

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（平成 28 年度発足）
領域中間評価結果

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
領域評価委員会

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の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年以上を有する課題について、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

稲垣 治	元) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 幹事
眞貝 洋一	理化学研究所 開拓研究本部 主任研究員
中川 一路	京都大学 大学院医学研究科 教授
西田 栄介	理化学研究所 生命機能科学研究センター センター長
野本 康二	東京農業大学 生命科学部分子微生物学科 教授
本田 賢也	慶應義塾大学 医学部 教授

(所属、役職は評価実施時、五十音順、敬称略)

(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 研究開発領域としての研究開発領域マネジメントの状況
 - (i) 研究開発課題の選考方針は適切であったか
(採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等)
 - (ii) 領域アドバイザーの構成は適切であるか
(専門分野、所属等)
 - (iii) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか
(研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等)
 - ② 研究開発領域としての研究開発目標の達成に資する成果
 - (i) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか
(論文、学会・会議における発表状況等)
 - (ii) 医療の革新に寄与する卓越した成果（技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果）が期待できるか
(産業や社会への展開・実装の見通し、知的財産権取得への取組状況等)
 - ③ 総合評価
- ①～②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. 領域中間評価結果

総合評価

ヒトをはじめとする動物の皮膚や消化管等には、宿主の体を構成する細胞よりもはるかに多い数の細菌や真菌、寄生虫、ウイルスといった微生物が集合体となって生息しており、総称して微生物叢（マイクロバイオーム）と呼ばれる。近年、多くの疾患、病態（肥満症等）で微生物叢が健常者と異なっており、疾患の発症や進行と関連する可能性が示されるなど、微生物叢に着目した研究が世界的な盛り上がりを見せている。更には、難治性下痢症である偽膜性腸炎をはじめ、様々な疾患において糞便微生物叢移植の臨床試験が実施されるなど、大きく注目されている。微生物叢に着目した革新的な健康・医療技術の創出や、食品、化粧品、畜産等の新たな産業への波及効果が期待されており、今後、宿主と微生物叢の相互作用（クロストーク）や共生に関するメカニズムを解明していくことが急務である。

このような背景の中で、AMED-CREST/PRIME 研究開発領域「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」は、研究開発目標「宿主と微生物叢（そう）間クロストーク・共生の解明と健康・医療への応用」の元に、(1) 微生物叢の解析技術の高度化、(2) 宿主－微生物叢間の相互作用、疾患発症機序の解明、(3) ヒト微生物叢に着目した、予防・診断・治療技術の創出、の3点を達成目標として、平成28年に設定された。

応募時点での微生物叢研究の実施を必須とせず、異なる研究分野からの革新的な提案を受け入れたこと、複数の分野を内包した研究ユニット編成から成る提案を重視したこと、また年度ごとに研究開発課題の選定における方針を決めたことにより、幅広くバランスの良い課題選考がなされた。この結果、各課題内で非常に活発な研究開発が行われ、期待された通りの成果が確実に生み出されている。さらに、領域内での核酸や代謝産物の分析・解析の支援を担う拠点的機能課題を1題採択したことや、領域内の課題間あるいは領域外の研究との連携を進め、個々のユニット・課題外の科学や技術との融合で、微生物叢の研究に新たな観点を持ち込み、価値創造につなげていることは高く評価できる。

PS・POによって設定された運営方針も的確であり、これに基づいて適切な運営がなされた。その結果、国際的に高く評価される成果が多数生み出されている。基礎研究においてばかりではなく、臨床医学領域にも大きなインパクトを与える成果が出ていることは、極めて重要であり、今後の社会実装への展開が期待できる。さらに、拠点的機能課題を中心にマイクロバイオームデータベース整備やシーケンスプロトコルの標準化及び日本人標準腸内細菌カクテルの確立を、領域全体の取り組みとして推進したことは、PS・POが領域運営に関して優れた指導力を発揮した点であり、特筆に値する。

様々な形で研究成果活用の可能性を示すことはできているが、今後、具体的にどのような形での社会実装を目指して研究を進めていくのか、出口戦略に向けた研究戦略の調整が行われることを期待する。各課題においてこれまで以上に活発に共同研究・連携を推し進め、ず

ば抜けたインパクトを持つ成果、若手研究者の躍進、バイオインフォマティクスの教育及び成果の医療応用への加速を期待したい。本領域を通じて行われた研究開発が、今後の日本のマイクロバイオーーム研究の源となり、将来の健康寿命の延伸や医療費の最適化につながるよう、微生物叢の解析技術のより一層の高度化、日本人マイクロバイオーームデータベース充実と活用拡大に取り組んでほしい。そのためには、今後も特に優れた成果が見込まれる課題への研究資源の重点的投資、研究環境の整備を含む、適切な領域運営を行っていただくことを望む。

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。

1. 研究開発領域マネジメントの状況

(1) 研究開発課題の選考方針は適切であったか（採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等）

既に本領域で確固たる実績を挙げてきた、菌叢解析、微生物代謝、免疫など多様な専門分野の研究者の研究課題が多く採択されている。特に医学領域の基礎、臨床の多機関の研究者による課題が採用され、対象となる疾患も広くカバーされている。採択された研究代表者の4分の1程度が臨床研究者であり、基礎研究者との緊密な連携のとれる体制となった。研究対象とする宿主（モデル）もヒトだけでなくコモンマウス、マウス、ショウジョウバエなど多岐に亘っている。また、ビッグデータを統合的に理解するための専門研究者による課題も採択されている。「応募時点で研究者が必ずしも微生物叢の研究を行っていることを要求せず、広く、異なる研究分野からの科学的に合理性のある革新的な提案も受け入れる」方針が非常に良い影響を与えていると評価できる。一方で、従来とは異なる新しいコンセプトに迫る、若手による先鋭的でチャレンジングな課題及び女性研究者の採択は少ない。本研究開発領域を通じて、将来における我が国の微生物叢研究の裾野の拡大や異分野融合・モダリティ創出を目指すような先進的な課題を提案できる若手研究者及び女性研究者の育成が活性化されることを期待する。

(2) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか（研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等）

幅広い分野の研究者からなる研究開発領域を効果的に運営するための方針が明確であり、これに沿った運営が的確かつ精力的に行われた。研究進捗状況の把握のため、領域会議、サイトビジットなどが適切に行われている。会議においては、様々な観点からコメント出来る異なる専門性をもつ課題評価委員によって、時宜を得た指導がなされていることが推察される。また、生体試料由来の微生物叢遺伝子解析のため、研究支援課題を中心とした領域内の

課題間連携・試料処理や解析体制構築を図るなど、当該研究開発領域の活性化に資するための方策が多数推進されたことも特筆に値する。本領域から既に3名のAMED-CRESTあるいはPRIME代表者が教授に昇進しており、高く評価できる。キャリアアップした若手研究者も多く、人材育成の観点からも、本領域が貢献していることが伺える。

一方、昨年以後、コロナ禍の影響を受け、領域会議等がオンラインで行われ、新たな連携研究の発展（課題間の連携の推進）に支障が生じたと推察される。若手のエンカレッジという観点からも大きなダメージを受けている。この点については、十分な工夫を行ってほしい。

今後は、領域の前半期間で拠点的機能課題が行ってきたデータ解析支援を積極的に継続すること、課題間の共同研究を引き続き推進することで、個々の課題及び領域全体で大きな成果を生み出すよう、戦略的な観点からのマネジメントを期待する。

2. 研究開発目標の達成に資する成果

(1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか

複数のチームから Nature や Science をはじめとする著名なジャーナルへの論文報告があり、それらは国際的にも高く評価されている。また論文化されていない成果も含め、ヒト疾患と相関する微生物叢ならびにその微生物が産生する代謝産物がいくつも見出されており、さらにそれらが実際に病態と関係している可能性を示す結果も得られている。今後も国際的に高い水準の科学的成果が生み出されることが大いに期待できる。

一方、課題毎の論文報告数にばらつきがあり、成果発表の進捗に課題間の差があると考えられる。また、領域内外での共同研究と論文成果の関係性を整理することは、さらなる連携を生み出すことにつながると期待する。本分野においては米国の圧倒的優位性が続いており、課題代表者は、本領域のサポートを受けたという自覚を持って、発信力や国際共同研究構築力を磨き、国際学会などでのプレゼンスを高めていくことを期待したい。

(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果（技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果）が期待できるか

マイクロバイーム研究は、健康、医療に応用しやすいという性質上、産業や社会実装を見据えた多くの研究が実施されており、社会的に大きなインパクトをもたらす可能性のある研究成果が既にいくつも得られている。特に、宿主-マイクロバイームの相互作用という点で、ユニークな結果が得られており、直近ではないものの、近い将来に新たな医療開発に結びつくと期待される成果が多数含まれている。特許も多数出願され、社会実装に向けた確実な取り組みがなされていると評価出来る。

一方で、ゲノム解析技術やマイクロバイオーム解析技術については、世界的な進行が非常に速く、インパクトのある開発を期待したい。多く使用されているマウスや他の動物等実験モデルにおける成果がヒト（臨床）において適用可能か否か、検証が進むことを望む。さらに領域後半では、製薬企業を始めとする企業との相互交流を領域として支援し、産業化や社会実装を加速させることを期待する。