

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 29 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

# － 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

研究終了時に実施。

### (2) 評価委員一覧

椋島 健治	京都大学 大学院医学研究科 教授
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 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) 研究開発課題別事後評価結果

### 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（所属と役職は研究開発期間終了時）：

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 研究グループ長）

### 3. 事後評価結果

本研究開発は、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の機構を明らかにし、インパクトのある研究成果をトップジャーナルに報告した。本成果を応用し、母体の栄養管理を介する先制医療や予防医学を期待できる点は、非常に高く評価される。

また、食用油中の多価不飽和脂肪酸を腸内細菌が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することを解明した。本成果を応用し、腸内環境を制御する食習慣や腸内細菌の代謝産物に着目した代謝性疾患の治療法確立が期待できる点も高く評価される。

さらに、菌体外多糖（EPS）による腸内細菌叢を介した代謝機能改善効果を明らかにした。EPS研究の社会的意義・インパクトについては、今後の評価を待つ必要があるが、産業応用を意識した研究開発課題に積極的に取り組み、企業と連携して社会実装に取り組んでいることを高く評価するとともに、今後のさらなる進展に期待する。

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（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

新藏 礼子 （東京大学 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 副部門長）

安藤 朗 （滋賀医科大学 医学部 教授）

飯田 宗穂 （金沢大学 附属病院 助教）

### 3. 事後評価結果

本研究開発は、研究代表者らがマウス腸管から得た IgA モノクローナル抗体(W27 抗体)の解析から、IgA 抗体の細菌認識機構を分子レベルで明らかにし、経口 IgA 抗体医薬を開発することを目的に遂行された。W27 抗体を含めて複数の IgA 抗体が *in vitro* での細菌増殖だけではなく、*C. difficile* 菌マウス感染モデルでも細菌の増殖と腸炎の発症を抑制すること、研究代表者らが確立した IgA 抗体は健常人の腸内細菌よりも炎症性腸疾患患者の腸内細菌に多く結合することを見出した。また、W27 抗体は大腸菌の代謝酵素の一つである serine hydroxymethyltransferase (SHMT)を認識するが、本研究開発では W27 抗体が SHMT とは異なる細菌膜分子にも結合することを発見し、かつ、大腸菌の遺伝子発現の変化を介して増殖を抑制することを見出した。さらに、W27 抗体が複数の異なるエピトープを認識することを結晶構造解析により明らかにしている。

これらの基礎研究とともに、臨床応用に繋がる IgA 抗体と腸内細菌叢制御機構の一端を解明した。今後、経口 IgA 抗体医薬の開発や実用化を目指す上で、作用メカニズムの解明や抗体の物性解析など、さらなる研究成果の展開が期待される。また、本研究開発の成果を、知財化やベンチャー企業設立等に積極的に繋げている点も評価される。

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) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

ヒトマイクロバイオ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（所属と役職は研究開発期間終了時）：

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 准教授）

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. 事後評価結果

本研究開発は、ヒトマイクロバイオーム研究開発の支援と研究基盤を構築することを目的として、1) シーケンシングおよび情報解析の支援、2) 領域内データ共有システムの構築、3) ヒトマイクロバイオーム統合DBおよびデータショーケース・ポータルサイト構築、4) ヒトマイクロバイオームデータの倫理指針の策定、5) ヒトマイクロバイオームの実験・情報解析の推奨プロトコルの提案、6) 実験・情報両面での支援に資する高度技術開発の6項目を実施した。顕著な成果としては、ヒトマイクロバイオーム解析支援を行い、本研究開発領域内の各課題の進捗に大きく貢献し、種々の臨床検体を用いたマイクロバイオーム研究を推進した。また、18菌種からなる日本人の腸内マイクロバイオームの mock コミュニティを作成し、DNA抽出からシーケンシング条件と情報解析を含む推奨プロトコルの確立を行った。また、ヒトマイクロバイオーム統合データベース整備に関しては、DDBJ等で公開済みの日本人マイクロバイオームデータを基に、系統組成や遺伝子機能組成等の統計情報と疾患情報などを組み合わせた統合データベースとして公開・整備を推進しており、国内の関連領域の研究にも貢献している。

今後、メタボロームを含む種々のオームデータの統合管理システムのさらなる整備が期待される。

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。