoBE 研究における取得すべきメタデータフォーマット⁹⁴⁾や収集時の推奨事項⁹⁵⁾はガイドラインが存在するため、これらを採用して研究を行うことが望ましい。温湿度や日光量など数値測定が可能なメタデータについては、低コストで導入できる IoT センサー等を用いることで、自動的に時系列での測定が可能である⁹⁶⁾。

5. 今後の展望

ハイスループットシーケンス技術の台頭により、MoBE の組成と多様性が網羅的に明らかになり、それらを統計分析することにより、様々な環境要因と紐付けて解釈することができるようになった。MoBE をさらに研究することで、建造環境の公衆衛生課題を低コスト・低リスクで解決できる可能性があり、これは生活者の健康や QOL、生産性を向上させるうえで重要な役割を果たすと考えられる。MoBE はヒトの健康に対して、利益と不利益の両方を与えうる複雑な構造ではあるが、ヒトは微生物の主要な発生源であるため、ヒトが建造環境で居住する限り MoBE が一掃されることはなく、我々は MoBE について理解し共生していく必要がある。ヒトは微生物なしでは健康に生きていけないため、ヒトと微生物の建造環境における複雑な相互作用を理解するには、今後も資金と時間を投入して研究を続けていく必要がある。

謝辞

本論文の執筆を進めるにあたり、井上浄氏、丹羽諒氏、安藤帆菜美氏に助言を頂きました。本論文内の図 2 は田中大敦氏に作成いただきました。皆様に心より感謝いたします。

利益相反

利益相反に該当する事項はありません。

引用文献

1. Gilbert, J. A. & Stephens, B. Microbiology of the built environment. *Nat. Rev. Microbiol.* **16**, 661–670 (2018).
2. Microbiology of the Built Environment. <https://sloan.org/programs/research/microbiology-of-the-built-environment>.
3. Microbiology of the built environment. <https://www.biomedcentral.com/collections/builtenvironment>.
4. Quintal-Gomes, A. Microorganisms. https://www.mdpi.com/journal/microorganisms/special_issues/microbes_built_environment.
5. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine *et al.* *Microbiomes of the Built Environment: A Research Agenda for Indoor Microbiology, Human Health, and Buildings*. (National Academies Press (US), 2017).
6. Klepeis, N. E. *et al.* The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* **11**, 231–252 (2001).
7. Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* **14**, e1002533 (2016).
8. Bhangar, S. *et al.* Chamber bioaerosol study: human emissions of size-resolved fluorescent biological aerosol particles. *Indoor Air* **26**, 193–206 (2016).
9. Ross, A. A. & Neufeld, J. D. Microbial biogeography of a university campus. *Microbiome* **3**, 66 (2015).
10. Kembel, S. W. *et al.* Architectural design drives the biogeography of indoor bacterial communities. *PLoS One* **9**, e87093 (2014).
11. Dunn, R. R., Fierer, N., Henley, J. B., Leff, J. W. & Menninger, H. L. Home life: factors structuring the

- bacterial diversity found within and between homes. *PLoS One* **8**, e64133 (2013).
12. Qian, J., Hospodsky, D., Yamamoto, N., Nazaroff, W. W. & Peccia, J. Size-resolved emission rates of airborne bacteria and fungi in an occupied classroom. *Indoor Air* **22**, 339–351 (2012).
 13. Adams, R. I. *et al.* Ten questions concerning the microbiomes of buildings. *Build. Environ.* **109**, 224–234 (2016).
 14. Meadow, J. F. *et al.* Bacterial communities on classroom surfaces vary with human contact. *Microbiome* **2**, 7 (2014).
 15. Ruiz-Calderon, J. F. *et al.* Walls talk: Microbial biogeography of homes spanning urbanization. *Sci Adv* **2**, e1501061 (2016).
 16. Hsu, T. *et al.* Urban Transit System Microbial Communities Differ by Surface Type and Interaction with Humans and the Environment. *mSystems* **1**, (2016).
 17. Lax, S. *et al.* Bacterial colonization and succession in a newly opened hospital. *Sci. Transl. Med.* **9**, (2017).
 18. Parajuli, A. *et al.* Urbanization Reduces Transfer of Diverse Environmental Microbiota Indoors. *Front. Microbiol.* **9**, 84 (2018).
 19. Kirjavainen, P. V. *et al.* Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat. Med.* **25**, 1089–1095 (2019).
 20. Afshinnekoo, E. *et al.* Geospatial Resolution of Human and Bacterial Diversity with City-Scale Metagenomics. *Cell Syst* **1**, 72–87 (2015).
 21. Knights, D. *et al.* Bayesian community-wide culture-independent microbial source tracking. *Nat. Methods* **8**, 761–763 (2011).
 22. Lax, S. *et al.* Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* **345**, 1048–1052 (2014).
 23. Ichijo, T., Yamaguchi, N., Tanigaki, F., Shirakawa, M. & Nasu, M. Four-year bacterial monitoring in the International Space Station-Japanese Experiment Module ‘Kibo’ with culture-independent approach. *NPJ Microgravity* **2**, 16007 (2016).
 24. Avila-Herrera, A. *et al.* Crewmember microbiome may influence microbial composition of ISS habitable surfaces. *PLoS One* **15**, e0231838 (2020).
 25. Richardson, M., Gottel, N., Gilbert, J. A. & Lax, S. Microbial Similarity between Students in a Common Dormitory Environment Reveals the Forensic Potential of Individual Microbial Signatures. *MBio* **10**, (2019).
 26. Kettleson, E. M. *et al.* Key determinants of the fungal and bacterial microbiomes in homes. *Environ. Res.* **138**, 130–135 (2015).
 27. Gupta, S. *et al.* Environmental shaping of the bacterial and fungal community in infant bed dust and correlations with the airway microbiota. *Microbiome* **8**, 115 (2020).
 28. Meadow, J. F. *et al.* Indoor airborne bacterial communities are influenced by ventilation, occupancy, and outdoor air source. *Indoor Air* **24**, 41–48 (2014).
 29. Kembel, S. W. *et al.* Architectural design influences the diversity and structure of the built environment microbiome. *ISME J.* **6**, 1469–1479 (2012).
 30. Leung, M. H. Y., Wilkins, D., Li, E. K. T., Kong, F. K. F. & Lee, P. K. H. Indoor-air microbiome in an urban subway network: diversity and dynamics. *Appl. Environ. Microbiol.* **80**, 6760–6770 (2014).
 31. Walker, A. R., Grimes, T. L., Datta, S. & Datta, S. Unraveling bacterial fingerprints of city subways

- from microbiome 16S gene profiles. *Biol. Direct* **13**, 10 (2018).
32. Mahnert, A. *et al.* Man-made microbial resistances in built environments. *Nat. Commun.* **10**, 968 (2019).
 33. Robinson, J. M. *et al.* Vertical stratification in urban green space aerobiomes. *Environ. Health Perspect.* **128**, 117008 (2020).
 34. Zhu, Y.-G. *et al.* Soil biota, antimicrobial resistance and planetary health. *Environ. Int.* **131**, 105059 (2019).
 35. Kang, K. *et al.* The Environmental Exposures and Inner- and Intercity Traffic Flows of the Metro System May Contribute to the Skin Microbiome and Resistome. *Cell Rep.* **24**, 1190–1202.e5 (2018).
 36. Gohli, J. *et al.* The subway microbiome: seasonal dynamics and direct comparison of air and surface bacterial communities. *Microbiome* **7**, 160 (2019).
 37. Cobrado, L., Silva-Dias, A., Azevedo, M. M. & Rodrigues, A. G. High-touch surfaces: microbial neighbours at hand. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **36**, 2053–2062 (2017).
 38. Koca, O., Altoparlak, U., Ayyildiz, A. & Kaynar, H. Persistence of nosocomial pathogens on various fabrics. *Eurasian J Med* **44**, 28–31 (2012).
 39. Chen, J.-C. *et al.* Survival of Bacterial Strains on Wood (*Quercus petraea*) Compared to Polycarbonate, Aluminum and Stainless Steel. *Antibiotics (Basel)* **9**, (2020).
 40. Vargas-Robles, D., Gonzalez-Cedillo, C., Hernandez, A. M., Alcaraz, L. D. & Peimbert, M. Passenger-surface microbiome interactions in the subway of Mexico City. *PLoS One* **15**, e0237272 (2020).
 41. Lopez, G. U. *et al.* Transfer efficiency of bacteria and viruses from porous and nonporous fomites to fingers under different relative humidity conditions. *Appl. Environ. Microbiol.* **79**, 5728–5734 (2013).
 42. Kokubo, M. *et al.* Relationship between the Microbiome and Indoor Temperature/Humidity in a Traditional Japanese House with a Thatched Roof in Kyoto, Japan. *Diversity* **13**, 475 (2021).
 43. Hobday, R. A. & Dancer, S. J. Roles of sunlight and natural ventilation for controlling infection: historical and current perspectives. *J. Hosp. Infect.* **84**, 271–282 (2013).
 44. Fahimipour, A. K. *et al.* Daylight exposure modulates bacterial communities associated with household dust. *Microbiome* **6**, 175 (2018).
 45. O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Government of the United Kingdom* (2016).
 46. Subirats, J., Sánchez-Melsió, A., Borrego, C. M., Balcázar, J. L. & Simonet, P. Metagenomic analysis reveals that bacteriophages are reservoirs of antibiotic resistance genes. *Int. J. Antimicrob. Agents* **48**, 163–167 (2016).
 47. Marathe, N. P. *et al.* Sewage effluent from an Indian hospital harbors novel carbapenemases and integron-borne antibiotic resistance genes. *Microbiome* **7**, 97 (2019).
 48. Manoharan, R. K., Srinivasan, S., Shanmugam, G. & Ahn, Y.-H. Shotgun metagenomic analysis reveals the prevalence of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements in full scale hospital wastewater treatment plants. *J. Environ. Manage.* **296**, 113270 (2021).
 49. Chng, K. R. *et al.* Cartography of opportunistic pathogens and antibiotic resistance genes in a tertiary hospital environment. *Nat. Med.* **26**, 941–951 (2020).
 50. Gupta, M., Lee, S., Bisesi, M. & Lee, J. Indoor Microbiome and Antibiotic Resistance on Floor Surfaces: An Exploratory Study in Three Different Building Types. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, (2019).

51. He, P. *et al.* Characteristics of and variation in airborne ARGs among urban hospitals and adjacent urban and suburban communities: A metagenomic approach. *Environ. Int.* **139**, 105625 (2020).
52. Halden, R. U. On the need and speed of regulating triclosan and triclocarban in the United States. *Environ. Sci. Technol.* **48**, 3603–3611 (2014).
53. Office of the Commissioner. FDA issues final rule on safety and effectiveness of antibacterial soaps. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-final-rule-safety-and-effectiveness-antibacterial-soaps> (2016).
54. Chen, J., Hartmann, E. M., Kline, J., Van Den Wymelenberg, K. & Halden, R. U. Assessment of human exposure to triclocarban, triclosan and five parabens in U.S. indoor dust using dispersive solid phase extraction followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Hazard. Mater.* **360**, 623–630 (2018).
55. Fahimipour, A. K. *et al.* Antimicrobial Chemicals Associate with Microbial Function and Antibiotic Resistance Indoors. *mSystems* **3**, (2018).
56. Hartmann, E. M. *et al.* Antimicrobial Chemicals Are Associated with Elevated Antibiotic Resistance Genes in the Indoor Dust Microbiome. *Environ. Sci. Technol.* **50**, 9807–9815 (2016).
57. Chuanchuen, R. *et al.* Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects nfxB mutants overexpressing MexCD-OprJ. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 428–432 (2001).
58. D'Costa, V. M., McGrann, K. M., Hughes, D. W. & Wright, G. D. Sampling the antibiotic resistome. *Science* **311**, 374–377 (2006).
59. Vrijheid, M. The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax* **69**, 876–878 (2014).
60. Dai, D. *et al.* Factors Shaping the Human Exposome in the Built Environment: Opportunities for Engineering Control. *Environ. Sci. Technol.* **51**, 7759–7774 (2017).
61. Nazaroff, W. W. The air around us. *Indoor Air* **28**, 3–5 (2018).
62. Oberauner, L. *et al.* The ignored diversity: complex bacterial communities in intensive care units revealed by 16S pyrosequencing. *Sci. Rep.* **3**, 1413 (2013).
63. McCall, L.-I. *et al.* Home chemical and microbial transitions across urbanization. *Nat Microbiol* **5**, 108–115 (2020).
64. Doron, S. & Gorbach, S. L. Bacterial Infections: Overview. *International Encyclopedia of Public Health* 273 (2008).
65. Riley, R. L. *et al.* Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* **85**, 511–525 (1962).
66. Fennelly, K. P. Variability of airborne transmission of *Mycobacterium tuberculosis*: implications for control of tuberculosis in the HIV era. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 44 1358–1360 (2007).
67. Weis, C. P. *et al.* Secondary aerosolization of viable *Bacillus anthracis* spores in a contaminated US Senate Office. *JAMA* **288**, 2853–2858 (2002).
68. McDonald, L. C. *et al.* Outbreak of *Acinetobacter* spp. bloodstream infections in a nursery associated with contaminated aerosols and air conditioners. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **17**, 716–722 (1998).
69. Blatny, J. M. *et al.* Tracking airborne *Legionella* and *Legionella pneumophila* at a biological treatment

- plant. *Environ. Sci. Technol.* **42**, 7360–7367 (2008).
70. Mahlen, S. D. Serratia infections: from military experiments to current practice. *Clin. Microbiol. Rev.* **24**, 755–791 (2011).
 71. Vedantam, G. *et al.* Clostridium difficile infection: toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. *Gut Microbes* **3**, 121–134 (2012).
 72. Otter, J. A., Yezli, S. & French, G. L. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **32**, 687–699 (2011).
 73. Keesing, F. *et al.* Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature* **468**, 647–652 (2010).
 74. Johnson, P. T. J., Ostfeld, R. S. & Keesing, F. Frontiers in research on biodiversity and disease. *Ecol. Lett.* **18**, 1119–1133 (2015).
 75. Yousuf, B. & Mishra, A. Chapter 29 - Exploring Human Bacterial Diversity Toward Prevention of Infectious Disease and Health Promotion. in *Microbial Diversity in the Genomic Era* (eds. Das, S. & Dash, H. R.) 519–533 (Academic Press, 2019).
 76. Haahtela, T. *et al.* The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ. J.* **6**, 3 (2013).
 77. Haahtela, T. A biodiversity hypothesis. *Allergy* **74**, 1445–1456 (2019).
 78. von Hertzen, L., Hanski, I. & Haahtela, T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep.* **12**, 1089–1093 (2011).
 79. Okada, H., Kuhn, C., Feillet, H. & Bach, J.-F. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol.* **160**, 1–9 (2010).
 80. Daley, D. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **14**, 390–396 (2014).
 81. Ege, M. J. *et al.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N. Engl. J. Med.* **364**, 701–709 (2011).
 82. Campbell, B. *et al.* The effects of growing up on a farm on adult lung function and allergic phenotypes: an international population-based study. *Thorax* **72**, 236–244 (2017).
 83. Roslund, M. I. *et al.* Biodiversity intervention enhances immune regulation and health-associated commensal microbiota among daycare children. *Sci Adv* **6**, (2020).
 84. Mills, J. G. *et al.* Relating Urban Biodiversity to Human Health With the ‘Holobiont’ Concept. *Front. Microbiol.* **10**, 550 (2019).
 85. Robinson, J. M. & Breed, M. F. Green Prescriptions and Their Co-Benefits: Integrative Strategies for Public and Environmental Health. *Challenges* **10**, 9 (2019).
 86. Emerson, J. B. *et al.* Schrödinger’s microbes: Tools for distinguishing the living from the dead in microbial ecosystems. *Microbiome* **5**, 86 (2017).
 87. Nocker, A., Sossa-Fernandez, P., Burr, M. D. & Camper, A. K. Use of propidium monoazide for live/dead distinction in microbial ecology. *Appl. Environ. Microbiol.* **73**, 5111–5117 (2007).
 88. Wang, Y. *et al.* Whole microbial community viability is not quantitatively reflected by propidium monoazide sequencing approach. *Microbiome* **9**, 17 (2021).
 89. Leek, J. T. *et al.* Tackling the widespread and critical impact of batch effects in high-throughput data. *Nat. Rev. Genet.* **11**, 733–739 (2010).

90. Weiss, S. *et al.* Tracking down the sources of experimental contamination in microbiome studies. *Genome Biol.* **15**, 564 (2014).
91. Adams, R. I., Bateman, A. C., Bik, H. M. & Meadow, J. F. Microbiota of the indoor environment: a meta-analysis. *Microbiome* **3**, 49 (2015).
92. Danko, D. *et al.* A global metagenomic map of urban microbiomes and antimicrobial resistance. *Cell* **184**, 3376–3393.e17 (2021).
93. MetaSUB International Consortium. The Metagenomics and Metadesign of the Subways and Urban Biomes (MetaSUB) International Consortium inaugural meeting report. *Microbiome* **4**, 24 (2016).
94. Glass, E. M. *et al.* MIxS-BE: a MIxS extension defining a minimum information standard for sequence data from the built environment. *ISME J.* **8**, 1–3 (2014).
95. Ramos, T. & Stephens, B. Tools to improve built environment data collection for indoor microbial ecology investigations. *Build. Environ.* **81**, 243–257 (2014).
96. Ali, A. S., Zanzinger, Z., Debose, D. & Stephens, B. Open Source Building Science Sensors (OSBSS): A low-cost Arduino-based platform for long-term indoor environmental data collection. *Build. Environ.* **100**, 114–126 (2016).

図表

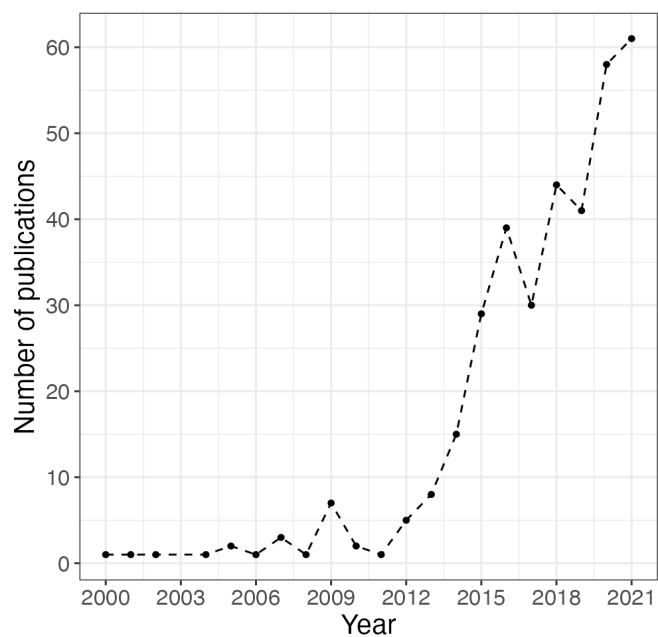


図 1. MoBE 研究の出版数の推移

PubMed にて以下のキーワードで検索。

(microbiome[Title/Abstract]) OR microbiology[Title/Abstract])) AND ((indoor[Title/Abstract]) OR (built environment[Title/Abstract]))

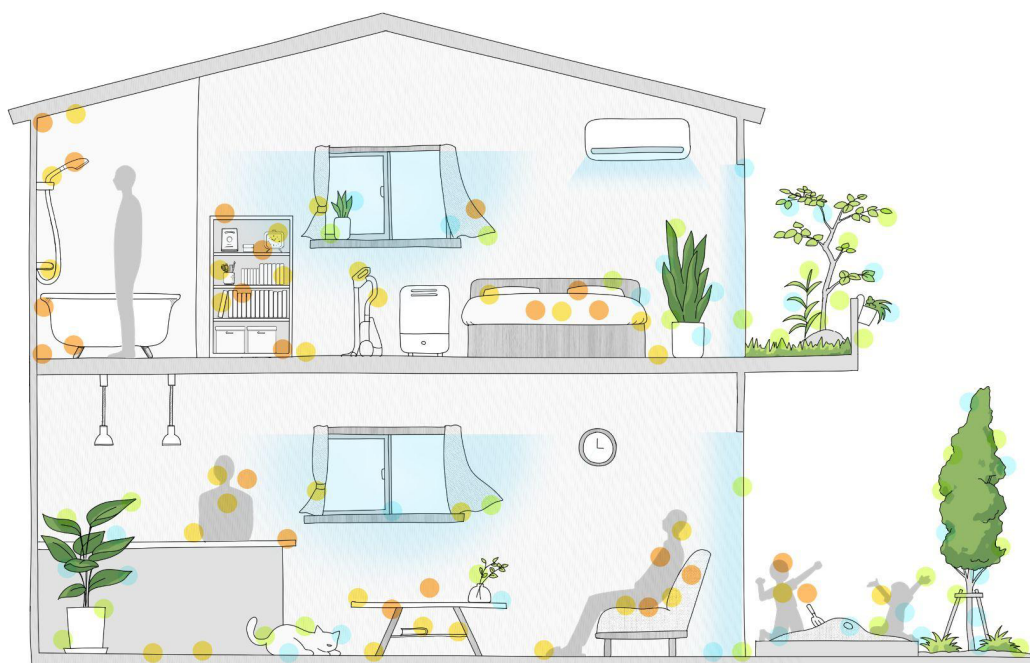


図 2. 建造環境における様々な微生物の放出と曝露

表 1 : MoBE の構成に影響を与える要因の例

要因	具体例
生活者	ヒト、ペット、植物
換気	空調、自然換気
建材	木材、表面構造、繊維
日照条件	日光
土地利用	屋外、高度、床面積
抗菌剤	掃除用品、家具