

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29年度採択ユニットタイプ（AMED-CREST）研究開発課題  
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  
課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は課題評価時

# － 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29年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：木村 郁夫（京都大学）
  - (2) 代表者：新藏 礼子（東京大学）
  - (3) 代表者：豊田 敦（国立遺伝学研究所）

# 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

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 多恵子	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

(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

### 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
- ・ 計画の見直しが必要か
- ・ 中断・中止等の措置が必要か

### 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 29 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：腸内代謝物に基づく宿主エネルギー恒常性維持への腸内細菌叢関与の解明と生活習慣病予防・治療基盤の確立

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

木村 郁夫 (京都大学 大学院生命科学研究科 教授)

研究開発分担者

伊藤 裕 (慶應義塾大学 医学部 教授)

大野 浩章 (京都大学 大学院薬学研究科 教授)

米島 靖記 (Noster 株式会社 R&D 本部マイクロバイオームグループ  
研究グループ長)

3. 中間評価結果

本研究開発において、妊娠中のマウス母体腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が、胎児の自律神経や膵臓、腸管に発現する短鎖脂肪酸受容体を介し、その発達に影響を与えることによって、出生後の仔の代謝機能の成熟に関与し、仔の肥満発症の抑制に繋がることを明らかにした。腸内細菌が代謝により食用油中の多価不飽和脂肪酸を新たな脂肪酸に変換することで、宿主のエネルギー代謝調節に関与し、食事によって誘導される肥満を改善することを明らかにした。

腸内細菌が産生する食由来代謝産物の生活習慣病発症、特にエネルギー代謝疾患発症に至る分子機序を明らかにすることを目的として研究開発を進め、食用油摂取と腸内細菌代謝による宿主恒常性への関与、ケトン食と腸内環境を介したエネルギー恒常性に与える影響、また食物繊維摂取による母体腸内細菌叢を介した胎児発達と生後肥満発症への関与を明らかにするなど特筆すべき成果を挙げている。著名なジャーナルに複数の論文を発表している。共同研究者と目標が共有され、強いチーム研究を活用して研究を進めている。合成アゴニストのヒット化合物、菌体外多糖 (EPS) の大量生成など、応用研究に必要な基礎的な成果が確実に上がっており、今後の臨床研究による実用化に期待したい。

以上より、当初計画に照らして極め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：腸管 IgA 抗体による腸内細菌叢制御機構の解明

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

新藏 礼子（東京大学 大学院定量生命科学研究所 教授）

研究開発分担者

箱嶋 敏雄（奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 特任教授）

堂前 直（理化学研究所 環境資源科学研究センター ユニットリーダー）

安藤 朗（滋賀医科大学 消化器内科学 教授）

飯田 宗穂（金沢大学 附属病院消化器内科 助教）

3. 中間評価結果

本研究開発において、マウス腸管から得られたIgAモノクローナル抗体(W27抗体)が、大腸菌の代謝酵素serine hydroxymethyl transferase (SHMT)だけでなく別の分子に作用して細胞膜の電子伝達系を阻害し、大腸菌の増殖抑制を起こすことを発見した。また、W27抗体が大腸菌のSHMT以外に認識するディフィシル菌のタンパク質phosphoglycerate mutase 1(PGM1)の分子内エピトープを同定し、W27抗体のFabとの結晶構造解析を行った。炎症性腸疾患 (IBD) 患者と健常人の便サンプル中のW27抗体と結合する細菌を比較し、IBD患者に特徴的な細菌を見出した。

特徴あるW27抗体を得て、そのリコンビナント体の作成、Fabを用いた結合解析にも成功した。IBD患者に特徴的な細菌を抽出したことで、IBD原因菌の特定にW27抗体が利用できる可能性が示された。また、IBDにおける免疫過剰反応が、腸内細菌叢の変化が原因であることを明らかにし、W27抗体によって炎症を抑制できることを実験的に確認しており、大きな成果である。今後、成果の論文化を進めてほしい。さらにメカニズムの解析など基礎的な研究開発も継続し、将来の臨床実用へつなげていくことを希望する。

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：ヒトマイクロバイオーーム研究開発支援拠点の形成

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

豊田 敦 (国立遺伝学研究所 ゲノム・進化研究系 特任教授)

研究開発分担者

森 宙史 (国立遺伝学研究所 情報研究系 助教)

有田 正規 (国立遺伝学研究所 情報研究系 教授)

國澤 純 (医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチン・アジュバント研究センター  
センター長)

3. 中間評価結果

本研究開発は、研究開発支援拠点として、領域全体の研究開発を大きく進めることを目的とし、ヒトマイクロバイオーームの解析支援を行った。本課題が中心となり、DNA抽出からシーケンシングおよびメタボローム解析の実験条件に到る推奨プロトコルの構築を進め、日本人の腸内マイクロバイオーームのmockコミュニティを作成した。公開済みの日本人のマイクロバイオーームデータを、収集・整理・再構築し、系統組成や遺伝子機能組成などの統計情報、及び疾患情報・生活習慣などの情報と合わせて、ヒトマイクロバイオーーム研究で活用可能な統合データベース (DB) の開発・整備を行った。

本領域の中核的技術基盤を提供しており、支援、ソフトの高度化、DBの統合化が順調に進められている。領域内からもたらされるサンプル分析およびデータ解析を支援し、データおよび解析結果を統合したことは、領域全体の研究開発の推進と効率化に大きな効果をもたらした。これら支援は課題内の研究チームがそれぞれのネットワークを駆使し、他の研究チームの解析支援に資するプラットフォームを構築することで相乗効果を高めている。今後は、作成した標準プロトコル、ヒトマイクロバイオーーム統合DBについて成果発表を続け、領域外の研究者にも行き渡る情報公開、広報活動を期待する。

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。