

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発

(英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through the Identification and Characterization of the Gut Microbiota

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授 本田 賢也

所属 役職 氏名：(英語) Department of Microbiology and Immunology, Keio University School of Medicine, Professor Kenya Honda, M.D., Ph.D.

実施期間：平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発

開発課題名：(英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through the Identification and Characterization of the Gut Microbiot

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

#### (1) Treg 誘導性 17 菌株ヒトクロストリジウムの研究

1-1) Treg 誘導性 17 菌株の characterization : 大島グループによって 17 菌株全株について完全長のゲノム解読を行った。

1-2) Treg 細胞を誘導する細菌由来責任分子の同定 : 17 菌株は二次胆汁酸を多く産生し、本田グループの研究によって、それらが Treg 細胞誘導に関与している可能性が示唆された。

1-1) Honda, Morita and Ohshima groups identified 17 human associated regulatory T (Treg) cell-inducing bacteria. Ohshima group sequenced the genomes of 17 strains and obtained complete genome sequences of the 17 strains.

1-2) Based on sequences of the genome and metabolomics analysis, Honda group found that some of them were high producers for secondary bile acids. These results led the possibility that secondary bile acids might contribute to the induction of Treg cells.

#### (2) Th17 細胞誘導性ヒト腸内細菌の研究

2-1) セグメント細菌による Th17 誘導の分子メカニズムの解明 : マウスセグメント細菌あるいはラットセグメント細菌を比較検討することで、Th17 細胞誘導には上皮への接着が必要不可欠であることが分かってきた。セグメント細菌と上皮との相互作用の影響を詳細に検討し、アクチンの再構成が重要である事がわかった。

2-2) Th17 誘導性ヒト腸内細菌株の characterization : 本田グループと森田グループは共同で、ヒト腸内細菌から Th17 細胞を誘導する能力のある 20 菌株を単離した。大島グループが、20 菌株のゲノム解読を行った。

2-1) We identified segmented filamentous bacteria (SFB) were strong inducers for intestinal Th17 cells. SFB indigenous to mice (M-SFB) and rats (R-SFB) are genetically distinct host-specific members of the gut microbiota. Upon monocolonization of germ-free mice or rats, M-SFB and R-SFB showed host-specific adhesion to epithelial cells of the small intestine, accompanied by host-specific induction of Th17 cells. Therefore, it was likely that epithelial adhesion was the key events for SFB-mediated TH17 induction. We further examined the mechanisms and found that SFB-mediated adhesion induced actin cytoskeleton re-organization in epithelial cells, which led to induction of inflammatory molecules in epithelial cells and contributed to induction of TH17 cells.

2-2) Honda and Morita groups succeeded in isolation of 20 human-derived bacterial strains capable of inducing interleukin 17-producing CD4 T cells (Th17 cells). Ohshima group sequenced the genomes of the 20 strains.

(3) TH17 細胞・Treg 細胞以外の消化管にユニークな免疫細胞を同定、及びそれら細胞に影響を与える腸内細菌の同定・単離

3-1) Th1 細胞誘導菌に関する研究: 唾液中の菌には、消化管において Th1 細胞を強く誘導する作用がある菌種が存在する。本田・森田グループは、クローン病患者唾液サンプルから、Th1 細胞誘導細菌種として *Klebsiella pneumoniae* を同定した。大島グループが、そのゲノム解読を行った。さらに、*K. pneumoniae* 菌が、実際の炎症性腸疾患と関連がないかを検討するため、メタゲノムデータベースを解析し、炎症性腸疾患と有意に関連性がある事が明らかになった。

3-2) インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 産生 CD8 陽性 T 細胞誘導菌に関する研究

IFN- $\gamma$  産生 CD8 陽性 T 細胞誘導菌の同定: マウス腸管に IFN- $\gamma$  産生 CD8 陽性 T 細胞が非常に多く存在し、且つそれらが、無菌マウスで激減することを見出した。本田グループは、ヒト腸管に常在する IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T 細胞誘導細菌を同定分離するため、計 6 人の健常ボランティア (A~F) から得た便サンプルを別々の無菌マウスに投与し、その CD8<sup>+</sup> T 細胞誘導能を解析した。その結果、ドナー B 便を投与したマウス大腸で IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T 細胞が特に強く誘導される事がわかった。さらに大島グループによる菌叢のシーケンス解析と本田グループによるノトバイオートマウス作製によって、B 便投与マウスから IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T 細胞を強力に誘導できる 21 菌株を分離培養した。

3-1) TH1 cell inducing bacteria: Honda and Morita groups searched for T cell stimulatory bacterial species colonizing in the human oral cavity. For this purpose, saliva samples were obtained from patients with CD, and inoculated into germ-free (GF) mice. A saliva sample from one CD patient induced a marked accumulation of TH1 cells in the colonic lamina propria of the inoculated mice. To isolate Th1 cell-inducing bacterial strains, we cultured cecal contents from the mice inoculated with the CD patient saliva and succeeded in identification of *Klebsiella pneumoniae* strain that turned out to be the major driver for the Th1 cell induction by the gnotobiotic mouse experiments.

To examine whether the colonization with *K. pneumoniae* correlated with inflammatory bowel diseases (IBD), we mined the gut microbiome metagenomics databases. We found that intestinal colonization with *K. pneumoniae* was significantly associated with the development of IBD.

3-2) IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T cell-inducing bacteria: Honda group first identified that IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T cells are more abundantly present in the intestinal lamina propria than in other organs in specific pathogen free (SPF) mice. The intestinal lamina propria of germ-free (GF) mice was deficient in such T cells as compared to SPF mice, and transfer of fecal matter from SPF mice into GF mice was sufficient to induce IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T cells, suggesting commensal bacteria-mediated of IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T cells. From a translational perspective, we searched for human-associated bacteria that can induce IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T cells by the gnotobiotic technique. We obtained stool samples from six Japanese healthy volunteers. The stool samples were orally inoculated into GF mice housed in separate gnotobiotic isolators. After 3 weeks, we examined IFN- $\gamma$  cells among colonic CD8 T cells. We found that sample B was the highest inducer for IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T population. From the group of sample B treated mice, we isolated and selected 21 strains had strong and sufficient ability to induce IFN- $\gamma$  CD8<sup>+</sup> T cells in the colon when inoculated into GF mice.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 14 件)

1. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. **PLoS One** (2017) doi:10.1371/journal.pone.0174099
2. Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, Yodoi K, Matsumoto T, Emoto T, Mizoguchi T, Hayashi T, Kitano N, Sasaki N, Atarashi K, Honda K, Hirata KI. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. **J Lipid Res.** (2017) 58:519-528
3. Thaiss CA, Levy M, Korem T, Dohnalová L, Shapiro H, Jaitin DA, David E, Winter DR, Gury-BenAri M, Tatrovsky E, Tuganbaev T, Federici S, Zmora N, Zeevi D, Dori-Bachash M, Pevsner-Fischer M, Kartvelishvily E, Brandis A, Harmelin A, Shibolet O, Halpern Z, Honda K, Amit I, Segal E, Elinav E. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. **Cell** (2016) 167(6):1495-1510
4. Takikita S, Muro R, Takai T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Oda H, Kitajima M, Oshima K, Hattori M, Endo TA, Toyoda T, Weis J, Shinkai Y, Suzuki H. A Histone Methyltransferase ESET Is Critical for T Cell Development. **J. Immunol.** (2016) 197:2269-2279.
5. Jones L, Ho WQ, Ying S, Ramakrishna L, Srinivasan KG, Yurieva M, Ng WP, Subramaniam S, Hamadee NH, Joseph S, Dolpady J, Atarashi K, Honda K, Zolezzi F, Poidinger M, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. A subpopulation of high IL-21-producing CD4(+) T cells in Peyer's Patches is induced by the microbiota and regulates germinal centers. **Sci Rep.** (2016) 6:30784.
6. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, Ikegawa S, Yamamoto K, Toya T, Doki N, Koizumi K, Honda K, Ohashi K. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. **Blood** (2016) 128(16):2083-2088.
7. Honda K\*, Littman DR\*. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. **Nature** (2016) 535:75-84.

8. Tsuruya A, Kuwahara A, Saito Y, Yamaguchi H, Tsubo T, Suga S, Inai M, Aoki Y, Takahashi S, Tsutsumi E, Suwa Y, Morita H, Kinoshita K, Totsuka Y, Suda W, Oshima K, Hattori M, Mizukami T, Yokoyama A, Shimoyama T, Nakayama T. Ecophysiological consequences of alcoholism on human gut microbiota: implications for ethanol-related pathogenesis of colon cancer. **Sci. Rep.** (2016) 6:27923.
9. Ochi T, Feng Y, Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Kuffa P, Atarashi K, Honda K, Teitelbaum DH, Kamada N. Diet-dependent, microbiota-independent regulation of IL-10-producing lamina propria macrophages in the small intestine. **Sci Rep.** (2016) 6:27634.
10. Bucci V, Tzen B, Li N, Simmons M, Tanoue T, Bogart E, Deng L, Yeliseyev V, Delaney ML, Liu Q, Olle B, Stein RR, Honda K, Bry L, Gerber GK. MDSINE: Microbial Dynamical Systems Inference Engine for microbiome time-series analyses. **Genome Biol.** (2016) 17:121.
11. Saito T, Nishikawa H, Wada H, Nagano Y, Sugiyama D, Atarashi K, Maeda Y, Hamaguchi M, Ohkura N, Sato E, Nagase H, Nishimura J, Yamamoto H, Takiguchi S, Tanoue T, Suda W, Morita H, Hattori M, Honda K, Mori M, Doki Y, Sakaguchi S. Two FOXP3(+)/CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. **Nat Med.** (2016) 22:679-84.
12. Tanoue T, Atarashi K, Honda K\*. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. **Nat Rev Immunol.** (2016) 16:295-309. \*corresponding author
13. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, Honda K, Gause WC, Blaser MJ, Bonneau RA, Lim YA, Loke P, Cadwell K. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. **Science** (2016) 352:608-12.
14. Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H, Hattori M. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. **DNA Res.** (2016) 23:125-133.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「Regulation of T Cells by the Gut Microbiota」、口頭、Kenya Honda, Gordon Research Conference (GRC) in Immunochemistry and Immunobiology, (Lucca (Barga), Italy, Jun. 22, 2016) 国外.
2. 「T cell stimulatory bacteria colonizing in the human oral cavity」、口頭、Kenya Honda, Cold Spring Harbor ASIA: Frontiers of Immunology in Health & Disease, 2016/10/3、国内.

3. 「Gut microbiota in immune activation」、口頭、Kenya Honda、4th Annual meeting of the International Cytokine and Interferon Society、2016/10/17、国外.
4. 「Regulation of the immune system by the gut microbiota」、口頭、Kenya Honda、Cold Spring Harbor Asia Conferences、Alberta- AMED Workshop for Medical Innovation、2017/2/25、国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 免疫学会主催「免疫ふしぎ未来 2016」パネル展示、新 幸二、2016/8/7、国内.
2. 「腸内細菌と疾患」、本田賢也、『幸齢化を支える医学』（一般財団法人交詢社主催）、2016/9/7、国内.
3. 2017年シリーズ「新しい日本のがん対策－予防・根治・共生に向けて」：第6回 がんと腸内細菌、本田 賢也、ラジオ NIKKEI 第1 杏林シンポジア、2017/3/6、国内.

(4) 特許出願

公開希望特許：無し。

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ  
「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発  
(英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through the Identification and Characterization of the Gut Microbiota

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授 本田 賢也  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Microbiology and Immunology  
Keio University School of Medicine  
Professor Kenya Honda, M.D., Ph.D.

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発  
開発課題名： (英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through the Identification and Characterization of the Gut Microbiota

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所  
所属 役職 氏名： 消化管恒常性研究チーム・チームリーダー 本田 賢也  
(英語) Riken IMS・Laboratory for gut homeostasis  
Team leader・Kenya Honda

## II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 本田 賢也 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 14 件）

1. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. **PLoS One** (2017)  
doi:10.1371/journal.pone.0174099
2. Kasahara K, Tanoue T, Yamashita T, Yodoi K, Matsumoto T, Emoto T, Mizoguchi T, Hayashi T, Kitano N, Sasaki N, Atarashi K, Honda K, Hirata KI. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. **J Lipid Res.** (2017) 58:519-528
3. Jones L, Ho WQ, Ying S, Ramakrishna L, Srinivasan KG, Yurieva M, Ng WP, Subramaniam S, Hamadee NH, Joseph S, Dolpady J, Atarashi K, Honda K, Zolezzi F, Poidinger M, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. A subpopulation of high IL-21-producing CD4(+) T cells in Peyer's Patches is induced by the microbiota and regulates germinal centers. **Sci Rep.** (2016) 6:30784.
4. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, Ikegawa S, Yamamoto K, Toya T, Doki N, Koizumi K, Honda K, Ohashi K. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. **Blood** (2016) 128(16):2083-2088.
5. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. **Nature** (2016) 535:75-84.



6. Ochi T, Feng Y, Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Kuffa P, Atarashi K, Honda K, Teitelbaum DH, Kamada N. Diet-dependent, microbiota-independent regulation of IL-10-producing lamina propria macrophages in the small intestine. **Sci Rep.** (2016) 6:27634.
7. Bucci V, Tzen B, Li N, Simmons M, Tanoue T, Bogart E, Deng L, Yeliseyev V, Delaney ML, Liu Q, Olle B, Stein RR, Honda K, Bry L, Gerber GK. MDSINE: Microbial Dynamical Systems Inference Engine for microbiome time-series analyses. **Genome Biol.** (2016) 17:121.
8. Saito T, Nishikawa H, Wada H, Nagano Y, Sugiyama D, Atarashi K, Maeda Y, Hamaguchi M, Ohkura N, Sato E, Nagase H, Nishimura J, Yamamoto H, Takiguchi S, Tanoue T, Suda W, Morita H, Hattori M, Honda K, Mori M, Doki Y, Sakaguchi S. Two FOXP3(+)CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. **Nat Med.** (2016) 22:679-84.
9. Tanoue T, Atarashi K, Honda K\*. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. **Nat Rev Immunol.** (2016) 16:295-309.
10. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, Honda K, Gause WC, Blaser MJ, Bonneau RA, Lim YA, Loke P, Cadwell K. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. **Science** (2016) 352:608-12.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「Regulation of T Cells by the Gut Microbiota」、口頭、Kenya Honda, Gordon Research Conference (GRC) in Immunochemistry and Immunobiology, (Lucca (Barga), Italy, Jun. 22, 2016) 国外.
2. 「T cell stimulatory bacteria colonizing in the human oral cavity」、口頭、Kenya Honda, Cold Spring Harbor ASIA: Frontiers of Immunology in Health & Disease、2016/10/3、国内.
3. 「Gut microbiota in immune activation」、口頭、Kenya Honda, 4th Annual meeting of the International Cytokine and Interferon Society、2016/10/17、国外.
4. 「Regulation of the immune system by the gut microbiota」、口頭、Kenya Honda, Cold Spring Harbor Asia Conferences、Alberta- AMED Workshop for Medical Innovation、2017/2/25、国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 免疫学会主催「免疫ふしぎ未来 2016」パネル展示、新 幸二、2016/8/7、国内.
2. 「腸内細菌と疾患」、本田賢也、『幸齢化を支える医学』(一般財団法人交詢社主催)、2016/9/7、国内.
3. 2017年シリーズ「新しい日本のがん対策—予防・根治・共生に向けて」: 第6回 がんと腸内細菌、本田 賢也、ラジオ NIKKEI 第1 杏林シンポジア、2017/3/6、国内.

(4) 特許出願

公開希望特許：無し。

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ  
「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療  
実現のための技術創出」研究領域  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発  
(英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through the  
Identification and Characterization of the Gut Microbiota

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授 本田 賢也  
所属 役職 氏名：(英語) Department of Microbiology and Immunology  
Keio University School of Medicine  
Professor Kenya Honda, M.D., Ph.D.

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) ゲノム解析による腸内常在細菌特性理解と難治性疾患新規治療法の開発  
開発課題名：(英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through Microbiota  
genome analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科  
メディカル情報生命専攻 特任准教授 大島健志朗  
所属 役職 氏名：(英語) Department of Computational Biology and Medical Sciences  
Graduate School of Frontier Sciences, University of Tokyo  
Project Associate Professor Kenshiro Oshima, Ph.D.

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 本田 賢也 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 9件）

1. Takayasu L, Suda W, Takanashi K, Iioka E, Kurokawa R, Shindo C, Hattori Y, Yamashita N, Nishijima S, Oshima K, Hattori M. Circadian oscillations of microbial and functional composition in the human salivary microbiome. **DNA Res.** (2017) in press.
2. Chiou TY, Suda W, Oshima K, Hattori M, Takahashi T. Changes in the bacterial community in the fermentation process of kôso, a Japanese sugar-vegetable fermented beverage. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** (2017) 81:403-410.
3. Takikita S, Muro R, Takai T, Otsubo T, Kawamura YI, Dohi T, Oda H, Kitajima M, Oshima K, Hattori M, Endo TA, Toyoda T, Weis J, Shinkai Y, Suzuki H. A Histone Methyltransferase ESET Is Critical for T Cell Development. **J. Immune.** (2016) 197:2269-2279.
4. Tsuruya A, Kuwahara A, Saito Y, Yamaguchi H, Tsubo T, Suga S, Inai M, Aoki Y, Takahashi S, Tsutsumi E, Suwa Y, Morita H, Kinoshita K, Totsuka Y, Suda W, Oshima K, Hattori M, Mizukami T, Yokoyama A, Shimoyama T, Nakayama T. Ecophysiological consequences of alcoholism on human gut microbiota: implications for ethanol-related pathogenesis of colon cancer. **Sci. Rep.** (2016) 6:27923.
5. Morita H, Toh H, Oshima K, Nakano A, Hano C, Yoshida S, Bolormaa T, Burenjargal S, Nguyen CT, Tashiro K, Arakawa K, Miyamoto T. Draft Genome Sequence of *Leuconostoc mesenteroides* 213M0, Isolated from Traditional Fermented Mare Milk Airag in Bulgan Aimag, Mongolia. **Genome Announce.** (2016) 4:e00178-16.
6. Morita H, Toh H, Oshima K, Nakano A, Hano C, Yoshida S, Nguyen TT, Wulijideligen, Tashiro K, Arakawa K, Miyamoto T. Draft Genome Sequence of *Leuconostoc mesenteroides* 406 Isolated from the Traditional Fermented Mare Milk Airag in Tuv Aimag, Mongolia. **Genome Announce.** (2016) 4:e00166-16.
7. Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H, Hattori M. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. **DNA Res.** (2016) 23:125-133
8. Takagi M, Nakano A, Toh H, Oshima K, Arakawa K, Nakajima F, Tashiro K, Kikusui T, Yanagida F, Morita H. Draft Genome Sequence of *Streptococcus orisasini* SH06, Isolated from a Healthy Thoroughbred Gastrointestinal Tract. **Genome Announce.** (2016) 4:e01566-15.
9. Chiou TY, Oshima K, Suda W, Hattori M, Takahashi T. Draft Genome Sequence of *Lactobacillus farciminis* NBRC 111452, Isolated from Kôso, a Japanese Sugar-Vegetable Fermented Beverage. **Genome Announce.** (2016) 4:e01514-15.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
無し
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
無し
- (4) 特許出願  
公開希望特許：無し。

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ  
「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療  
実現のための技術創出」研究領域  
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発  
(英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through the  
Identification and Characterization of the Gut Microbiota

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 教授 本田 賢也  
所属 役職 氏名：(英語) Department of Microbiology and Immunology  
Keio University School of Medicine  
Professor Kenya Honda, M.D., Ph.D.

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 細菌培養による腸内常在細菌特性理解と難治性疾患新規治療法の開発  
開発課題名：(英語) Discovering Therapies for Intractable Diseases through  
Bacterial Culture from the Gut Microbiota

研究開発分担者 (日本語) 大学院環境生命科学研究科 教授 森田 英利  
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Environmental and Life Science  
Professor Hidetoshi Morita

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室 本田 賢也 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 12 件)

1. Yamazaki Y, Kawarai S, Morita H, Kikusui T, Iriki A, Immediate recovery from severe chronic diarrhoea caused by *Clostridium difficile* infection via faecal microbiota transplantation (FMT) in a captive common marmoset, **BMC Vet. Res.**, in press.
2. Iwasawa K, Suda W, Tsunoda T, Oikawa-Kawamoto M, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Morita H, Sogo T, Hattori M, Characterisation of the faecal microbiota in Japanese patients with paediatric-onset primary sclerosing cholangitis, **Gut**. 2016 Sep 26. pii: gutjnl-2016-312533. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312533.
3. Tsuruya A, Kuwahara A, Saito Y, Yamaguchi H, Tsubo T, Suga S, Inai M, Aoki Y, Takahashi S, Tsutsumi E, Suwa Y, Morita H, Kinoshita K, Totsuka Y, Suda W, Oshima K, Hattori M, Mizukami T, Yokoyama A, Shimoyama T, Nakayama T. Ecophysiological consequences of alcoholism on human gut microbiota: implications for ethanol-related pathogenesis of colon cancer. **Sci. Rep.**, 6:27923, 2016.
4. Morita H, Toh H, Oshima K, Nakano A, Hano C, Yoshida S, Bolormaa T, Burenjargal S, Nguyen CT, Tashiro K, Arakawa K, Miyamoto T. Draft Genome Sequence of *Leuconostoc mesenteroides* 213M0, Isolated from Traditional Fermented Mare Milk Airag in Bulgan Aimag, Mongolia. **Genome Announce**. (2016) 4:e00178-16.
5. Morita H, Toh H, Oshima K, Nakano A, Hano C, Yoshida S, Nguyen TT, Wulijideligen, Tashiro K, Arakawa K, Miyamoto T. Draft Genome Sequence of *Leuconostoc mesenteroides* 406 Isolated from the Traditional Fermented Mare Milk Airag in Tuv Aimag, Mongolia. **Genome Announce**. (2016) 4:e00166-16.
6. Fujii Y, Toh H, Matsubara T, Tomida S, Nguyen CT, Mimura I, Nakamura S, Morita H, Draft Genome Sequence of Probiotic *Lactobacillus acidophilus* Strain L-55 Isolated from a Healthy Human Gut, **Genome Announc**. 2016 Dec 8;4(6). pii: e01357-16. doi: 10.1128/genomeA.01357-16.
7. Nishijima S, Suda W, Oshima K, Kim SW, Hirose Y, Morita H, Hattori M. The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. **DNA Res.**, 23: 125-133, 2016.
8. Takagi M, Nakano A, Toh H, Oshima K, Arakawa K, Nakajima F, Tashiro K, Kikusui T, Yanagida F, Morita H. Draft Genome Sequence of *Streptococcus orisasini* SH06, Isolated from a Healthy Thoroughbred Gastrointestinal Tract. **Genome Announce**. (2016) 4:e01566-15.
9. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, Mimura I, Morita H, Sugiyama D, Nishikawa H, Hattori M, Hino Y, Ikegawa S, Yamamoto K, Toya T, Doki N, Koizumi K, Honda K, Ohashi K, Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut, **Blood** 2016. pii: blood-2016-05-717652; doi:10.1182/blood-2016-05-717652.
10. Saito T, Nishikawa H, Wada H, Nagano Y, Sugiyama D, Atarashi K, Maeda Y, Hamaguchi M, Ohkura N, Sato E, Nagase H, Nishimura J, Yamamoto H, Takiguchi S, Tanoue T, Suda W, Morita H, Hattori M, Honda K, Mori M, Doki Y, Sakaguchi S, Two FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cell

subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers, **Nat. Med.**, 22: 679-684, 2016.

11. Toh H, Nakano A, Nguyen CTK, Mimura I, Arakawa K, Tashiro K, Kikusui T, Morita H, Draft genome sequence of a coccoid *Lactobacillus equigenerosi* NRIC 0697<sup>T</sup> isolated from a healthy thoroughbred gastrointestinal tract, **Genome Announc**, 2016, pii: e01679-15. doi: 10.1128/genomeA.01679-15.
12. Kamo T, Akazawa H, Suda W, Saga-Kamo A, Shimizu Y, Yagi H, Liu Q, Nomura S, Naito AT, Takeda N, Harada M, Toko H, Kumagai H, Ikeda Y, Takimoto E, Suzuki JI, Honda K, Morita H, Hattori M, Komuro I., Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure, **PLoS One**, 12: e0174099, 2017.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
無し

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
無し

(4) 特許出願  
公開希望特許：無し