

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30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

# － 目 次 －

## 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30年度採択研究開発課題

- (1) 代表者：大谷 直子（大阪市立大学）
- (2) 代表者：村上 伸也（大阪大学）
- (3) 代表者：山村 隆（国立精神・神経医療研究センター）

# 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/学部長
黒川 顕	国立遺伝学研究所 情報研究系 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 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 基礎研究所 共生システム研究室 室長

(所属、役職は課題評価時、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30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：

腸肝軸を介した腸内細菌叢が関わる肝疾患発症メカニズムの解明とその制御

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

大谷 直子（大阪市立大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

河田 則文（大阪市立大学 大学院医学研究科 教授）

福田 真嗣（慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任教授）

### 3. 中間評価結果

本研究開発において、「腸肝軸」を介して腸内細菌叢が関わる肝疾患発症機構に着目し、ヒトの肝疾患症例における腸内細菌叢の詳細な解析から、肝性脳症に伴う高アンモニア血症の原因菌の一つを同定した。また、マウスに原因菌を投与することで、肝性脳症で見られる代謝物変化を起こすことを明らかにし、かつ、治療薬として用いられる抗生剤への感受性に関連する菌種も見出した。また、腸内細菌関連物質が関与する肝臓の発症メカニズムを明らかにするため、分子細胞レベルでの解析やマウスモデルによる肝臓発症機構解明を進めている。

肝硬変における肝性脳症(高アンモニア血症)の原因腸内細菌を同定し、そのメカニズムの一端を明らかにした点は、疾患の予防・治療の観点で重要な発見として評価される。また、腸内細菌の代謝産物が引き金となって、肝がん促進的な微小環境を形成することを示唆した点は、今後のさらなるメカニズム解明が期待できるものである。共同研究者と目標が共有され、基礎—臨床—数理の専門家による研究体制構築がなされている。

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：

歯周病による口腔内の細菌環境悪化と全身状態の変化を繋ぐ分子機構の解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

村上 伸也（大阪大学 大学院歯学研究科 教授）

研究開発分担者

石濱 泰（京都大学 大学院薬学研究科 教授）

馬場 健史（九州大学 生体防御医学研究所 教授）

### 3. 中間評価結果

本研究開発において、歯周病による口腔内細菌叢の変化と、それにもなう腸内細菌叢の変容等が全身に及ぼす影響を解明するため、ヒト歯周ポケット内デンタルプラークのオミクス解析法を確立し、歯周病の重症度に伴って、特定の菌種が有意に増加することを発見した。また、パスウェイ解析により、歯周ポケット内でいくつかの生化学的代謝経路が亢進していることを見いだした。さらに、歯周病と糖尿病との関連性に着目し、糖尿病マウスモデルにおいて、歯周病菌が嚥下により腸管まで到達しうること初めて定量的に示し、同マウスの腸内細菌叢の Dysbiosis を惹起することを示した。また、このマウス肝臓におけるオミクス解析により、肝臓内での糖新生が亢進することを見いだし、歯周病が高血糖状態を増悪する新たな機序を明らかにした。

口腔内細菌叢の Dysbiosis と歯周組織破壊を繋ぐ分子機構の一端を明らかにし、新たな歯周病予防・診断・治療法につながる可能性を示した点は評価される。また、歯周病と糖尿病増悪を結びつける原因菌、新規分子機構を見いだしており、さらなる病態分子メカニズム解明が期待される。

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：

腸内細菌叢を介した神経炎症・変性・神経発達障害の修飾機序に関する研究

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

山村 隆 （国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 特任研究部長）

研究開発分担者

佐藤 和貴郎（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 室長）

荒木 敏之（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第五部 部長）

大木 伸司（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第六部 室長）

北條 浩彦（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所神経薬理研究部 室長）

須田 互（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）

### 3. 中間評価結果

本研究開発は、腸内細菌叢と中枢系疾患との関連性を解明するため、多発性硬化症（MS）における腸内細菌叢メタゲノム解析を実施し、二次進行型 MS において DNA 修復の亢進や過剰な酸化ストレスが見られることを明らかにした。また、疾患の重症度に関連して増加する特定の細菌を同定し、単離培養された当該菌の株を無菌マウスへ投与することで、免疫機構に影響することを明らかにした。また、自閉症マウスモデルの糞便メタボローム解析によって、自閉症マウスの行動異常に関連して複数の代謝産物が低下することを明らかにし、微生物叢と自閉症をつなぐ可能性を示した。

神経変性疾患と腸内細菌叢の関連性を明らかにし、疾患憎悪に関与する分子機構も含めた新たな知見を集積している点が評価される。今後、さらなる病態理解の促進によって診断法・治療法開発につながることを期待される。

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。