

評価委員会中間評価結果

事業名（領域名）	次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 (腸内マイクロバイーム制御による次世代創薬技術の開発)
公募研究開発課題名	公募研究開発課題5： 疾患克服に資する腸内細菌を標的とした先端的 MB 制御技術の開発
評価研究開発課題名	1 粒子遺伝子解析に基づいた in vivo 膜小胞産生細菌のハイスループット特定技術の開発と生菌製剤応用基盤の構築
研究開発代表者名	岡本 章玄
所属機関	物質・材料研究機構
役職	グループリーダー

【評価コメント】

本研究では、腸内細菌叢や免疫系を制御する因子の一つ、細菌由来膜小胞(MV)の内部のDNA配列を1粒子レベルで網羅的に解析する技術 Single-Microbial-Vesicle-Genomics (SMVG)を駆使し、内部に保存されるDNAを明らかにすることで、腸内での重要MV産生菌を特定する基盤技術を創出する。さらに、培養可能な株を用いて、内包物質の網羅的同定、腸管免疫系や腸内細菌叢に対する影響を調べることで、「生菌剤候補としてのMV産生菌のカタログ化」へ向けた評価手法の標準化を実施する。

ヒト糞便・血液サンプル中から細菌由来膜小胞の精製手法の確立、健康人便由来精製MVに対し1粒子DNAシーケンシングを用いた解析による特定細菌由来MVに内包されるDNAマーカー遺伝子の特定では中間目標が100%達成されている。ヒト腸内でのMV産生菌を特定することに成功し、糞便由来MV内部の内包物質の詳細を明らかにし、マウスにおいて免疫細胞に顕著な免疫応答を観察するなど、in vivoで機能を発揮しうるMV候補の同定も達成した。生体サンプルには、ファージ等、他のMicrovesicleが多数存在するなか、独自のSMVG技術により、腸内MV産生菌の網羅的解析を可能とし、さらに、MV産生菌のカタログ化を進め、MVプラットフォームが確立しつつあることが評価できる。これらの成果は医療分野の進展に資するとともに社会的ニーズに対応するものである。糞便由来MV内部DNA解析は世界をリードするものである。

一方で、種々の条件（産生細菌種の個体差、細菌の培養条件等）によるバラツキ、MV精製時の大量のファージ粒子やファージ由来DNAを含むこと、MVと判断された粒子において、DNA陽性と判定された粒子の割合が極めて少ないなどの多くの解決すべき問題があり、これらの実験系のデータをもとに細菌叢や機能の検証が可能か慎重な議論が必要と思われる。

疾患との関連については、炎症性腸疾患患者便由来MVを用いて総体的産生量を変化させるMV産生菌の同定に至っておらず、疾患特異的MV産生菌の同定、具体的な機能解析、さらにモデル動物による検証などの成果はない。MV産生菌のカタログ化の規模（数値）や解析手法について具体的に示してほしい。MVがどのようにMB創薬につながるのかが明確でなく、MVそのもので創薬シーズになりうるのか、MVの精製手法や解析結果を臨床応用に結びつけるための実証研究の道のりは長い、国際競争力を意識した戦略を立てて、知財化なども積極的に検討されるとさらに評価される研究課題となるのではないかと意見も寄せられた。

この分野では日本の研究者が切り開いているところもあり、今後、他のグループとの連携を進め、こういった違いが出せるのかを検討し日本の強みを発揮して欲しい。