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
ユニットタイプ（AMED-CREST）平成 28 年度採択課題 事後評価結果

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
課題評価委員会

ー　目　次　ー

Ⅰ．概要

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

Ⅱ．課題別評価結果

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、ウィ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

研究終了時に実施。

（２） 評価委員一覧

椛島　健治	京都大学 大学院医学研究科　教授
北野　宏明	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　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	大阪大学 共創機構　特任教授
白髭　克彦	東京大学 定量生命科学研究所　教授/所長
土肥　多惠子	慶應義塾大学 薬学部　客員教授
林　　哲也	九州大学 大学院医学研究院　教授
福崎　英一郎	大阪大学 大学院工学研究科　教授
松木　隆広	株式会社ヤクルト本社 中央研究所 共生システム研究室　室長

（所属、役職は研究開発期間終了時、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 研究開発達成状況
・研究開発計画に対する達成状況はどうか

② 研究開発成果
・予定していた成果が着実に得られたか
・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たか
・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へ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たか

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たか
・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たか
・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たか
・研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
（各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等）

④　今後の見通し
・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

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たか
・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たか
・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）が図られていたか
・ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの輩出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか

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
平成28年度採択研究開発課題

（ユニットタイプ）研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

天谷　雅行（慶應義塾大学 医学部　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　客員主幹研究員）

大毛　宏喜（広島大学 病院　教授）

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．事後評価結果

本研究開発において、健常人およびアトピー性皮膚炎患者由来の7000菌株を超えるヒト細菌叢バンク（主に黄色ブドウ球菌株）を構築した。経時的な比較ゲノム解析により、アトピー性皮膚炎優勢株群の同定および皮膚炎増悪時に出現するスーパーバイオフィルム変異株の同定等に成功し、黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成能の変化が疾患病態に影響する可能性が示唆された。本成果は新規治療シーズ候補として期待される点で高く評価される。また、本研究開発で構築された細胞株バンクは、将来的な医学研究や細菌治療に繋がる貴重なリソースとなるため、バンクの維持とさらなる研究の発展を期待する。一方で、当初の最も重要な目的の一つである「皮膚炎を惹起する代謝物の同定」については到達できていないため、社会実装という観点から今後の成果を期待する。

本研究で開発された、角層の微小環境を規定する角層pHと皮膚細菌叢との関係を、高解像度でノトバイオート状況下にて経時的に同時可視化できる*in vivo* imaging法は、ユニークで独自性が高い。この手法を用い、様々な皮膚炎症下における角質微小環境、炎症促進菌と炎症抑制菌との相互作用を3次元・経時的に解析することにより、dysbiosisを是正する炎症制御法の開発が可能となった点は特筆すべき成果である。また、表皮顆粒層SG1細胞の細胞死による角層バリア形成について、死細胞が機能的な役割を果たす皮膚特有の細胞死の細胞内動態を解明し、新規の細胞死の現象としてコルネオトーシス（corneoptosis）を提唱したことは、学術的にも高く評価される。

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）研究開発課題別事後評価結果

１．研究開発課題名：

パーキンソン病の起因となる腸管α-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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

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　教授）

研究開発分担者

柏原　健一（岡山旭東病院　脳神経内科）

前田　哲也（岩手医科大学 医学部　教授）

坪井　義夫（福岡大学 医学部　教授）

３．事後評価結果

本研究開発は、パーキンソン病(PD)・REM 睡眠行動障害(RBD)・レビー小体型認知症(DLB)から構成されるα-synuclein 異常凝集神経変性疾患の発症と病態進行に関わる腸内細菌叢について解明することを目標とした。メタゲノムデータのノンパラメトリックなメタ解析手法を確立し、本邦を含む 5 カ国の PD 患者や本邦を含む 2 カ国の RBD 患者の腸内細菌叢のメタ解析を行った。その結果、国を超えて、PD 患者では短鎖脂肪酸(SCFA)産生菌が低下し、腸管壁ムチンを破壊する *Akkermansia muciniphila* が増加することを明らかにした。また、RBD 患者では、PD 患者と異なり SCFA 産生菌が低下せず、PD への移行に伴い SCFA 産生菌が減少すること、および PD 患者と同様に *Akkermansia muciniphila* が増加することを明らかにした。特に、PD 患者における SCFA 産生菌の低下の解明は、治療介入の可能性を提示しており、プレバイオティクスおよびポストバイオティクスとして SCFA の効果を増強させる新規治療法開発に繋がることを期待する。

本研究開発において、PD 患者では腸内細菌による水素産生量が低下していることに加え、水素が mitochondrial unfolded-protein response を誘導することによりミトコンドリアの品質管理機構や抗酸化シグナル系を活性化することを明らかにした。本成果は、プレバイオティクスによる水素産生菌の誘導を介した PD 病態制御の可能性を示した点で高く評価できる。

一方で、腸内細菌叢と病態に直接関連する分子メカニズムについて、さらなる検証や解明が必要と考えられるので、今後の進展を期待する。

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）研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

金井　隆典　（慶應義塾大学 医学部　教授）

研究開発分担者

佐々木　伸雄（群馬大学 生体調節研究所　教授）

服部　正平　（早稲田大学 理工学術院　教授）

大島　登志男（早稲田大学 理工学術院　教授）

３．事後評価結果

本研究開発は、消化管上皮オルガオイド培養法を駆使して、腸管上皮を中心とした腸内細菌依存的な疾患発症メカニズムの解明と、その新規治療法を開発することを目的とした。

これまでヒトの腸内微生物の機能を検証する上で律速であった非臨床試験系の不足を補うために、本研究開発において、嫌気条件下でオルガノイドを培養できる新規培養法や、成体マウスの腸管上皮をヒトの腸管上皮に置き換える同所移植法によるヒト腸管上皮化マウス作製技術の確立に成功した。本研究開発は、この技術的な優位性・利点を生かして適切にデザインされた結果、優れた成果物を得ることができたことに加え、今後の腸内細菌創薬事業などに大きく貢献することが期待される点で、非常に高く評価される。

本邦の難治性疾患に指定されている原発性硬化性胆管炎(PSC)は発症原因が不明であったが、臨床サンプルにアクセスしやすい研究体制の利点を生かし、PSC患者に共通して検出される微生物群の同定に成功し、その中でも*Klebsiella pneimoniase*がPSC患者に特徴的に検出されることを見出した。*K. pneimoniase*の関与や発症メカニズムの詳細については更なる検証が必要であるが、PSCの発症原因の一つとして腸内細菌の関与を世界で初めて明らかにし、レベルの高い国際雑誌に発表できた点は高く評価される。

本研究開発において、腸内細菌の情報を肝臓が統合し、腸→肝臓→脳→腸相関による迷走神経反射を通じて、過剰な炎症を抑制する働きを持つ腸管制御性T(Treg)細胞の産生を制御していることを明らかにした。潰瘍性大腸炎を発症するメカニズムとして、この複雑な生体内サーキットの存在を世界で初めて明らかにしたことは、高く評価される。

以上より、当初計画に照らして大変優れた成果が得られていると言える。

（ユニットタイプ）研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

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　特任准教授）

３．事後評価結果

本研究開発において、Lypd8が細菌叢の共生に加え、消化管細菌感染症の防御にも重要な役割を果たすことを明らかにした。さらにLypd8の特定の糖鎖構造が腸内細菌の侵入を抑制することにより腸管炎症を制御することを解明した。また、腸内細菌由来の代謝産物である乳酸・ピルビン酸が、GPR31を介してCX3CR1陽性ミエロイド細胞の樹状突起の腸管腔内への伸長を誘導し、腸管腔内抗原の取り込みを促進することを見出した。腸内細菌の代謝産物およびGPR31が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ことは大きな成果といえる。

以前に関節リウマチ患者でのプレボテラ細菌優勢のdysbiosisを明らかにしていたが、本研究開発において、関節リウマチ患者由来の*Prevotella copri*に特異的な配列が挿入されていることを見出した。本結果は、*P. copri*を標的とした治療法の開発への応用が期待できる点で、高く評価される。

本研究開発において、クローン病患者で増加する腸内細菌由来の代謝産物としてlysophosphatidylserine（LysoPS）を見出し、その増加がdysbiosisによることも明らかにした。さらに、マウスモデルを用いて、LysoPSがP2Y10を介してTh1細胞に作用し、腸管炎症を増悪させることを見出し、クローン病増悪の分子機構を明らかにした点は特筆すべきであり、高く評価される。

本研究開発による数多くのインパクトある研究成果が一流国際雑誌に掲載されたことは、チームが適切に組織され、ユニークな視点による研究が積み重ねられた成果と考えられ、高く評価する。

以上より、当初計画に照らして大変優れた成果が得られていると言える。

（ユニットタイプ）研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

西川　博嘉（国立がん研究センター 先端医療開発センター　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　所長）

中村　昇太（大阪大学 微生物病研究所　特任准教授）

３．事後評価結果

本研究開発は、腸内細菌叢が直接的および間接的に発がんからがん免疫療法に与える影響を明らかにすることで、腸内細菌叢の免疫監視から免疫寛容への関連を解明することを目標とした。

本研究開発において、腸内細菌叢解析のパイプラインを整備し、新規手法等を確立したことで、新種の菌株同定および菌株が免疫応答に与える影響を解析することが可能となった。それにより、免疫チェックポイント阻害剤治療(ICI)を受けたがん患者から、治療効果と相関する新種の菌種Xを同定することに成功した。菌種Xが樹状細胞の分化と成熟を促進することにより、腫瘍抗原特異的CD8+T細胞のプライミング・活性化を効率的に行うことを見出した。本機能を担う菌種Xの因子や他の腸内細菌と異なる性質の解明が今後必要であるが、菌種Xがどのように抗腫瘍免疫応答に影響するかを*in vitro*研究を中心に活性化機構の解明まで展開している点は非常に高く評価できる。さらに糞便移植マウスを用いた解析により、菌種XがICI治療効果を増強することを示したことは、腸内細菌叢調節によるがん免疫療法の可能性を提示しており、今後の臨床応用に期待する。

本研究開発において、ロングリードシークエンサーを用いた、HLA class I遺伝子の正確なタイピングおよびアレル別変異解析の手法を確立できたことも大きな成果と言える。さらに、統合的免疫ゲノム解析によりMSI-H大腸がんの免疫状態の違いによる層別化が可能となり、様々な免疫回避をもたらすゲノム・エピゲノム異常を同定することが可能となった。これらの結果は、新たな治療法や患者層別化方法の開発の加速に繋がる成果として高く評価できる。

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。