

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10日

1. 公募研究開発課題名：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：有益細菌探索に基づく合理的に設計された新規MB制御医薬品の創出
3. 代表機関名：学校法人慶應義塾
4. 研究開発代表者名：本田 賢也
5. 所属・役職：慶應義塾大学医学部・教授
6. 全研究開発期間：令和3年12月1日 ～ 令和9年3月31日 (予定)

【研究開発概要】

腸管マイクロバイオーム (MB) は様々な臓器システムに恒常的に影響を与えている。特に、免疫系の「トーン」は、MBによって影響を受けており、自己免疫疾患、炎症性腸疾患 (IBD)、アレルギー、骨髄移植後移植片対宿主病 (GVHD)、ウイルス感染症などに関係する。一方で、便移植に関する知見も蓄積され、少なくともMBは人為的に介入可能であることが示されている。しかしながら、疾患の病態改善、あるいは逆に病態悪化に繋がる「原因」菌種を同定できた例は未だ少なく、便移植を超える治療法を生み出すことは出来ていない。我々は、宿主の表現型において本質的な役割を担う腸内細菌株を特定する独自のスクリーニングシステム (トップダウン型ノトバイオアプローチ) を構築した。本研究開発では、これまでの研究を更に深化させるとともに、新たに確立した代謝物を起点とするボトムアップ型アプローチも組み合わせ、「腸管免疫疾患」「健康長寿」「薬物代謝」という3つの課題に取り組む。それぞれに関わる菌株カクテルから構成される生菌製剤や、MB由来の代謝物を基にした薬剤・治療法を開発する。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

- 1-a 炎症性腸疾患 (IBD)：IBD患者由来 *Klebsiella pneumoniae* に対して抑制能のある有益な菌株を探索し、18菌株を同定した。トランスポゾン変異 *Klebsiella* 株ライブラリーを作成することによって、18菌株による *Klebsiella* 除去の分子メカニズムを明らかにした。更に18菌株は、腸内細菌異常によって生じる腸炎の発症を抑制する作用があることも明らかになった。
- 1-b. 腸管GVHD：骨髄移植後の腸管GVHDは、*Enterococcus faecium* の定着によって増悪する。*Enterococcus* を除去し、腸管GVHDの発症から生体を守る能力がある29菌株カクテルを同定した。
- 1-c. 腸管ウイルス感染症：トリプシンを分解する細菌と責任遺伝子を同定した。トリプシン分解細菌保有していた場合、SARS-CoV2感染時の腸炎の発症が抑制される傾向があることがわかった。
2. 健康長寿：百寿者の便から、胆汁酸・ステロイド・コレステロールを代謝する細菌株を複数同定した。特に、百寿者の便中で高値を示した isoalloLCA 胆汁酸を産生する細菌として、*Odoribacter* に属する細菌種を同定した。また、172名の百寿者および136名の健常高齢者の metagenome データについて、de novo アセンブリを実施し、3,739の非冗長な完全性の高い細菌ゲノム (Metagenome Assembled Genome: MAG) を取得した。このうち、151のMAGがこれまでに報告のない新規な細菌ゲノムであることがわかった。また、認知症関連血漿サンプル合計352検体を解析した結果、胆汁酸と関連が深いFGF-19が有意に変動しており、バイオマーカーとしての可能性を見いだした。
3. 医薬品代謝：パーキンソン病治療薬を分解する細菌を複数同定した。
4. 次世代基盤技術の開発：難培養腸内細菌株分離の自動化のため、AIとロボットを組み合わせたシステムを立ち上げた。また、腸内サンプルのマルチオミクス解析自動化にむけ、メタボローム解析の安定したサンプル調製の実施に向け液面検知可能な自動分注装置の設計を完了した。