

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

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

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

研究開発課題 研究開発代表者

- ・大谷 直子（大阪公立大学大学院医学研究科）
- ・村上 伸也（大阪大学大学院歯学研究科）
- ・山村 隆（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

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) 評価の実施期間

研究開発終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

梶島 健治	京都大学	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	教授	
黒川 顕	国立遺伝学研究所	教授	
坂田 恒昭	大阪大学	特任教授	
白髭 克彦	東京大学	教授	
◎土肥 多恵子	慶應義塾大学	訪問教授	
林 哲也	九州大学	名誉教授	
福崎 英一郎	大阪大学	教授	
松木 隆広	株式会社ヤクルト本社		室長

※◎委員長

(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。

ア 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

イ 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たか

ウ 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)

エ 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

オ 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排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

カ 総合評価

ア～オを勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価を行う。

II. 課題別評価結果

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

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：

研究開発代表者

大谷 直子 (大阪公立大学大学院医学研究科 教授)

研究開発分担者

河田 則文 (大阪公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. 総合評価コメント

本研究開発課題は、脂肪性肝疾患について、腸内細菌叢を切り口にして多岐にわたる研究を行い、医療への貢献が期待される成果を多く得た。特に顕著な成果として、高脂肪食で変化した腸内細菌叢の代謝物であるリポタイコ酸が、腸管バリアの脆弱化により肝臓に蓄積しやすくなり、それがトリガーとなって肝癌促進的な微小環境を形成するメカニズムを解明した。この高脂肪食がもたらす一連のカスケードは、肝癌発症の予防や治療の良い標的となり得るという点で、本成果は非常に高く評価できる。

また、肝性脳症を引き起こす高アンモニア血症の原因菌、および肝性脳症治療薬リファキシミン非著効例における原因菌を同定すると共に、これらの菌による代謝物変化が高アンモニア血症を誘発するという、これまで未知であったメカニズムを解明したことも、高く評価できる。

さらに、脂肪性肝炎関連肝癌患者、単純脂肪肝患者、健常者の血液サンプルを用いた解析から、脂肪性肝炎関連肝癌患者に特異的なバイオマーカー候補を複数同定した。そのうちマウスモデルでも高値を示すケモカインに着目し、そのレセプターの中和抗体をモデルマウスに処理したところ、肝癌形成が有意に抑制された。本成果は、このケモカインが肝癌に促進的に働く可能性を示唆しており、肝癌進展のバイオマーカーとして期待される。

本研究開発課題は独自性が高く、優れた成果が多い一方で、統計学的な解析が十分でなく、ヒトでの検証が不足していることから、今後ヒトで一般化できるかが重要である。その観点から、研究開発代表者のトランスレーショナルリサーチを意識した意欲的な取組が高く評価され、革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE) に採択されており、社会実装に向けた更なる発展を期待する。

以上より、当初計画に照らして大変優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

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：

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. 総合評価コメント

本研究開発課題は、歯周病による口腔細菌叢の変化と、その変化に伴う腸内細菌叢の変容が全身の健康に及ぼす影響について包括的な解析を目指し、概ね計画どおり遂行された。特に、歯周病重症度の異なる歯周ポケット内デンタルプラークを対象としたプロテオーム解析およびメタボローム解析を行い、酸化ストレスの亢進や特定の脂質レベルが増加する可能性を新たに見出した点は評価される。本成果は、代表者により特許出願が行われていることから、新たな歯周病診断用マーカーとして、歯周病診断法・治療法に繋がることが期待される。

また、代表者は、歯周病の糖尿病との関連性に着目し、糖尿病マウスに代表的な歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* (Pg) を長期経口投与することにより、Pgが腸管まで到達し、腸内細菌の Dysbiosisが惹起される可能性を見出した。また、それに伴い、肝臓での糖新生が亢進されることにより、歯周病が糖尿病を悪化させるという、新たな機序を示唆したことは評価される。

一方で、いずれの成果についてもヒトでの検証や医療に繋げるためには、上記脂質の機能やPg投与の分子メカニズムの解明が必要で、今後の展開を期待する。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

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：

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 トランスレーショナル・メディカルセンター 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 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 特任研究室長)

北條 浩彦 (順天堂大学大学院医学研究科 特任准教授)

須田 互 (理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー)

3. 総合評価コメント

本研究開発課題では、多発性硬化症(MS)、筋痛性脳脊髄炎・慢性疲労症候群(ME/CFS)、自閉症スペクトラム・社会性行動異常、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病といった、様々な脳神経疾患におけるマイクロバイオームやその代謝産物の重要性を明らかにし、これらをもとにした新薬開発や生活習慣改善による治療の可能性を示した点で、高く評価される。

特に、MSの病態進行において酸化ストレス亢進が重要な要因であり、唾液試料のマイクロバイオーム解析を再発寛解型MSと二次進行型MS (SPMS)の早期診断に応用できる可能性を示したことは重要な成果である。一方で、唾液マイクロバイオーム解析の疾患特異性や臨床でのメリットが不明瞭であるため、臨床応用の観点では更なるメカニズム解明が求められる。

また、代表者は、SPMS患者で神経障害に関連して増加する腸内細菌としてTyzzerella nexilisを同定し、同菌のある株が神経炎症を悪化させる機能を持つという、予期しない画期的な成果を挙げている。この株には、多数の動的遺伝因子が存在し、それらと病原性との関連が示唆されたことは、学術的にも興味深く、また治療標的としての応用も期待されるため、早期の論文発表を期待する。

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。