

令和元年度  
革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ  
「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、  
それに基づく疾患発症のメカニズム解明」  
研究開発領域  
課題中間評価結果

令和2年3月

革新的先端研究開発支援事業  
「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、  
それに基づく疾患発症のメカニズム解明」研究開発領域  
課題中間評価委員会

# 目次

## I. 概要

1. 研究開発領域の概要
2. 評価の概要
  - (1) 評価会の実施時期
  - (2) 評価委員一覧
  - (3) 評価項目

## II. 課題別評価結果

1. 平成28年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：天谷 雅行 (慶應義塾大学)
  - (2) 代表者：大野 欽司 (名古屋大学)
  - (3) 代表者：金井 隆典 (慶應義塾大学)
  - (4) 代表者：竹田 潔 (大阪大学)
  - (5) 代表者：西川 博嘉 (国立がん研究センター)

# I. 概要

## 1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、ヒト微生物叢の制御に着目した新しい健康・医療シーズの創出に資する、微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズムを解明することを目的とします。

消化器、皮膚、口腔、鼻腔、呼吸器、生殖器等の人体が外部環境と接するあらゆるところに、細菌や真菌、ウイルス等の様々な微生物が生息しており、それぞれ特有な微生物叢を形成しています。近年、この微生物叢が多く疾患や病態において健常者と異なることが明らかとなり、微生物叢が私たちの健康や疾患に深く関与していることが示唆されています。しかしながら、微生物叢の形成・変化、健康や疾患発症・進行への関与といった、微生物叢と宿主の相互作用・共生・疾患発症のメカニズムについては未だ多くの点が不明のままです。

本研究開発領域では、そのメカニズムを包括的に理解し、微生物叢と宿主の相互作用という新しい機序に基づく健康・医療技術シーズの創出につなげることを目指します。

## 2. 評価の概要

### (1) 評価の実施時期

研究開発予定期間が5年以上のである課題について、研究開始後3年程度を目安として実施。  
(5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施。)

### (2) 評価委員一覧

#### 研究開発総括

笹川 千尋 千葉大学 真菌医学研究センター センター長

#### 研究開発副総括

大野 博司 理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー

#### 評価委員

梶島 健治 京都大学大学院医学研究科皮膚科学 教授

北野 宏明 特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構 会長

熊ノ郷 淳 大阪大学大学院医学系研究科内科学講座呼吸器・免疫アレルギー内科学教室 教授

黒川 顕 国立遺伝学研究所 情報研究系 教授/副所長

坂田 恒昭 塩野義製薬株式会社 シニアフェロー

白髭 克彦 東京大学定量生命科学研究所 教授/所長

土肥 多恵子 国立国際医療研究センター研究所肝炎・免疫研究センター 消化器疾患研究部 客員研究員

林 哲也 九州大学大学院医学研究院基礎医学部門細菌学分野 教授

福崎 英一郎 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 教授

松木 隆広 株式会社ヤクルト本社 中央研究所基礎研究所共生システム研究室 室長

### (3) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

#### ①研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

#### ②研究開発成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られているか
- ・成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされているか

#### ③実施体制

- ・研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されているか
- ・ユニットタイプについては、研究開発分担者を置いている場合は、十分な連携体制が構築されているか
- ・国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされているか
- ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか  
(研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)

#### ④今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか
- ・インキュベータータイプに展開すべきものか
- ・計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

#### ⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか
- ・ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られているか
- ・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動  
(アウトリーチ活動) が図られているか

#### ⑥総合評価

- ①～⑤を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする。

## Ⅱ. 課題別評価結果

### 1. 平成28年度採択研究開発課題

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：皮膚細菌叢と宿主の相互作用理解に基づく炎症性疾患制御法の開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

天谷 雅行（慶應義塾大学医学部皮膚科 教授）

研究開発分担者

松井 毅（理化学研究所生命医科学研究センター 副チームリーダー）

大毛 宏喜（広島大学病院教授兼院内感染症プロジェクト研究センターセンター長）

菅井 基行（国立感染症研究所薬剤耐性研究センター センター長）

3. 中間評価結果

本研究開発において、健常人、アトピー性皮膚炎（AD）患者よりヒト細菌叢バンクを、皮膚バリア障害マウスよりマウス細菌叢バンクを構築した。角層 pH 可視化マウスを開発し、耳や背中の角層 pH 分布を生きたマウスで観察する手法を確立し、角質層の生理的性状に関する新規知見を得た。日本人の AD 患者に特徴的な *Staphylococcus aureus* に関して、ゲノムレベルの特徴を全ゲノム解析により明らかにした。

アトピーにおける特異的細菌の同定とゲノム解析など着実に研究を展開している。また、皮膚の pH 勾配などの精密測定を行い、皮膚環境の詳細を明らかにしつつある。潜在的ドラッグターゲットに関する新たな仮説も形成されつつあり、今後の展開が期待できる。総合的な皮膚常在菌層-宿主相互作用の理解を目指して研究が戦略的に構築されており、研究チームが機能的に連携し、基礎的な理解のための研究と出口を意識した研究がバランスよく進められている。今後成果の論文化などを進めてほしい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：パーキンソン病の起因となる腸管  $\alpha$ -synuclein 異常蓄積に対する腸内細菌叢の関与の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

大野 欽司（名古屋大学大学院医学系研究科神経遺伝情報学 教授）

研究開発分担者

柏原 健一（岡山旭東病院神経内科 部長）

前田 哲也（岩手医科大学医学部内科学講座 教授）

坪井 義夫（福岡大学医学部脳神経内科学教室 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、ガスクロマトグラフィーによる短鎖脂肪酸 (SCFA) 高感度定量手法を開発し、パーキンソン病 (PD) では、SCFA が低下することを明らかにした。PD 患者の2年間の臨床指標の変化の解析を行い、PD 病態の進行を予測し得る細菌群を同定した。5カ国の16S rRNA-seq メタ解析を行い、世界で共通して PD で変化する細菌群を同定した。PD では腸内細菌による水素産生量が低下することを明らかにした。

PD 病態やその進行と相関する腸内細菌や代謝物としての SCFA を同定している。また、SCFA に関してはモデルマウスでの投与効果も見出しており、成果は着実に得られている。PD 患者の臨床サンプルが計画とおり収集されており、貴重なリソースになると期待される。今後、解析が課題と考えられ、細菌叢が関与するメカニズムの解明へとつなげてほしい。研究チーム内での基礎研究と臨床研究との連携は機能している。今後さらに本研究の成果の論文化を進めてほしい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：腸内細菌-上皮細胞相互作用から読み解く疾患発症メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

金井 隆典（慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 教授）

研究開発分担者

佐々木 伸雄（慶應義塾大学医学部内科学(消化器) 特任助教）

服部 正平（早稲田大学理工学術院先進理工学研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、原発性硬化性胆管炎（PSC）患者の便中から肝臓内の、自己免疫疾患に強い関与が考えられている Th17 細胞の活性化を引き起こす特定の細菌を同定することに成功した。クレブシエラ菌は大腸上皮細胞にアポトーシス障害を誘導し、粘膜バリアを破壊し、腸管外への細菌遊走を促すことを見出した。ヒトの正常な大腸上皮から培養した組織幹細胞をマウス腸管内に移植後、マウス生体内で長期間にわたり生着させることに成功した。嫌気性細菌と上皮二次元オルガノイド共培養法を開発した。また、生薬成分イソインジゴの、腸内細菌の変化を通じた潰瘍性大腸炎への有効性を示した。

PSC に関してクレブシエラ菌が、腸上皮細胞を障害し、腸管外の肝へ影響をもたらすことを示したことは、重要な知見である。メカニズムをさらに明らかにし、臨床応用へつなげることを期待したい。ヒト腸管上皮化モデルマウスの作製は、ヒト腸内細菌叢と宿主細胞の相互作用解明にブレークスルーをもたらす成果であり、腸内細菌を標的とした大腸癌、炎症性腸疾患治療法の開発の進展に期待したい。新たに開発したオルガノイドは動物実験に代わる有用な実験系であり、応用展開が期待される。研究成果の多くは著名な国際誌に発表されている。基礎・臨床一体型研究基盤を持つ研究チームの特徴を生かした研究開発が進められている。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。



## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：腸内微生物叢の宿主共生と宿主相互作用機構の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

長谷 耕二 (慶應義塾大学薬学部 教授)

飯島 英樹 (大阪大学大学院医学系研究科 准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、腸内細菌由来の代謝物である乳酸・ピルビン酸が、新たに同定した小腸マクロファージの細胞表面に発現する、それらの受容体 GPR31 を介して、小腸で樹状突起を管腔内に伸長させるミエロイド細胞サブセット (CX3CR1 陽性細胞) の樹状突起伸長を促すことが、腸管腔内抗原の取り込みを促進し、腸管感染性細菌に対する免疫応答を増強することを発見した。腸内細菌の鞭毛に会合し、その運動性を抑制することにより腸管恒常性維持に関わっている Lypd8 が、腸管感染性細菌の初期感染防御に関わることを *Citrobacter rodentium* の感染モデルを用いて明らかにした。健康人と関節リウマチ患者から *Prevotella copri* を単離し、関節リウマチ患者由来の特異的な配列が挿入されていることを見出した。

研究成果は、いずれも独創的で国際的にも高く評価されるものであり、論文は著名な国際誌に掲載されている。医療の革新に寄与する成果として、関節リウマチ患者糞便から分離された *P. copri* が本疾患発症に関わることを示し、さらに本菌に特有のゲノム配列を同定しており、本菌を標的とした関節炎の新たな治療法の開発を期待したい。菌叢、代謝産物、宿主応答それぞれで高度な解析手法をすでに確立しており、研究計画に基づいて、組織的にかつ戦略的に研究に取り組んでいる。今後はヒトへの応用研究への展開を期待したい。また、適切な知財確保も必要である。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：腸内細菌叢のがん免疫応答への関わり の 解明によるがん治療への展開

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

西川 博嘉 (国立がん研究センター研究所先端医療開発センター免疫 TR 分野 分野長)

研究開発分担者

間野 博行 (国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 分野長)

中村 昇太 (大阪大学微生物病研究所 特任准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)治療を受けた患者の臨床経過及び免疫応答解析の結果と腸内細菌叢解析を統合解析することにより、治療効果と相関する腸内細菌群を同定した。大腸癌症例のエクソソーム解析、遺伝子発現解析、ヒト白血球型抗原 (HLA) タイピングおよび遺伝子変異解析を実施し、所属リンパ節と腫瘍局所で体細胞遺伝子変異頻度が高い患者で相関が見られることが示された。免疫ゲノム解析において自己免疫寛容に重要な役割を果たす HLA class 1 遺伝子の正確なタイピングおよび変異解析の正確な手法を確立した。

治療効果の指標となる腸内細菌群を同定したこと、免疫ゲノム解析において HLA class 1 遺伝子の正確なタイピングおよび変異解析の正確な手法を確立したことは、基礎と応用の両面において、優れた研究成果である。ICI 治療を受けた患者の解析において、腸内細菌叢が ICI のバイオマーカーとなる可能性が示唆された点は高く評価される。新規に単離した腸内細菌株に関しては、特許出願を行い、臨床導出を見据えた製薬企業との協議も進めており、実用化を期待したい。個々の課題の多くは目標に到達するまでさらなる時間が必要と思われ、今後は焦点を絞り着実に成果を出す努力が必要である。本研究の成果の論文化にも力を入れてほしい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。