

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年度採択ソロタイプ（PRIME）研究開発課題
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

※本報告書内の所属・役職は研究開発期間終了時

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： 芦田 浩 (東京医科歯科大学)
- (2) 代表者： 小幡 史明 (理化学研究所)
- (3) 代表者： 倉石 貴透 (金沢大学)
- (4) 代表者： 倉島 洋介 (千葉大学)
- (5) 代表者： 田之上 大 (慶應義塾大学)
- (6) 代表者： 中島 沙恵子 (京都大学)
- (7) 代表者： 早河 翼 (東京大学)
- (8) 代表者： 松岡 悠美 (大阪大学)

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

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29年度採択研究開発課題

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：腸内細菌叢と病原細菌の相互作用解析に基づくマウス腸管感染モデルの構築とその応用

2. 研究開発代表者名：

芦田 浩（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発は、特定の抗生剤処理下での腸内細菌叢の攪乱により、腸管病原細菌のマウス腸管感染モデルを構築し、腸内細菌叢と病原細菌の相互作用解析を行うことで、腸管病原細菌に対するマウス感染抵抗性の作用機序解明を行った。その結果、特定の腸内細菌代謝産物が病原細菌の病原性を負に制御していることを明らかにした。また、この代謝産物をマウスへ経口投与することで、腸管病原細菌の感染を有意に抑制することを見いだした。

マウスは創薬開発に重要な *in vivo* モデルとして用いられるが、従来、マウスは多くの腸管病原細菌に対して抵抗性を示し、動物感染モデルとしては適さなかった。本研究では、腸内細菌叢が感染の成立・防御に重要な役割を担う可能性に着目することで、マウス腸管感染モデルの構築に成功し、複数の腸管病原細菌（赤痢菌、腸管病原性大腸菌、腸管出血性大腸菌）の経口投与による感染系を確立した。これにより、腸管病原細菌の *in vivo* 病原性解析が可能となるだけでなく、ワクチン・創薬開発等への応用可能性が示唆され、今後の腸管病原細菌の制圧にブレークスルーをもたらすことが期待できる。また、病原細菌の病原性を負に制御する腸内細菌代謝産物は病原性のみを制御することが示唆され、従来の抗生剤と比べて耐性菌の出現リスクを抑えた次世代の感染防御・治療法への応用が期待できる。研究開発は、適切な目標設定のもとに実施された。今後は、知財化・論文化等を進め、ヒトへの応用などを視野にいったさらなる展開を期待したい。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：腸内細菌により駆動される成人病胎児起源説 DOHaD の分子機構
解明

2. 研究開発代表者名：

小幡 史明（東京大学 大学院薬学系研究科 講師）

3. 事後評価結果

本研究開発は、ショウジョウバエを材料とし、発生期のアポトーシスを局所的に抑制する遺伝学的モデルを用いることで、個体内で起こるネクローシス駆動型の全身炎症が腸内細菌の特定種によって引き起こされることを初めて明らかにした。内在性因子 damage associated molecular patterns (DAMPs) に由来する非感染性炎症応答が、腸内細菌叢によって増悪されることを明らかにした。老化に伴うプリン体代謝物増加が腸内細菌に由来することも発見した。

本研究成果は、炎症という極めて普遍的な病態における腸内細菌の重要性を再確認させるものである。ネクローシスを伴う疾患に対する治療の一環として、腸内細菌を標的とした炎症制御への可能性を示した点は注目に値する。加齢に伴うプリン体代謝物の蓄積に腸内細菌叢が関与しており、炎症 - プリン体量の相関など、これまで注目されなかった経路の存在を新たに示唆した。研究開発は、適切な目標設定と意欲的な取り組みを持って行われており、複数の論文を発表している。今後は、ショウジョウバエのメリットを生かした様々な DOHaD 効果の機構解明、さらにはマウス等哺乳類を用いた研究、及びヒトやヒト疾患への適用を期待したい。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：消化管内分泌細胞と腸内細菌叢との相互作用メカニズム解明

2. 研究開発代表者名：

倉石 貴透（金沢大学 医薬保健研究域薬学系 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、腸内細菌叢が宿主の代謝や中枢神経機能等の全身機能に与える影響を解析するため、動物モデルとして無菌ショウジョウバエ（無菌ハエ）の作成を行った。無菌化の手法や飼育環境、飼料調整方法などを検討することで、世界的に類を見ない無菌ハエの長期安定維持技術を確立した。この無菌ハエに特定の腸内細菌のみを定着させたノトバイオートハエを複数系統樹立し、無菌ハエや通常菌叢ハエとの比較解析を実施することで、腸内細菌叢と消化管内分泌細胞との相互作用を解析し、ペプチドホルモンの分泌調節を介して宿主の全身機能に影響を与えることが示唆された。

本研究から、腸内細菌は宿主の中性脂質蓄積を変化させていることが明らかになり、そのメカニズムの一端として、哺乳類から昆虫まで機能的に保存されているペプチドホルモンが関与する可能性が示唆された。当該ホルモンは消化管内分泌細胞から分泌されており、将来的に相互作用機構等を詳細に解析することで、ヒト代謝性疾患の制御に貢献する可能性が示唆され、さらなる研究の展開を期待する。また、興味深い表現系として、無菌ハエ成虫での攻撃行動が変化することが見いだされ、腸内細菌の一種には攻撃行動変化を部分的に正常に戻すことが示されたことから、腸内細菌がホルモンの制御等を介して中枢機能に影響する詳細な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優れた成果が得られていると言える。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：細菌叢-神経叢間相互作用による腸内環境維持機構の解明

2. 研究開発代表者名：

倉島 洋介 (千葉大学 大学院医学研究院 准教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、マウス大腸層別解析法という、新たな微小環境構成細胞の比較解析法を確立した。また、新たに腸管粘膜部位に局在するグリア細胞に高く発現する遺伝子を同定するとともに、このグリア細胞の亜群（サブセット）が細菌叢の成熟と共に粘膜面に誘導され、腸炎時において粘膜バリアの形成に働くことを見出した。膵臓から分泌されるグリコプロテイン2 (GP2) が、腸内細菌の線毛を介した上皮細胞への結合と Bacterial translocation を抑えていることを明らかにした。

腸管の神経系や免疫系に注目し、新しいオリジナルな微小環境構成細胞の比較解析法を確立したことは、極めて重要な成果と言える。炎症性腸疾患における炎症の収束と遷延化の制御に向けて、粘膜グリア細胞を標的とした新たな創薬基盤の構築が期待できる。さらに膵臓が細菌感染から腸管を守る機能を有することを発見したことも特筆すべき成果である。ユニークな視点の研究提案の下、研究開発は緻密に行われており、論文発表も着実になされた。共同研究も活発であり、今後はさらに臨床分野の研究者と共同で、ヒトの病態との関連を解明していくことを期待する。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：ヒト腸内細菌種による免疫細胞誘導機構とがん免疫への寄与の解明

2. 研究開発代表者名：

田之上 大（慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 専任講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、健常人の便サンプルから腸管インターフェロンガンマ（IFN γ ）産生性 CD8T 細胞を強く誘導する 11 株の細菌を単離した。さらに、マウスにおいて 11 菌株の経口投与が免疫チェックポイント阻害剤による抗がん免疫応答を増強することを見出した。堅実な研究の進め方で 11 菌株の役割を明らかにした。この成果を元に細菌由来の免疫調節代謝産物を用いた新規がん治療法開発へ応用可能な知見を得た。

腸管細菌の免疫への影響、さらには腫瘍との関係は、非常に重要なテーマであり、そこに明確な結果を出した研究として高く評価できる。腸内細菌と宿主生理機能について、相関性を示すことで理解する研究が世界的潮流であるのに対し、特定の宿主生理機能における責任細菌株を同定・単離することでその直接的な因果関係を示したことは独創性に富んでいる。著名なジャーナルに論文を発表し、社会的にもインパクトの大きい成果である。今後は、さらなる進展に向けて研究開発体制の構築を行い、本研究において概念立証された理論の社会実装を期待する。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：皮膚常在微生物による宿主皮膚炎症反応制御メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名：

中島 沙恵子（京都大学 大学院医学研究科 講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、マウス皮膚への黄色ブドウ球菌 Der1 株生着は、肉眼的・組織学的な皮膚炎を誘導しないが、微量の好中球浸潤・炎症性サイトカイン発現上昇を誘導することを明らかにした。さらに黄色ブドウ球菌が生着した皮膚では、その後に誘導される刺激性皮膚炎が増悪すること、この皮膚炎の増悪に好中球・Neutrophil extracellular trap (NET) 形成が重要であることを見出した。炎症性皮膚疾患（アトピー性皮膚炎、尋常性乾癬）ヒトサンプル、健常人の皮膚サンプルを採取し、常在微生物叢解析（メタゲノムシーケンスと培養法）および疾患皮膚局所での免疫細胞解析を実施した。

病変部のみならず非病変部皮膚からも黄色ブドウ球菌が検出されるアトピー性皮膚炎の悪化の制御に関連するメカニズムの一端を明らかにした。皮膚炎症状態の制御または促進における皮膚微生物叢の関与を科学的に実証したことは特筆に値する。アンメットメディカルニーズが高いアトピー性皮膚炎の新たな治療法につながる可能性がある。今後も、ヒト皮膚疾患の検体に直接アプローチを続け、研究開発を継続し、社会実装に向けての進展を期待する。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：胃発癌過程における胃内細菌叢変化と、消化管内連関を介した下部消化管への影響および神経関連シグナルとの相互作用の解明

2. 研究開発代表者名：

早河 翼（東京大学 医学部附属病院 消化器内科 助教）

3. 事後評価結果

本研究開発において、*Helicobacter pylori* (*Hp*) 除菌後慢性胃炎患者サンプルを用いて、細菌叢解析とその後の発癌との相関解析を行い、特徴的な細菌叢組成を有する胃癌高危険群を層別化した。胃内細菌が非 *Hp* 胃炎に与える影響を、マウスモデルを用いて明らかにした。胃炎の進展を促進あるいは抑制する特定の血球細胞分画の同定に成功し、これらの血球細胞分画は胃内細菌叢依存的に増減することも解明した。新規の腸上皮化生モデルを作成し、胃炎・腸上皮化生進展に伴って *Dysbiosis* が引き起こされる過程を解明した。神経シグナルの中では、特に腫瘍組織においてカテコラミンを介した β -2 アドレナリン受容体遺伝子 (*ADRB2*) 依存的内皮細胞の活性化に細菌叢が関わっていることを明らかにした。

Hp 除菌後胃癌と細菌叢についての、新規かつ重要な知見を得ており、臨床ニーズに基づいた指向性は、基礎研究としてだけでなく医療への貢献という意味で価値が大きい。病気の進行に伴う胃内細菌叢の変化の解析は新しい試みであり、数々の手法を用いた解析で多くの成果を得ている。今後は、成果の論文化を続けて進めると同時に、さらなる機序解析によって胃内免疫応答を制御することが可能な特定細菌・細菌構成成分を同定し、新規プロバイオティクスによる胃炎・胃癌予防法の開発へと進めることを期待する。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：皮膚感染症・慢性炎症性疾患予防および治療法開発のための黄色ブドウ球菌のゲノム変異制御と細菌叢コントロール

2. 研究開発代表者名：

松岡 悠美（大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、皮膚非侵襲的なメタトランスクリプトーム解析手法を確立し、皮膚における病原細菌 *S.aureus* の Agr クライオムセンシング機能喪失型変異獲得メカニズムの解明と変異制御法を見いだした。また、Agr 領域の機能喪失型変異がアトピー性皮膚炎（AD）ではみられないことを確認した。培養系を用いた *S.aureus* 変異獲得様式の解析から、Agr 領域の変異獲得は遺伝子発現と遺伝子複製の競合メカニズムによることを明らかにした。また、*S.aureus* のゲノム解析により、院内感染 MRSA において、Agr クライオムセンシング機構を環境依存性、遺伝子変異非依存性に抑制できる菌の進化形態を見いだした。

本研究成果から、Agr クライオムセンシングの可逆性のサイレンシングが MRSA の環境適応に非常に重要であることを示唆した点は学術的に評価できる。また、日本人乳児の出生後の経時的な皮膚細菌叢のトランスクリプトームサンプルを採取していることから、今後、より詳細な解析により、日本人における乳児期アレルギー疾患発症との関連性が明らかにされることを期待する。また、著名なジャーナルに論文を発表しており、社会的にもインパクトの大きい研究成果である。

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。