

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	ヒューマン粘膜エコシステムを標的とした腸内細菌創薬プラットフォーム開発研究
研究開発代表者名	佐々木 伸雄
所属機関	群馬大学
役職	教授

【評価コメント】

本研究課題では、MB 創薬のシーズ細菌を適切に評価する機能評価系の欠失を解消するために、ヒトの正常腸管臓器をシャーレ上で再現できるオルガノイド技術を用いて、嫌気性腸内細菌と共培養可能なヒト腸管環境を *in vitro* で再構築することを目指す。この課題で開発するヒト疑似腸管 *in vitro* 再構築系を利用して、複数の腸内細菌を共培養し、宿主細胞存在下で観察される細菌同士の動態を定量的に解析し、その動態を予測する数理モデルを構築する。また、これらの開発研究の Proof-of-Concept を取得するために、腸内細菌依存的な大腸癌発症メカニズムの解明を目指す。発癌過程に関与する機能性細菌を探索し、その細菌が腸内環境に与える動態を予測することで、新規の MB 創薬標的候補菌を同定する。腸管環境 *in vitro* 再構築系の開発、腸内細菌動態予測数理モデルの構築、大腸癌標的細菌の同定の3つの課題に対して、中間目標の100%を達成している。

ヒト大腸オルガノイド上で培養された複数細菌の経時的連続サンプリングに成功している。宿主・微生物すべての RNA 分子空間マッピングを可能にする STAR 技術の開発に成功している。大腸癌患者由来オルガノイドの樹立に成功した。複数嫌気性菌が安定して長期間培養されており、この点で国際競争力を有している。嫌気性腸内細菌—ヒト大腸オルガノイド灌流共培養装置、数理モデル、大腸癌オルガノイドの技術を基盤に、腸内細菌創薬分野での独自性と応用の可能性が高く、特許出願も予定しており、今後のシナジーが期待される。

一方で、大腸癌標的細菌の同定は、オルガノイド構築がなされているものの課題も多く残っている。今後、腸管上皮と免疫細胞の相互作用観察のため高精細な画像取得が必要であり、他課題との連携が重要になる。オルガノイドと腸内細菌の共培養系は、適用細菌が限られており、社会実装向けの比較データが不足しており、免疫細胞との共培養など *in vivo* に近づく研究を期待するとの意見も寄せられた。