

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を制御する菌製剤の臨床応用に向けた非臨床薬理、薬物動態及び毒性学的評価技術の開発
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3：マイクロバイオーーム制御医薬品のための非臨床薬理とADMETに関する評価技術の開発
3. 代表機関名：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
4. 研究開発代表者名：國澤 純
5. 所属・役職：医薬基盤研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター センター長
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】

近年、マイクロバイオーーム(MB)と各種疾患との関係についての理解が深まり、特定の細菌や菌の構成や機能を制御する物質を投与することにより、腸内のMBを制御して疾患治癒を目指すMB医薬品が注目されている。本研究では、MB医薬品の実用化を最終目標に、本事業の他課題との強固な連携のもと、非臨床試験のガイドラインの基本情報となる「薬理、薬物動態、毒性」の評価系を開発、他課題で選定された開発候補品の評価系の妥当性検証と高度化を行うことを目標とする。

薬理に関しては、現在想定されているMB医薬品の多くが「腸内細菌叢への直接的な作用により腸内細菌叢の異常組成を是正し、宿主との適切なバランスを再構築する」ことを主な標的とすることを踏まえ、腸内MBへの影響を指標にした薬理評価系を開発する。薬物動態や毒性については、定着・移動性、抗菌性や病原性、実効分子以外の生理活性物質の産生などを考慮し、評価すべき項目の抽出と測定法の開発を行う。また、MB医薬品が、菌体成分や代謝物などを介して宿主に及ぼす影響を、薬理と毒性の両観点から評価するシステムを開発する。

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

薬理評価系の開発のため、日本人に多く見られ、肥満や2型糖尿病の改善効果が期待できる菌として同定したブラウティア菌(*Blautia wexlerae*)をモデル菌として使用した評価系の構築を行った。動物モデルに加え、ヒトへの外挿が可能なin vitro腸内細菌叢培養モデルの構築において、培養条件の妥当性を確認した。

薬物動態の評価系に関しては、腸管内におけるMB医薬品候補菌の検出方法の開発として、イメージングによりモデル菌のマウス腸管内およびin vitroでの分布を評価する系を確立した。また、MB医薬品候補菌について、定量PCR法およびMALDI-TOF MSによる迅速検出を可能にした。加えて、ヒト腸管由来オルガノイドの培養系を確立し、薬物動態試験への適用可能性を確認した。

毒性や薬物代謝、生理活性物質の評価系として、ゲノム情報を活用し、病原性遺伝子や抗菌性、薬剤代謝に関連する候補遺伝子群を網羅的に検出するための基盤技術を確立すると共に、MB医薬品候補菌の解析のための改良を進めている。さらに、リアルワールドデータを活用し、臨床的に腸内細菌の影響を受ける可能性のある医薬品を抽出した。in vitro腸内細菌叢培養モデルでヒト便検体とモデル菌を共培養し、モデル菌の残存および代謝物の産生を評価する系を確立した。

免疫原性、変異原性などの評価系として、代表的な腸内細菌に対する免疫原性を評価する系を確立し、異なる腸内細菌叢を有するヒトにおける血中および便中の抗体価を測定し、腸内細菌に対する新たな抗体産生が医薬品としての機能に影響を与える可能性が低いことを確認した。

宿主に与える影響の評価系として、菌の腸管への侵入により増加する好中球が産生するミエロペルオキシダーゼなどが、バクテリアルトランスロケーションの評価として妥当であることを確認した。さらに、遺伝子発現レベルおよび機能面の評価を行ったヒト腸管由来オルガノイド単層培養系に菌を作用させ、細胞機能や菌の増殖への影響を解析する系を開発すると共に、併用される可能性のある糖尿病治療薬が菌の増殖に影響を与える可能性を確認した。