

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

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
領域事後評価委員会

※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) 評価の実施時期

(2) 評価委員一覧

(3) 評価項目

II. 評価結果

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、それぞれ特異的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

研究開発領域終了後に実施。

(2) 評価委員一覧

稲垣 治 (元)日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 運営委員会幹事
眞貝 洋一 理化学研究所 開拓研究本部 主任研究員
中川 一路 京都大学 大学院医学研究科 教授
西田 栄介 理化学研究所 生命機能科学研究センター センター長
野本 康二 東京農業大学 生命科学部 客員教授
◎本田 賢也 慶應義塾大学 医学部 教授
※◎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 研究開発領域マネジメントの状況

- ・研究開発課題の選考方針は適切であったか
(採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等)
- ・研究開発領域のマネジメントは適切であったか
(研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等)

イ 研究開発領域の目標達成に資する成果

- ・科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準にあるか (論文、学会・会議における発表状況等)
- ・医療の革新に寄与する卓越した成果 (技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果) が得られたか
(産業や社会への展開・実装の見通し、知的財産権取得への取組状況等)

ウ 総合評価

ア～イ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. 評価結果

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・副センター長）

総合評価

本研究開発領域は、研究開発目標である「宿主と微生物叢間クロストーク・共生の解明と健康・医療への応用」に基づき、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た。具体的には、(I) 宿主－微生物叢間の相互作用、微生物叢の変容による疾患発症機序の解明、(II) ヒト微生物叢制御に着目した健康・医療技術の創生、(III) ヒト微生物叢解析支援拠点の構築及び解析情報の収集・統合データベース構築、(IV) 従来培養が不可能であった腸内細菌の分離・培養を可能とする難培養技術の高度化及びそれに伴うゲノム、転写産物、機能性代謝物の網羅的・体系的解析、が本研究開発領域の達成目標として設定された。これらの達成目標は、研究開発期間内ならびに研究開発期間後の展開で概ねしっかりと達成されたと評価した。特に (I) について、微生物叢が関与する疾患発症機序の解明に向けた多層的な解析が進められ、優れた研究成果を創出することにより、微生物叢への関心の高まりを導き、その役割・重要性が社会的に認知されることに、本研究開発領域が大きく貢献したと言える。一方で、(II) について、微生物叢への介入による疾患の症状緩和や治療、あるいは微生物叢が全身に及ぼす影響の理解までには至らなかったことは、微生物叢制御の技術的な難しさを反映していると考えられる。この点については、個体差が大きい微生物叢に比べ、メタボロームの方が精度良く解析できる可能性が考えられるため、メタボローム解析と組み合わせることにより本研究分野を進展させていく必要があると考える。(III) について、PS・POの主導により「ヒトマイクロバイオーム研究開発支援拠点」を設定し、マイクロバイオームの統合データベースを整備できたことは高く評価できる。一方で、(IV) の培養技術や解析技術の高度化については、一部の課題に負うところが大きく、当初期待されていた成果が得られなかったため、選考や課題管理について検証が必要であると考えられる。

本研究開発領域は、中間評価での指摘に対して的確に対応し、研究開発を順調に進捗させてきたことに加え、PS・POのみならず参加研究者が将来へと繋がる展望を見据えている点が高く評価できる。特に、AMEDの「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」、ムーンショット目標7「2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむためのサステイナブルな医療・介護システムを実現」（健康寿命伸長にむけた腸内細菌動作原理の理解とその応用）や世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）「ヒト生物学－微生物叢－量子計算の研究融合から健康長寿へ：Bio2Q」などに本研究開発領域の研究者が参画し、存在感を示しており、本研究分野の将来的な発展が期待できる。

以上より、本研究開発領域では、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。なお、本研究開発領域では7年半に渡る支援を行ってきたが、マイクロバイオーーム研究における国際的なデータベース整備やマイクロバイオーームの統合的理解の医学研究における必要性や重要性を考えると、現状では長期に継続するファンディングが不足しており、「次世代微生物叢サイエンス」を国策として包括的、長期的に支援し、取り組む必要があると考える。

1. 研究開発領域としての研究開発領域マネジメントの状況

(1) 研究開発課題の選考方針について

本研究開発領域では、研究開発目標を踏まえ、以下の4つの達成目標

- (I) 微生物叢の変容による疾患発症機序の解明
- (II) ヒト微生物叢制御に着目した健康・医療技術の創生
- (III) ヒト微生物叢解析支援拠点の構築及び解析情報の収集・統合データベース構築
- (IV) 腸内細菌の難培養技術の開発及びゲノム、転写産物、機能性代謝物の網羅的・体系的解析

を設定し、課題の選考が進められた。採択された課題の構成を見ると、(I)の疾患発症機序の解明に関する課題が圧倒的に多いが、(II)、(III)、(IV)の微生物叢制御、情報整備、技術開発に関する課題も複数採択されていることから、研究開発課題の選考方針がある程度適切であったと判断できる。研究者の専門分野も、基礎生物科学から臨床応用、情報工学と多岐にわたり、日本のマイクロバイオーーム研究の底上げを図るべく、幅広い研究者が採択されている。

採択された課題は、期間中の成果はもとより、期間後にも精力的な研究の進展が認められる課題が多かった。一方で、採択された課題の研究開発代表者の多くが、他の研究分野に主眼があり、マイクロバイオーーム研究に真にコミットしているわけではないと考えられる。即ち、宿主側の反応に主眼を置いた研究を主としており、微生物側のメカニズムについての研究者が少なかった。またPRIMEの研究開発代表者の中には、当初の研究目的からかけ離れ、十分な成果を創出できなかった研究者が複数見られるため、選考方法や研究開発期間中の介入について検証が必要であると考ええる。

(2) 課題評価委員の構成について

課題評価委員には、基礎医学、臨床医学、微生物学、免疫学、代謝学、生命情報科学等の分野で造詣が深く、同時に研究指導・臨床活動・医薬品開発・国際共同研究等の経験を有する10名（企業からの2名を含む）が選任された。PSPOとともに、課題評価委員は、公募課題の選考、採択後の研究課題の進捗状況の把握・評価の他に、本研究開発領域の活動・課題に関連する検討・助言等を適切に実施したことが伺える。

(3) 研究開発領域のマネジメントについて

本研究開発領域の研究開発を推進するためのマネジメントは、PSPO主導のもと、「研究開発支援拠点」の構築、領域内の課題間および異分野間の連携など、適切かつタイムリーに行われた。特に、第2期にAMED-CRESTで「ヒトマイクロバイオーム研究開発支援拠点の形成」課題を採択し、支援機能拠点に定めることにより、情報解析支援、領域内共有システム構築、ヒトマイクロバイオーム統合データベース構築等を進めた結果、各課題の研究の推進と課題間での連携により多くの成果が創出されたことは非常に高く評価できる。また、本研究開発領域では、腸管微生物叢のゲノム解析における核酸抽出技術の平準化とともに、日本人の腸管微生物叢に最適化された「mockコミュニティカクテル」の作出も不可欠とされていたが、笹川PSが主導し、大野PO、黒川領域アドバイザー、坂本課題と共同で、AMED-CREST第2期・豊田課題の森宙史准教授を中心に、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」の作製に成功し、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を提案できたことは、特筆すべき点である。

あいにく2020年から2年間は新型コロナウイルス感染拡大による影響で、各課題の研究だけでなく、領域会議を含め、領域内の様々な連携活動に支障が出たが、その後は領域内・外において、学会での公開シンポジウム開催等のアウトリーチ活動や国際研究会をいくつも開催するなど、様々な情報発信を行ったことが伺える。

2. 研究開発領域としての研究開発目標の達成に資する成果

(1) 科学技術の進歩に資するという観点から見て、研究成果は国際的に高い水準にあるか

国際的な論文発表数（謝辞あり）は471報であり、この中にはインパクトファクター5以上の科学誌への掲載239報、さらに10以上の有力雑誌への掲載88報も含まれている。微生物叢と腸管免疫との関係、特に免疫疾患である炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチとの関係、また、ゲノム解析やマイクロバイオーム解析等に必要な技術開発についても、インパクトの高い成果が複数得られた。国際会議への招待講演も27件を数え、本研究開発領域の研究開発活動が質的にも量的にも国際的に高い評価を受けていると考えられる。

一方で、マイクロバイオーム分野においては米国の圧倒的優位性が続いており、本事業によって支援された研究者が、マイクロバイオームの核心に迫るような研究成果を上げたとは言い難い。国際学会などでも、本研究開発領域の研究者が大きく注目され、世界的に活躍し、マイクロバイオーム分野を牽引するまでには至らなかったため、今後の活躍を期待したい。

(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果（技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果）が得られたか

本研究開発領域の目標の中核である「微生物叢の変容による疾患発症機序の解明」について、炎症性大腸炎、原発性硬化性胆管炎、脂肪性肝疾患、高アンモニア血症、パーキンソン

ン病、レビー小体型認知症、多発性硬化症、糖尿病、肥満、動脈硬化、慢性疲労症候群、関節リウマチ、クローン病、皮膚感染症、大腸癌、肝癌、膵癌、胃癌など幅広い疾患に対して、その発症メカニズムにおける微生物叢の寄与を明らかにし、国際的にも誇れる内容の多くの深い知見が得られたことは、非常に高く評価できる。特に、パーキンソン病、クローン病、肝癌、多発性硬化症、IgA腎症、動脈硬化等に対して、腸内細菌叢制御による治療介入に繋がる成果が得られたことは特筆すべきである。また新規の診断技術・医療技術として、腸内細菌叢調節によるがん免疫療法、微生物叢糖鎖プロファイリング技術、ファージセラピー技術開発など卓越した成果が得られ、産業化・社会実装への取り組みが、研究開発期間終了後も継続して精力的に進められている点は高く評価できる。一方で、診断・治療のための臨床応用や創薬開発までに到達できた課題は無く、本研究開発領域の成果が将来的に具体的な有用性に繋がることを期待する。

以上