

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(腸内マイクロバイオーーム制御による次世代創薬技術の開発)
研究開発中間進捗／成果概要報告書（公開版）

公開

令和6年10月7日

1. 公募研究開発課題名：MB創薬に関わる技術開発及び基盤構築
2. 研究開発課題名：腸内マイクロバイオーーム制御による次世代創薬技術の開発／課題1：リバーストランスレーショナル創薬に向けた包括的マイクロバイオーーム制御基盤技術開発—マイクロバイオーーム創薬エコシステム構築に向けて—
3. 代表機関名：国立研究開発法人産業技術総合研究所
4. 研究開発代表者名：鎌形 洋一
5. 所属・役職：生命工学領域・招聘研究員
6. 全研究開発期間：令和3年12月3日～令和9年3月31日（予定）

【研究開発概要】

本研究開発課題では、微生物シーズ探索からシーズ機能評価までを一気通貫で実施できる技術群を構築、高度化するとともに、それらをシームレスに連結したマイクロバイオーーム（MB）創薬プラットフォームを構築することを目指す。創薬シーズ探索基盤技術（課題1-1）として①情報解析による責任微生物群候補の推定基盤技術、及び②患者腸内細菌相からの責任微生物群候補の効率的な分離・培養基盤技術を高度化、整備する。また、嫌気性微生物群を迅速かつ網羅的に分離、培養するための基盤技術確立する。創薬シーズ評価基盤技術（課題1-2）として③ヒト腸内環境を模擬した *in vitro* 培養技術開発及び④ヒト型モデル動物基盤の開発を実施する。これら開発した基盤技術の有効性の検証、高度化を行うためシーズ創出課題（課題1-3及び1-4）を設定する。ここではモデル疾患としてがんと炎症性腸疾患を主要な標的疾患とし、それらの疾患での治療において奏功が確認されている患者検体を利用したリバーストランスレーショナル研究を実施する。本課題内で設定するタスクフォース（TF）が研究活動全体を統括することで、本課題で構築予定のプラットフォームの産業化や本格的な創薬を見据えたプロジェクトマネジメント体制、及び他の公募研究開発課題2-5を包含したマネジメント体制を構築する。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

課題1-1においては情報解析による責任微生物群候補の推定基盤技術を開発し、日本人MBデータベースの拡張、消化器がんをはじめとした疾患MBデータベースの構築を行なった。また、メタボローム解析基盤を強化し、嫌気性微生物の代謝物を想定した新たなターゲット測定を可能とした。また、ロングリードシーケンサを利用した新たなMB解析アルゴリズムを開発し、その活用を行なった。また、責任微生物群候補の効率的な分離・培養基盤技術を高度化し、新たな高効率分離培養システムを構築し、それらを活用し腸内微生物分離株ライブラリを構築した。課題1-2ではヒト腸内環境を模擬した *in vitro* 培養技術開発を行い、ハイスループット化等その高度化を進めた。また、ヒト型モデル動物基盤の開発として、日本人腸内細菌叢を定着させたマウスの開発、無菌マーマセットの開発を進めた。本研究課題には多数の研究開発・企業等機関が参画する大型の連携課題であるため、上記の各担当課題の技術開発を個別に進めるだけでなく、代表者及びTFによるマネジメント機能によるスムーズな課題間連携を促進し、リバーストランスレーショナル研究を実施した。これまで、免疫チェックポイント阻害剤（ICB）の有効性に関わるMBを標的とし、課題1-3を基点として課題間で連携、ICB治療奏功を高める微生物群の特定と取得を進めた。ここでは、上記開発技術群を利用し、抗PD-1抗体治療前の胃がん、肺がん等の便検体を利用、治療が奏功する群で有意に増加している微生物群を複数種特定、これら特定の菌種を有望医薬品シーズとして同定すると共に、その分類群を代表する菌株を複数種類分離、取得した。これらの株を用いて *in vitro* およびマウス等を利用した評価を実施した結果、治療効果が期待される嫌気性微生物群が複数種得られた。課題間で連携し、その免疫活性化メカニズム解明をヒトおよび微生物側から評価、その一端を明らかにした。同様に、炎症性腸疾患の治療に有効と考えられる微生物群を課題間で連携して特定しつつあり、それら分類群を代表する微生物株を複数取得している。現在、これらの *in vitro* およびマウス等による評価を進めている。