【課題管理番号：24ae0121040h0004】

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９月 30 日

１．公募研究開発課題名：公募課題２：腸管免疫関連疾患に対する MB 制御技術応用による基盤技術の高度化
２．研究開発課題名：腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発/課題 2: MB デジタルツイン技術を基盤とした腸管免疫関連疾患の制御法の開発
３．代表機関名：公立大学法人大阪
４．研究開発代表者名：植松　智
５．所属・役職：大阪公立大学　大学院医学研究科 ゲノム免疫学・教授
６．全研究開発期間：令和３年１２月６日　～　令和９年３月３１日（予定）

【研究開発概要】
本研究課題では、自然免疫学と微生物学を専門とする代表者の植松智、バイオインフォマティクスを専門とする井元清哉、粘膜免疫学と橋渡し研究を専門とする清野宏、人工知能（AI）技術を専門とする湯上伸弘（富士通）、炎症性腸疾患の創薬を専門とする鵜尾道秀（EA ファーマ株式会社）が参画し、腸管免疫関連疾患に対してショットガンメタゲノム解析と遺伝子パスウェイ解析を実践し、疾患特異的に欠損、及び活性化しているパスウェイとそれらに関連する腸内細菌の同定を行う。そして、MB の正確な臓器機能評価に基づいて、欠損パスウェイを標的とした補充療法及び、疾患の増悪に関与する pathobiont の機能抑制、排除療法の確立を行う。さらに、ショットガンメタゲノム解析によって取得した腸内 MB のゲノムデータと遺伝子パスウェイ解析の結果を学習データとしたメタゲノム診断 AI を構築することによって、世界初の MB デジタルツイン技術としてさらなる高度化を図る。スパコンと AI を駆使した MB の臓器機能の診断法の高度化と、その制御に基づく新規予防・治療法の創出を行う。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】
研究目的に従い、5 つの研究計画を実施した。１）MB-腸相関では、クローン病の患者糞便を収集しメタゲノム解析とパスウェイ解析を実施し、病態に関連すると思われる候補パスウェイを抽出できた。同種骨髄移植後の GVHD の発症に関して、*Enterococcus* 属細菌の腸管の濃縮を見出し、強毒株の *E. faecalis* を単離した。この菌のメタゲノム解析からファージ由来の溶菌酵素を単離し、バイオフィルムを破壊することによってマウス腸内から *E. faecalis* を排除しただけでなく、GVHD の病態も改善した。本内容に関して、特許を申請し、製剤化に向けた開発を行うとともに、論文として報告した (Fujimoto K., et al. *Nature*. 2024)。2)MB-腸-脳相関では、パーキンソン病とアルツハイマー病の患者糞便を収集し解析を行い、メタゲノム解析、パスウェイ解析、モデルマウスの実験が進行している。３）MB-腸-肝相関では、MAFLD 患者、MASH 患者、非肥満の健常者の糞便サンプルの収集が順調に進捗した。４）MB-腸-膵相関では、膵臓から分泌され細菌に結合して感染防御を行う Glycoprotein2 (GP2)に関して、産生誘導機序の解明と標的菌の同定、それらの制御法の開発を行った。新規の標的菌が同定され、それを標的とした治療法の開発を進めている。５）MB デジタルツイン技術の高度化では、ショットガンシークエンスに基づく遺伝子パスウェイ解析データを教師データとしたメタゲノム診断 AI の構築を行っている。拡張された MB デジタルツイン、MB 正常性判定技術、メタゲノム診断 ML については、疾患での検証、パブリックデータ（iHMP の IBD など）に適用した結果を示した。疾患特異的パスウェイ同定技術については、クローン病とパーキンソン病において動物モデルや実験へのフィードバックとして、候補パスウェイ、および異常を期待している部分パスを提示できた。以上の様に、各プロジェクトは当初の研究計画通り順調に進捗した。特に GVHD のプロジェクトでは、標的菌の同定から抗菌剤の開発まで大きな成果を得ることができた。