

令和元年度  
革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ  
「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  
課題事後評価結果

令和2年3月

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  
課題事後評価委員会

# 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28年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：岡田 随象 (大阪大学)
  - (2) 代表者：岡本 章玄 (物質・材料研究機構)
  - (3) 代表者：梶谷 嶺 (東京工業大学)
  - (4) 代表者：金 倫基 (慶應義塾大学)
  - (5) 代表者：後藤 義幸 (千葉大学)
  - (6) 代表者：榊原 康文 (慶應義塾大学)
  - (7) 代表者：坂本 光央 (理化学研究所)
  - (8) 代表者：澤 新一郎 (九州大学)

# 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

研究開発終了時に実施。

### (2) 評価委員一覧

#### 研究開発総括

笹川 千尋 千葉大学 真菌医学研究センター センター長

#### 研究開発副総括

大野 博司 理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー

#### 評価委員

梶島 健治 京都大学大学院医学研究科皮膚科学 教授

北野 宏明 特定非営利活動法人システム・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内科学講座呼吸器・免疫アレルギー内科学教室 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 塩野義製薬株式会社 シニアフェロー

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 国立国際医療研究センター研究所肝炎・免疫研究センター 消化器疾患研究部 客員研究員

林 哲也 九州大学大学院医学研究院基礎医学部門細菌学分野 教授

福崎 英一郎 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 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

### (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
- ・インキュベートタイプに展開すべきものか

#### 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

## (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：遺伝統計学が紐解く微生物叢・宿主・疾患・創薬のクロストーク

2. 研究開発代表者名：

岡田 随象（大阪大学大学院医学研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、高次元データ圧縮技術（Grimon）を開発した。また、異なるサンプル由来のオミクス情報を分野横断的に統合する横断的オミクス解析手法（LDSC）を開発した。応用研究として、関節リウマチ患者群および健常者群の腸内細菌叢に対してシーケンス解析、メタゲノムワイド関連解析を実施し、関節リウマチ患者の微生物叢に特異的な菌種・遺伝子産物・パスウェイを明らかにした。さらに疾患ゲノム情報に基づきドラッグ・リポジショニング治療薬候補を探索する解析手法を開発した。

基礎的研究として、遺伝統計学に基づく微生物叢に関わる多層的オミクス情報の有機的統合を中心に横断的オミクス解析による疾患ゲノム・エピゲノム情報を統合し、疾患における組織特異性を解明した。一連の成果は我が国の医学遺伝統計学にも大きな貢献を果たしており、今後宿主と微生物叢のオミクス解析情報から新たな診断マーカー、薬剤、治療法が生まれることも期待できる。世界に先駆けて微生物叢と種々の疾患との相関を記述したことは特筆すべき成果である。領域内の他チームとの連携研究も積極的に進めており、優れたジャーナルへ複数の論文を発表している。今後もウェットラボとの連携を継続し、対象疾患を広げていくことを希望する。

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。

## (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：発現マッピング法による細菌叢電気相互作用の追跡と制御基盤の構築

2. 研究開発代表者名：

岡本 章玄（物質材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 独立研究者）

3. 事後評価結果

本研究開発において、病原細菌が細胞外電子移動（EET）による微弱な電流を細胞外へ流すことで、電子受容体の存在を検知し、環境に合わせて代謝経路、ならびにその活性を制御する機構を持つことを明らかにした。これまでに外膜小胞（OMV）分泌が報告されていない病原性細菌での OMV 分泌を見出した。さらに OMV は酸化還元能を有しており、親細胞となる細菌の EET 速度を加速させることを明らかにした。また、既知のクオラムセンシングではなく、細菌濃度に依存して細胞外電子移動を活性化する機構の存在を見出した。

本研究により新たな領域「電気細菌学」の創成に寄与した。電気化学的手法を微生物叢研究に応用展開しようとする発想はユニークであり、世界的にも希少な研究である。「病原性」「バイオフィーム環境」は EET 能に相関のあることを示唆する結果を得た。基礎研究での成果に基づいて、口腔における歯垢バイオフィームの形成メカニズムとその治療への応用やマルチモーダル口内環境診断唾液センサーの開発等、医療応用に繋がる成果を得ている。多数の特許申請も評価できる。今後はさらに、他分野との交流を多く行い、実装化に向けた展開に期待したい。

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：高完成度ドラフトゲノム構築による種内変異レベル解像度のメタゲノミクス

2. 研究開発代表者名：

梶谷 嶺 （東京工業大学生命理工学院 助教）

3. 事後評価結果

本研究開発において、自身が開発した真核生物用 *de novo* アセンブラを元に、微生物叢ゲノム解析の解像度を種内変異レベルに向上させることを目的とし、各種新手法によるメタゲノムショットガンデータを対象とした *de novo* アセンブリツール (**MetaPlatanus**) を新たに開発した。また、ハプロタイプが著しく多様化したゲノム領域を含めて多くのケースで既存ツールより網羅的かつ正確に構築可能なハプロタイプ配列構築ツール (**Platanus allee**) を開発した。さらに、開発したツールを統合し、牛消化管内、マウス腸内、ヒト腸内メタゲノム解析を行った。

複数のツール開発を行い、微生物叢ゲノム解析の解像度を向上させ、菌種内で生じる変異を検出することを可能にした。極めて有用な腸内細菌のゲノム解析ツールを構築したことは、高く評価される。バイオインフォマティクスのバックグラウンドを生かし、強力な共同研究体制の上で研究に臨んでいる。今後はより一層、論文や学会発表で研究成果を発信することを期待する。さらにこの成果については、継続的な改良、その用途の拡大についても考えていただくことを希望する。

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。

## (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：幼児期の IgE 応答制御による腸内細菌仮説の検証

2. 研究開発代表者名：

金 倫基 (慶應義塾大学薬学部 教授)

3. 事後評価結果

本研究開発では、マウスにおいて一部の腸内細菌によってのみ利用される食物繊維などの腸内糖 (MACs) の投与で増加する腸内細菌が、食物アレルギー症状を抑制することを見出した。また、この腸内細菌が、免疫グロブリン E (IgE) 産生を抑制、免疫グロブリン A (IgA)、免疫グロブリン G2b (IgG2b) 産生を増加、そして大腸粘膜下組織や腸間膜リンパ節の特定の T 細胞・樹状細胞集団を増加させることも見出した。これらのことから、MACs によって増加する特定の腸内細菌が、宿主免疫系に影響を与えることで抗アレルギー作用を発揮することを明らかにした。

ヒト由来のアレルギー制御機能を持つ可能性のある腸内細菌を単離し、その免疫系への作用を明らかにした点は意義がある。実験系はシンプルだが、着眼点が妥当で本質的なものであり、達成目標が明確でステップワイズに研究を深化できている。今後は、腸内細菌をターゲットとした食物アレルギーの予防・治療薬開発の基盤形成への発展を期待する。菌のアレルギー制御機能がヒトでも有効か否かの検証が今後の課題である。作用分子やメカニズムの解析を進め、論文化・学会発表されることを期待する。

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：腸管上皮細胞の糖鎖を介した腸内微生物叢制御機構の解明

2. 研究開発代表者名：

後藤 義幸（千葉大学真菌医学研究センター 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、腸内細菌と宿主との共生因子の一つである腸管上皮細胞の  $\alpha 1, 2$ -フコースおよび 2 型フコース転移酵素 (Fut2) の発現が、インターロイキン-22 (IL-22) による上皮細胞のシグナル伝達性転写因子 3 (STAT3) リン酸化を介して誘導されることを明らかにした。また、マウスを用いた実験で腸内細菌が腸管における真菌の定着を阻害する機能を有することを見出した。さらに、宿主の腸管免疫細胞が *Candida albicans* の腸管定着を阻害し、腸内細菌-宿主免疫細胞ネットワークが腸内における真菌叢の形成に寄与していることを見出した。

上皮細胞のフコシル化の研究は、メカニズムが詳細に明らかになった。真菌の定着に影響する因子についての戦略的な研究となっており、菌叢、免疫システムそれぞれが、真菌の定着に阻害的に働いていること、その責任菌種・細胞種の同定に至っていることなど、その着眼点・オリジナリティは高く評価される。真菌の存在と腸炎の関係、特に真菌が腸炎を抑えるというのはユニークな発見で、今後さらにメカニズムの解析、ヒトでの応用研究への展開が期待される。

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：メタゲノムアセンブリに基づくメタトランスクリプトーム解析手法の構築とコモンマーモセットメタトランスクリプトーム地図の作成

2. 研究開発代表者名：

榊原 康文（慶應義塾大学理工学部 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、畳み込み深層学習を応用した高精度なメタゲノムアセンブラーMetaVelvet-DLの設計とプログラムの実装を行った。また、開発したメタゲノムアセンブリに基づくメタトランスクリプトーム解析プロトコルを構築した。これらを用いて、コモンマーモセットの腸内細菌叢メタゲノム・メタトランスクリプトーム解析を行い、腸管の部位ごとの遺伝子発現の違いを明らかにした。

メタゲノムアセンブラーの改良、メタトランスクリプトームデータの取得などの目標は達成した。メタトランスクリプトーム解析プロトコルを構築し、公開したことは評価できる。細菌叢の機能解明を遺伝子単位の解像度で可能にし、未知細菌遺伝子発現の定量を可能にした。コモンマーモセットの消化管各部位の細菌叢のメタトランスクリプトーム解析を通じて、ヒトの疾患解明に繋がるヒントが得られたのか、あるいはモデルとしてヒトの細菌叢のデータと比較して何が明らかになったのか等、具体的な成果をまとめていく努力が必要である。今後はMetaVelvet-DLの性能評価を十分に行い、論文発表など対外的な情報発信を通じて、成果の普及に努めてほしい。

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：難培養微生物の分離培養と微生物間共生機構の解明

2. 研究開発代表者名：

坂本 光央（国立研究開発法人理化学研究所バイオリソース研究センター微生物材料開発室  
専任研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発において、メンブランフィルターを用いた培養系や、特定の培養支持微生物による複数種の微生物による共培養系など、共生関係にあるような難培養微生物の分離培養法を開発した。これらの方法を用いて、健常人 14 名の糞便サンプルより難培養微生物を含む 4,494 株の分離に成功し、既知株と新種株併せて 192 種に分類した。新種として 41 種を得た。

難培養微生物の分離培養において世界に比肩しうる成果を上げた。ゲノム解析も進めており、共生関係に関する知見も一部であるが得られている。多くのヒト腸内細菌を新規に単離したことは、腸内細菌叢研究の貴重なリソースを得ることができ、重要である。難培養微生物の安定的な分離培養技術の開発は、本研究領域全体の技術基盤として重要な基礎研究であり、今後はそのプロセスの自動化など、大規模な実用化を期待したい。新種に関する論文を含め、多数の論文を精力的に国際誌に掲載しており、将来の腸内細菌叢研究に役立てられることが期待される。本成果が、新たな機能や宿主との相互作用の発見に関連づけられるよう、共同研究を含め発展させていくことが課題である。

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。

## (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：新生児腸内細菌叢形成メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名：

澤 新一郎（九州大学生体防御医学研究所システム免疫学統合研究センター 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、出生直後の新生児マウス腸管に比較的豊富に存在するレチノイン酸受容体関連オーファン受容体  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t) 陽性自然リンパ球 (3型自然リンパ球=ILC3) を時期特異的に除去するマウスモデル (ILC3-iDTR) を確立した。成体マウスからの ILC3 除去はデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導性腸炎を重症化させること、新生児期からの ILC3 除去は腸管、リンパ節、パイエル板における B 細胞や制御性 T 細胞数を減少させることを見出した。

ILC3 が上皮バリア維持、獲得免疫系の成熟や免疫制御にも重要な役割を果たすことなど、その機能の一端を解き明かしつつある。新たな分野の幕開けとなる可能性があり、高く評価できる。ILC3-iDTR については、国内外で特許出願を行っており、知財確保されている。今後本研究で築いた研究基盤を活用して、ILC3 機能制御に関わる微生物叢の同定と、その役割解明に引き続き注力することを期待する。また、ヒト新生児壊死性腸炎や低体重児の粘膜免疫解析を進め、予防・治療へつなげることが期待される。

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。