

ATTAATL A AAGA C CTAAC T CTCAGACC  
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT  
CTCGCC AATTAATA  
TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC  
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC  
TGA C CTAAC T CTCAGACC

戦略プロポーザル

# 「微生物叢(マイクロバイオーム)研究の 統合的推進 ~生命、健康・医療の新展開~」

STRATEGIC PROPOSAL

Intergrated Promotion of Human Microbiome Study: 00001

New Developrent in Life Science and Health care 000110

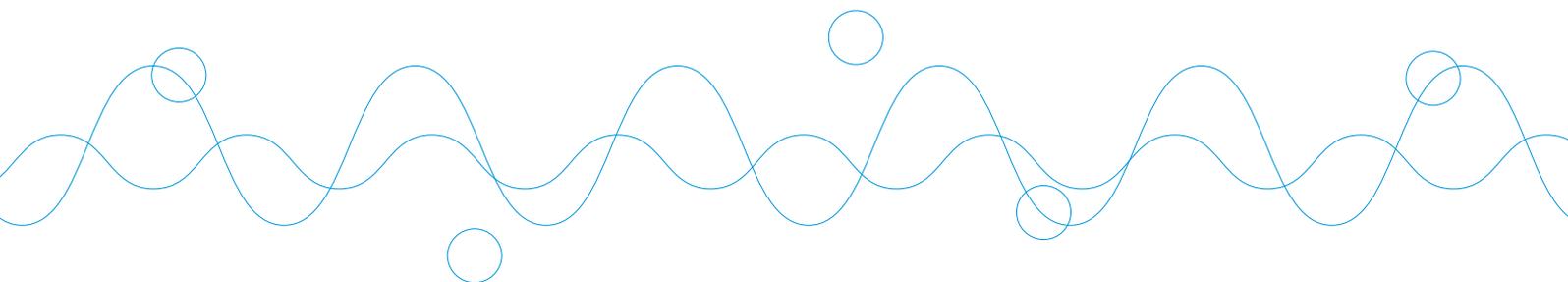
0101 11

0101 000111 0101 00001

001101 0001 0000110

0101 11

00110 11111100 00010101 011



## エグゼクティブサマリー

本戦略プロポーザルは、ヒトの上皮（口耳鼻腔、消化管、皮膚、呼吸器、生殖器など）に存在する微生物叢（細菌、真菌、ウイルスなどの集団）に着目し、わが国が世界トップレベルの強みを有する研究・技術群を以って、生命・疾患の理解を深化させ、新たなコンセプトに基づく健康・医療技術を世界に先駆けて創出するための諸方策を提言するものである。

＜社会動向と健康・医療技術への期待＞…「2. 研究開発を実施する意義」、「付録1」参照

急速に少子高齢化が進行するわが国では、医療・介護ニーズの増大、そして医療技術の高度化などによって医療費・介護費が年々高騰の一途を辿っている。未充足の医療ニーズは多く、また新薬開発の成功率の向上が製薬産業における大きな課題となっており、新たな創薬コンセプトへの期待が高まっている。費用対効果の高い治療技術（医薬品など）、十分なエビデンスに基づく予防技術（食事、運動など）、それらを最も効果の高い人々へ提供するための診断技術（健康状態の評価、疾患診断など）の確立などが、これからの健康・医療技術開発に求められる方向性であると考えられる。そのために推進すべきテーマは多岐にわたるが、わが国においてトップダウンで実施する意義が特に大きいテーマとして、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）における俯瞰調査などを通じ、ヒトを宿主とする微生物叢（※）の重要性が強く認識された。

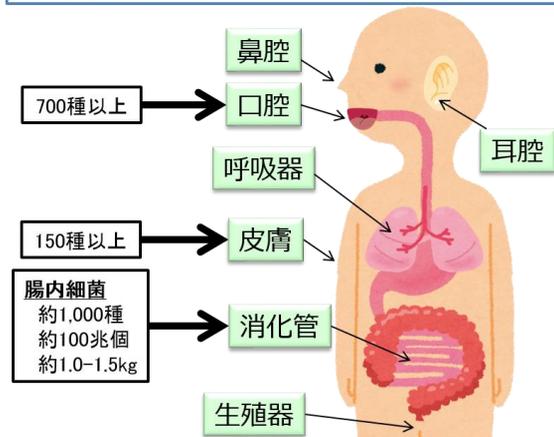
### （※）“微生物叢”とは

微生物叢とは、地球上の様々な場所（動植物、土壌、海洋中、大気中、生活空間など）に存在する、膨大な種類・量の微生物（細菌、真菌、ウイルスなど）の集団を指す。ヒトにおいては、全身の上皮（口耳鼻腔、呼吸器、消化管、皮膚、生殖器など）に微生物叢が存在している。例えば、ヒト腸内細菌は、約1,000種類、約100兆個（ヒト細胞は37.2兆個）、約1～1.5kg、約50万遺伝子（ヒト遺伝子は2万個）と言われ、栄養供給（エネルギー（酪酸など）、ビタミン）、免疫系や代謝系の調節など、体内で様々な役割を担い、共生関係にあることが次々と示唆されている。

### ヒト微生物叢とは



- ✓ 微生物 = 細菌、真菌、ウイルスなど
- ✓ 微生物叢(マイクロバイオーーム) = 微生物集団の全体



＜微生物叢と関連する研究動向＞…「2. 研究開発を実施する意義」、「付録2」、「付録3」参照

微生物叢を対象とした研究は1960年代に国内外で活発に推進され、わが国の光岡知足博士は、難培養微生物の培養技術やその系統分類（善玉菌、悪玉菌など）において世界で大きく注目される業績を挙げた。しかし、当時の技術では微生物叢の全体像の解明は難しく、その後の研究の進展は緩やかなものとなった。そのような状況を大きく変えたのが、2005年の次世代シーケンサーの登場、それに伴うメタゲノム解析技術（微生物叢の構成

割合や遺伝子情報を解析)の発展と普及である。2008年、欧米で微生物叢に関する大型プロジェクトが開始され、微生物叢研究の実施において必須な基盤情報の整備(微生物ゲノム配列情報、欧米人の健常者データなど)が進み、様々な疾患とヒト微生物叢の状態との相関関係が見い出された。2013年、健常人の糞便を患者に移植する便移植治療の有効性が実証され、腸内細菌叢に着目した治療法開発が現実味を帯びた。近年は、同治療法の有効性を担う微生物集団の同定も進められ、更には個々の機能性分子の同定に至る方向性も見受けられ、ヒト微生物叢を将来的な創薬シーズ源として期待する動きが産業界においても広がりつつある。

<わが国の技術的優位性>…「2. 研究開発を実施する意義」、「付録4」参照

これからは微生物叢と宿主(ヒト)の相関関係の解明から更に一步踏み込んで、詳細なメカニズムの理解を進め、微生物叢の制御、或いは宿主(ヒト)に作用する機能性分子やその受容体などに着目した予防、治療技術の開発を加速させる段階にあると考えられる。そのために必要な技術、研究分野には、わが国が世界トップレベルの強みを有するものが多く含まれる。例えば、難培養微生物培養技術やノトバイオート技術(無菌化した動物に特定の微生物を移植する技術)などは、わが国に膨大なノウハウや熟練した技術が蓄積している。メタボローム解析技術(代謝産物を網羅的に解析する技術)は、わが国に優れた解析技術/システム(とくに脂質解析系)が存在する。小腸からのサンプリングは欧米では技術的な困難さにより実施されていないが、わが国には小腸内視鏡検査に熟練した臨床医が多く存在し、サンプリングが可能である。また、微生物叢の関連する生命現象や疾患発症メカニズムの理解において必須と考えられる免疫、イメージング、エピゲノムなどの生命科学研究は世界トップレベルにある。

<重要と考えられる研究開発課題>…「1. 研究開発の内容」、「3. 具体的な研究開発課題」参照

わが国の強みを最大限に生かし、微生物叢-宿主相互作用の理解を深化し、健康・医療技術を世界に先駆けて創出するために必要と考えられる研究開発課題は次の通りである。

(1) **【基盤技術】微生物叢の操作・培養・解析技術開発**

難培養微生物の培養技術、微生物叢機能の *in vivo* 解析技術(ノトバイオートなど)、サンプリング技術(小腸内視鏡など)、メタゲノム/メタトランスクリプトーム解析技術、メタボローム解析技術

(2) **【基盤情報】関連情報の収集・解析**

日本人の健常者データの収集・解析、疫学研究

(3) **【理解】生命・健康・疾患科学研究**

生命科学/健康・疾患科学(研究分野:免疫、栄養、代謝、宿主ゲノム/エピゲノム、イメージングなど/研究対象:健康状態(栄養など)、精神・神経疾患、自己免疫疾患、生活習慣病、がん、感染症など)、データ科学(データベースの構築と統合解析)

(4) **【制御】健康・医療技術の開発**

診断技術(健康状態の評価、疾患診断)、治療技術(微生物カクテル、医薬品など)、予防技術(食事、運動など)

<推進方法>…「1. 研究開発の内容」、「4. 研究開発の推進方法および時間軸」参照

先述の研究開発課題の推進による成果創出を最大化するためには、技術や情報の集約・拠点化、そして社会実装に向けた環境整備などの取り組みが求められる。例えば難培養微生物培養技術やノトバイオート技術、メタゲノム解析技術、メタボローム解析技術などは、集約・拠点化によって効果的・効率的な支援と技術・ノウハウの更なる高度化が期待される。疾患研究の比較対照群として必要な健常者データは、集中的に収集・解析することで、データの質が向上し、幅広い活用が期待される。微生物叢は極めて複雑な様相を呈しており、その全容解明にはデータ科学のアプローチ（データの統合解析、システムバイオロジーなど）の重要性は高く、関連する研究活動を通じて得られた膨大なデータ群について、統合的に解析可能な形式で蓄積するデータベース拠点が必要である。これら拠点は、既にノウハウ・技術・設備を有する組織／研究室を活用し整備することが望ましい。

これら全ての状況を把握し、わが国における微生物叢研究を戦略的に推進するヘッドオフィスの設立も期待される。ヘッドオフィスでは国内外の微生物叢研究の動向把握に加え、研究プロトコル統一（サンプリング、保存、前処理、解析）や個人情報保護への対応、レギュラトリーサイエンス（有効性と安全性の評価科学）の推進などの研究環境整備、有望な研究シーズに対する知財面の助言、企業（製薬、食品など）への橋渡しの加速などを推進する。

<時間軸>…「1. 研究開発の内容」、「4. 研究開発の推進方法および時間軸」参照

まず、ヒト微生物叢研究に対する国の研究開発投資を早急に開始し、並行して、それら研究の推進にあたって必須な技術について、既存の組織／研究室を活用しつつ集約・拠点化に向けた整備を進める。日本人の健常者データについて、収集すべき規模や項目について議論を開始し、迅速に収集・解析体制を整備した上で集中的に推進し、健康・医療技術創出に向けた情報基盤とする。これら取り組みを通じて見い出された医療技術シーズ候補については、医療技術としての妥当性を十分に検証した上で臨床試験（治験）を実施し社会実装を進める。予防技術（食事、運動など）シーズについては、科学的エビデンスを十分に構築した上で、国内外のルールに則って製品化を進める。現時点で本分野の研究者数は限定的であるが、研究開発投資によって周辺分野の研究者の参入が期待される。ヒト微生物叢は様々な生命現象、疾患と関係するため、研究者層は今後急速に拡大すると考えられ、将来的には更なる大規模な研究開発投資が期待される。また、わが国の既存の研究の枠組み（がん、再生医療など）をつなぎ、大きなブレイクスルーを生み出していくことが期待される新たな枠組みとして「複雑系生命／健康／疾患科学」が期待され、ヒト微生物叢研究はその一翼を担う重要なテーマであると考えられる。

<波及効果>…「2. 研究開発を実施する意義」参照

本戦略プロポーザルの推進は、社会ニーズの充足、そして学術的に大きな意義をもつ。安全性、有効性、経済性の観点から、医療技術の人々へ提供する際の、対象者のサブグループ化が今後ますます進展すると考えられるが、微生物叢の差異に着目することでより精緻なサブグループ化が実現しうる。また、微生物叢の変化は疾患の発症、重症化に先立って起こると考えられ、発症予防、重症化予防技術の創出へとつながる。その結果、医療費・

介護費の最適化にも貢献しうる。また、十分な治療法が存在しなかった病態について、ヒト微生物叢が突破口となる可能性も考えられ、製薬産業の活性化に貢献しうる。エビデンスに基づく食品の開発、および消費者への適切な情報発信などによって、食品産業の活性化も期待される。本戦略プロポーザルの推進を通じて構築される微生物叢の研究基盤は、ヒト以外の微生物叢（植物、家畜、ペット、土壌、大気、海洋、生活空間など）の研究においても活用可能であり、将来的には食料生産技術をはじめ様々な領域が微生物叢研究を通じて大きく進展するものと考えられる。

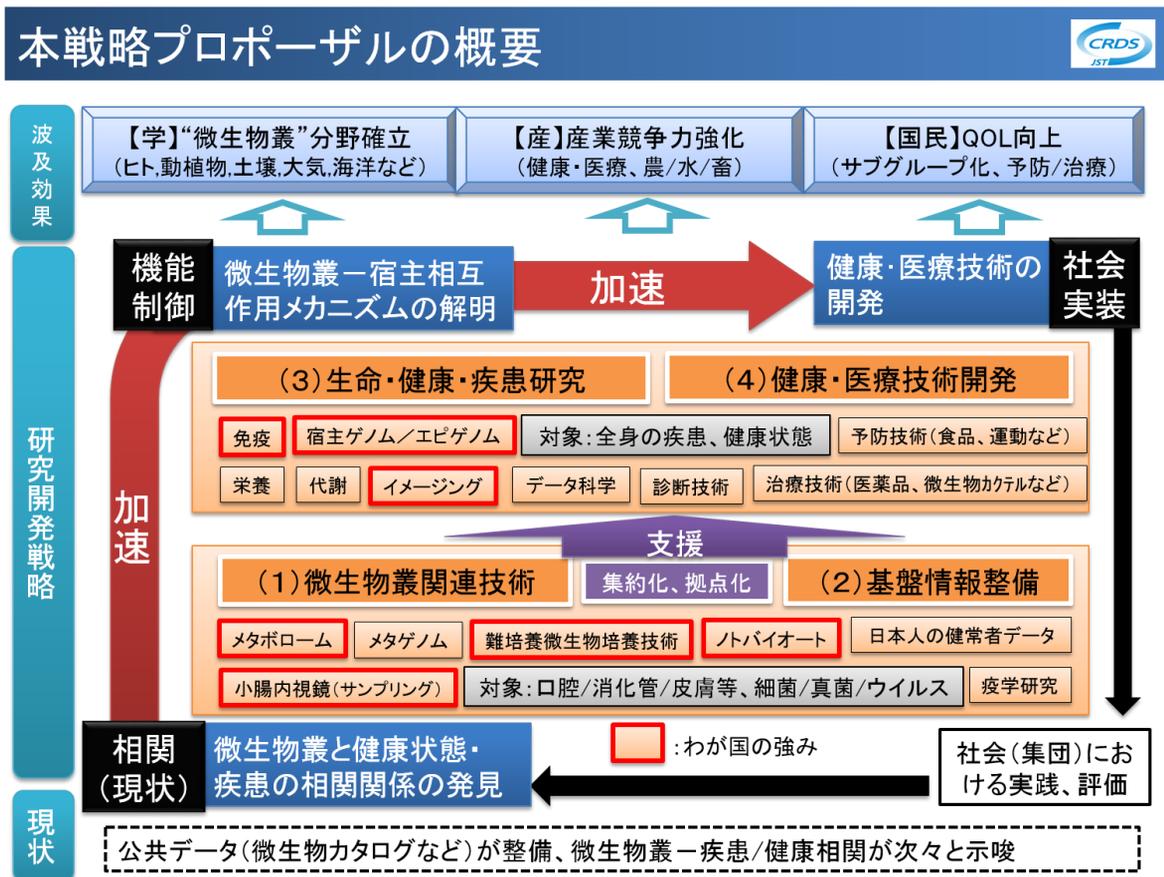


図. 本戦略プロポーザルの概要

わが国が強みを有する研究・技術群を以って、微生物叢-宿主全身相互作用の理解と制御法の開発を加速させ、世界をリードする健康・医療技術を創出する。

## Executive Summary

This strategic proposal is to propose various measures to create new health care and medical technologies based on the concept of microbiome present in human epithelium (e.g., oral cavity, gastrointestinal tract, skin, respiratory tract, and reproductive organs), and to deepen understanding of life and diseases with world’s top-level researches and technologies in Japan.

<Social trends and expectations for health care and medical technology>:

With low birth rate and rapidly increasing aging population, medical care and elderly care cost keep growing every year in Japan by increased needs for those cares as well as advances in medical technology. There are many unmet medical needs; the important challenge and rising expectation in the pharmaceutical industry is to improve the success rate of new drug discovery and to explore the new concept of drug discovery. The future direction for the ideal health care and medical technology is with high cost-effectiveness (e.g., drugs), preventive technologies based on sufficient evidence (e.g., diet, exercise), and diagnostic technology to provide those technologies to people who benefit from them the most (e.g., evaluation of health condition, disease diagnosis, subgrouping). In order to realize them, although there are wide-ranging research themes to be promoted, human microbiome (\*) has a particular significance to be implemented in a top-down manner in Japan, through the overview survey of Center for Research and Development Strategy (CRDS), Japan Science and Technology Agency (JST).

(\*) What is “Microbiome”?:

The microbiome refers to enormous kinds and amounts of microorganisms (e.g., bacteria, fungi, viruses, and so on) present in various places in the globe (e.g., animals/plants, soil, ocean, atmosphere, living environment). In humans, they are present in the epithelium of the entire body (oral cavity, respiratory tract, gastrointestinal tract, skin, reproductive organs). For example, there are reportedly approximately 1,000 kinds of enterobacteria in humans, 100 trillion bacterial cells, with the weight of approximately 1.0~1.5 kg, and with approximately 0.5 million genes (there are 20,000 human genes). It has been suggested one after another that enterobacteria play various roles in the body, such as nutrient supply (energy [e.g., butyric acid], vitamins) regulation of the immunity and metabolic systems in a symbiotic relationship.

<Microbiome-related research trend>:

Microbiome research was actively promoted in the 1960s in Japan and abroad; in Japan, Dr. Tomotari Mitsuoka achieved the significant results that attracted major attention from around the world in culturing technology of hardly culturable microorganism and phylogenic system classification of microorganisms (e.g., good bacteria, bad bacteria). However, with the technology available in those days, it was

difficult to elucidate the whole picture of microbiome, and subsequent progress of the research was gradual. Such situation was changed substantially by the launch of the next-generation sequencer in 2005 and the development and popularization of metagenome analysis technology (Analysis of structure of microbiome from its genetic information) associated with it. In 2008, a large-scale project of microbiome started in Europe and the United States, which promoted the establishment of the fundamental information required for the execution of microbiome studies (e.g., information of genome sequence of microorganisms, data from healthy Europeans/Americans) and identified correlation between various diseases and the condition of enterobacteria in humans. In 2013, fecal transplantation treatment was proven effective, where feces from healthy human were transplanted in patients, making the development of treatment focusing on enterobacterial flora progresses from possibility to actuality. In recent years, the identification of groups of microorganisms responsible for the efficacy of treatment is underway; furthermore, individual functional molecules may be identified. Gradually, human microbiome is becoming increasingly expected as a future seeds for drug discovery in the industry.

<Technological superiority of Japan>:

We are now in the stage to make a step forward from the stage of elucidation of correlation between microbiome and the host (humans) to promote the understanding of detailed mechanism, or accelerate preventive medicine with a focus on functional molecules to act on the host (humans) or their receptors and the development of treatment technology. We have world's top-level strength in many of the technologies and research fields required for them. For example, enormous amount of know-hows and skillful technologies are accumulated in Japan for culturing technologies for hardly culturable microorganism and gnotobiotic technology (technology to transplant certain microorganisms in sterilized animals). We have superior analysis technology/system for metabolomic analysis (technology to analyze metabolites comprehensively) in Japan. Due to technical difficulty, sampling from the small intestine is not performed in Europe and the United States; however, sampling is possible in Japan thanks to the presence of many clinicians experienced in endoscopy. In addition, we conduct world top-level life-science researches of immunology, imaging, and epigenome required in the understanding of life phenomena related to microbiome and pathogenic mechanism.

<Priority research and development themes>:

The following are research and development themes required to promote deep understanding of microbiome-host interaction and develop health care and medical technology ahead of other countries through maximally utilizing the strength of Japan.

- (1) Establishment of core technologies for operation, culturing, and analysis of microbiome

Culturing technology for hardly culturable microorganisms, *in vivo* analysis technology of microbiome function (e.g., gnotobiotec), sampling technology (e.g., enteroscopy), metagenome/metatranscriptome analysis technology, metabolome analysis technology

(2)Collection and analysis of related information

Collection and analysis of data of healthy Japanese, epidemiological research

(3)Research of life, health, and disease science

Life science/health and disease science [Research fields] immunology, nutrition, metabolism, host genome/epigenome, and imaging; [Research target] health condition (e.g., nutrition), psychiatric and neurological disorder, autoimmune disease, lifestyle related diseases, cancer, infectious diseases), data science (database building and integrated analysis)

(4)Development of health and medical technology

Diagnostic technology (evaluation of health condition, disease diagnosis), treatment technology (e.g., microorganism cocktail, drugs), preventive technology (e.g., diet, exercise)

<Promotion method>:

In order to maximize the results which are generated through the promotion of research and development themes described earlier, efforts such as consolidation and centralization of technology and information and environment development toward social implementation are required. For example, consolidation and centralization are expected to lead to effective and efficient support and further advances of technology and knowhow for culture technology for hardly culturable microorganisms, gnotobiotec technology, metagenome analysis technology, and metabolomic analysis technology. Centralized collection and analysis of data of healthy Japanese required as comparative control in disease studies is expected to improve data quality, leading to its wider use. Since microbiome is very complex, a data science-based approach (e.g., integrated analysis of data, system biology) is highly important in its elucidation, and the establishment of database centers is required to accumulate enormous amount of data groups obtained through related research activities in a format that can be analyzed in an integrated manner. These centers are ideally developed through the utilization of organizations and research laboratories with knowhow, technology, and equipment.

The establishment of a head office is also needed, which grasps all these conditions and strategically promotes microbiome research in Japan. The head office will grasp the trend of microorganism research in Japan and abroad; respond to research protocol standardization (sampling, storage, pretreatment, analysis) and protection of personal information; establish and maintain research environment such as promotion of regulatory science (evaluation science of efficacy and safety); give advice to promising

research seeds in terms of intellectual property; and accelerate bridging to corporations (e.g., pharmaceutical, food).

<Temporal axis>:

First, governmental investment in research and development of human microbiome should be started as soon as possible; in parallel, the technologies required in the promotion of these researches should be integrated and centralized, while utilizing existing organizations and research laboratories. With regard to the data of healthy Japanese, discussion should be started on the size of data and items to be collected, a collection/analysis system should be established quickly, and intensive promotion of the information base toward development of health and medical technology should be done. Sufficiently validate whether the candidates for medical technology seeds identified through these efforts are appropriate as medical technology and conduct clinical studies to implement them in the society. With regard to preventive technology seeds (diet, exercise), sufficient scientific evidence should be established and the commercialization of products should be promoted according to the rules in Japan and abroad. Although the number of researchers in this field is limited at this point, participation of researchers in surrounding fields is expected by research and development investment. Since human microbiome is related to various life phenomena and diseases, the layer of potential researchers is considered to rapidly expand in the future, and a larger-scale research and development investment is expected in the future. "Complex life/health/disease science" is a new framework that is expected to connect existing research frameworks (e.g., cancer, regenerative medicine) and achieve a major breakthrough; human microbiome research is considered to be an important theme with a role in it.

<Spin-off benefit>:

The promotion of this strategic proposal has strong significance in terms of social needs fulfillment and academia. From the viewpoints of safety, efficacy, and economic efficiency, more and more subgroups of patients will emerge to whom medical technology is provided. The focus on difference in microbiome can realize the formation of more detailed subgroups. Changes in microbiome are considered to occur prior to the onset of disease and progression to severe disease; therefore, its research will lead to the prevention of onset and development of technology to prevent progression to severe disease. As a result, it can contribute to the optimization of medical care and elderly care cost. In addition, human microbiome research may achieve a breakthrough for pathologies without sufficient treatment, contributing to the activation of the pharmaceutical industry. The food industry is also expected to be activated by the development of evidence-based food and sharing appropriate information with consumers. The research base for microbiome established through the promotion of this strategic proposal can be utilized in the researches of non-human microbiome (e.g., plants, livestock, pets, soil, atmosphere, ocean, living space). It is considered that

various fields including food production technology will make a major progress through microbiome research.

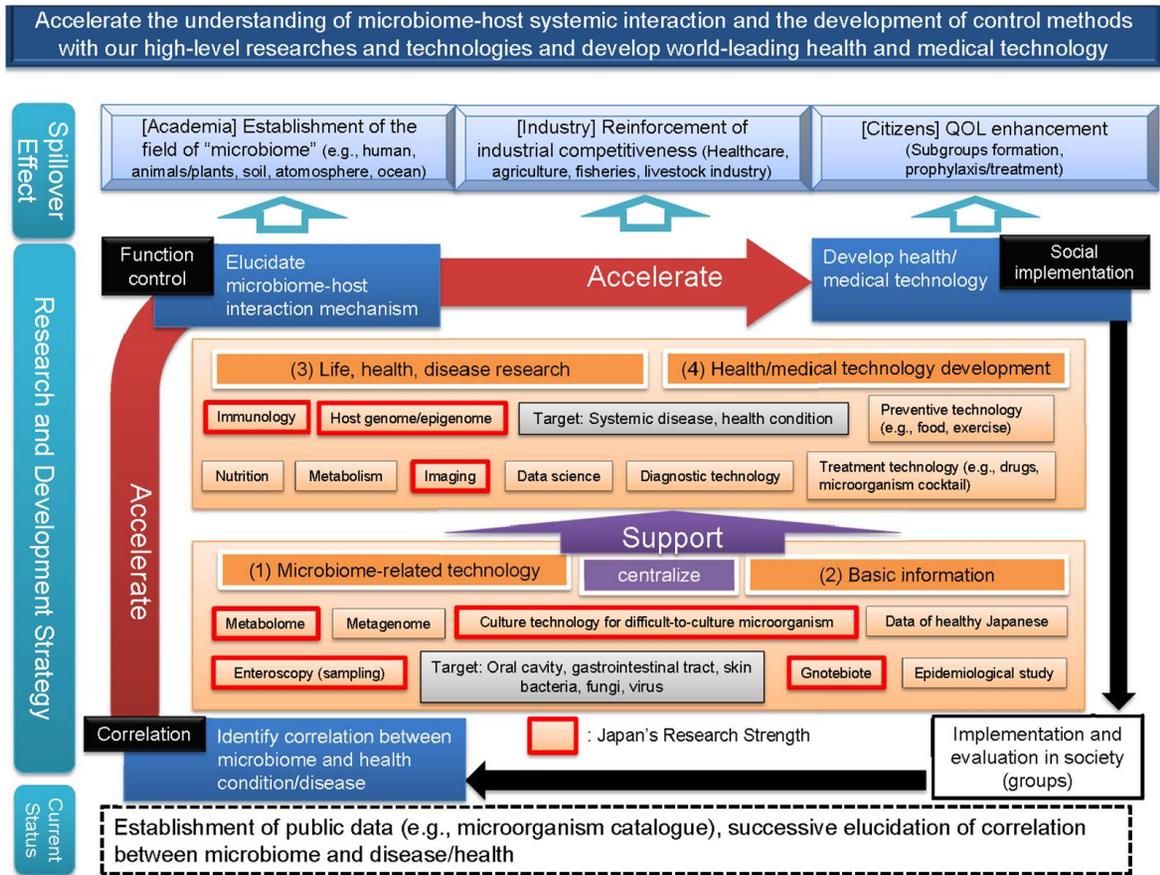


Figure. Overview of this strategic proposal

STRATEGIC PROPOSAL

x “Integrated Promotion of Human Microbiome Study: New Development in Life, Health, and Medical Care”

## 目 次

### エグゼクティブサマリー

#### Executive Summary

1.	研究開発の内容	1
1-1.	研究開発課題の概要	1
1-2.	研究推進方法の概要	3
2.	研究開発を実施する意義	6
2-1.	現状認識および問題点	6
	(1) 社会ニーズ	6
	(2) 微生物叢研究の歴史	6
	(3) 海外のこれまでの研究動向	8
	(4) わが国のこれまでの研究動向	9
	(5) ヒト微生物叢に関する今後の方向性	9
	(6) 国費を投資する意義①（技術的優位性）	11
	(7) 国費を投資する意義②（疾患における民族差など）	11
2-2.	社会・経済的効果	13
	①健康長寿社会の実現	13
	(A) 健康・医療技術の提供におけるサブグループ化の進展	13
	(B) 革新的な予防・治療技術の確立	14
	② 産業活性化（製薬、食品、健康産業など）	15
	③ 医療費・介護費の最適化	16
2-3.	科学技術上の効果	17
	① 新たな研究分野の確立・・・“微生物叢の科学”	17
	② 大規模データによる仮説の構築と要素研究・技術の推進	18
3.	具体的な研究開発課題	20
	(1) 【基盤技術】微生物叢の操作・培養・解析技術開発	20
	(2) 【基盤情報】関連情報の収集・解析	25
	(3) 【理解】生命・健康・疾患科学研究	27
	(4) 【制御】健康・医療技術の開発	31
4.	研究開発の推進方法および時間軸	35
4-1.	推進方法	35
	(1) ヘッドオフィスの構築	35
	(2) 微生物叢関連情報・技術支援体制の構築（拠点化など）	35

(3) 研究プロトコル統一（サンプリング、保存、前処理、解析）	37
(4) 人材確保、育成	37
(5) 知財戦略、製品化に向けた取り組み	38
(6) ELSI（倫理的、法的、社会的問題）への対応	38
(7) ヒト微生物叢研究基盤の他分野における展開（食料、環境など）	39
4-2. 時間軸	39
付録1. 検討の経緯	42
付録2. 国内の関連施策動向	49
付録3. 海外の関連施策動向	56
付録4. 論文動向	61
付録5. 国内の産業動向	62
付録6. 海外の産業動向（臨床開発状況含む）	64
付録7. 専門用語説明	68

## 1. 研究開発の内容

本戦略プロポーザルは、ヒトの上皮（口耳鼻腔、消化管、皮膚、呼吸器、生殖器など）に存在する微生物叢（細菌、真菌、ウイルスなどの集団）に着目し、わが国が世界トップレベルの強みを有する研究・技術群を以って、生命・疾患の理解を深化させ、新たなコンセプトに基づく健康・医療技術を世界に先駆けて創出するための諸方策を提言するものである。本章では、そのために必要と考えられる研究開発課題、および推進方法などの概要を述べる。

### 1-1. 研究開発課題の概要(詳細は「3. 具体的な研究開発課題」参照)

欧米の大型プロジェクトで大規模に実施されてきた基盤的な取り組みによって、例えばヒト微生物叢（主に腸内細菌）の微生物ゲノム情報などが整備され、メタゲノム解析によって微生物叢と疾患との相関関係などについて様々な知見が得られてきた。健康・医療技術の開発にあたっては、相関関係から一歩踏み込んで分子レベルでメカニズムの理解を加速させる必要があり、そのために必須な技術、研究領域の多くは、わが国が世界トップレベルの強みを有する。わが国が世界に先んじた成果を挙げるために重要と考えられる研究開発課題は次の通りである（図1-1）。

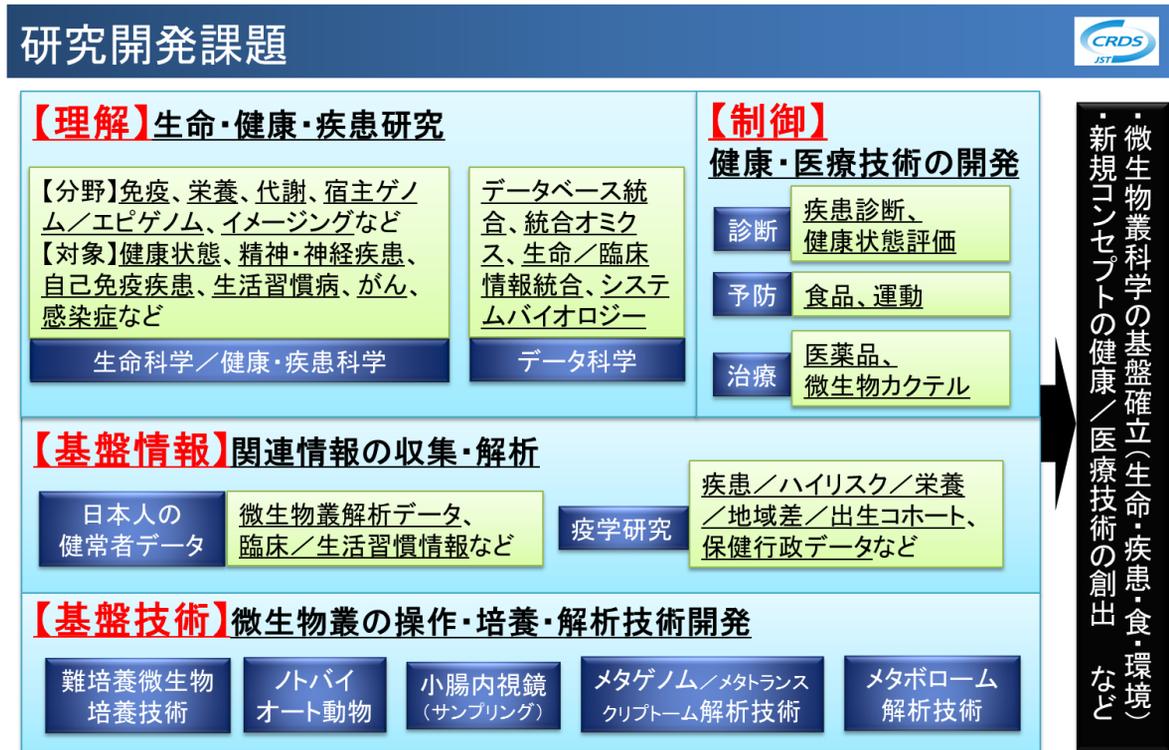


図1-1. 研究開発課題（詳細は「3. 具体的な研究開発課題」参照）

基盤情報を元に基盤技術を活用しヒト微生物叢の理解と制御を進め、新たな概念の健康・医療技術創出、新規学術領域の基盤確立を実現

**(1) 【基盤技術】微生物叢の操作・培養・解析技術開発**

わが国の微生物研究者の長年にわたる取り組みを通じた膨大なノウハウが蓄積しており、加えて解析システムの構築、高度化が進められてきたことから、わが国が高い技術優位性を有する領域となっている。それら技術群を活用することで、微生物叢－宿主相互作用の理解・制御が大きく進展し、同時に技術のさらなる高度化が期待される。

## &lt;テーマ群&gt;

- ✓ 難培養微生物の培養技術
- ✓ 微生物叢機能の *in vivo* 解析技術（ノトバイオートなど）
- ✓ サンプリング技術（小腸内視鏡など）
- ✓ メタゲノム／メタトランスクリプトーム解析技術
- ✓ メタボローム解析技術

**(2) 【基盤情報】関連情報の収集・解析**

2008年以降に推進された欧米の大型プロジェクトによって、ヒト微生物叢研究に必要な様々な情報が収集、整備されたが、日本人に関する情報（健常者データなど）が不足している。これからのヒト微生物叢研究において基盤情報として整備する必要性は高い。また、様々な要素（国内外の比較など）に着目した疫学研究の推進を通じ、微生物叢とヒトとの関係について新たな知見の創出が期待される。

## &lt;テーマ群&gt;

- ✓ 日本人の健常者データの収集・解析
- ✓ 疫学研究

**(3) 【理解】生命・健康・疾患科学研究**

微生物叢－宿主相互作用の理解を深化させるために必要な免疫、エピゲノム、イメージング研究などは、わが国が世界トップレベルである。それらと栄養、代謝など様々な研究分野を融合した研究を推進する。研究対象としては、社会ニーズの高い疾患群、あるいは健康状態（栄養など）が考えられる。また、微生物叢－宿主相互作用は極めて複雑であると考えられ、その全容解明にはデータ科学的なアプローチの重要性は高く、その基盤となるデータベース構築も求められる。

## &lt;テーマ群&gt;

- ✓ 生命科学／健康・疾患科学  
→研究分野：免疫、栄養、代謝、宿主ゲノム／エピゲノム、イメージングなど  
→研究対象：健康状態（栄養など）、精神・神経疾患、自己免疫疾患、生活習慣病、がん、感染症など
- ✓ データ科学（データベースの構築と統合解析）

**(4) 【制御】健康・医療技術の開発 ～微生物叢－宿主（ヒト）相互作用の制御～**

微生物叢のプロファイル（微生物の構成割合）の差異に着目し人々をサブグループ化することで、より精緻な健康状態の評価技術や疾患の診断技術の開発を推進する。また、微生物叢の制御、或いは宿主（ヒト）に作用する機能性分子やその受容体などに着目した予防、治療技術の開発を推進する。

<テーマ群>

- ✓ 診断技術（健康状態の評価、疾患診断）
- ✓ 治療技術（微生物カクテル、医薬品など）
- ✓ 予防技術（食事、運動など）

## 1-2. 研究推進方法の概要(詳細は「4. 研究開発の推進方法および時間軸」参照)

先述のとおり、わが国は微生物叢-宿主相互作用の詳細なメカニズム解明において、世界的に強みのある関連研究・技術群を多く有する。それらのポテンシャルを最大限に発揮し、研究開発の成果を最大化するためには、適切な支援体制の構築が必要と考えられる。

(図 1-2)

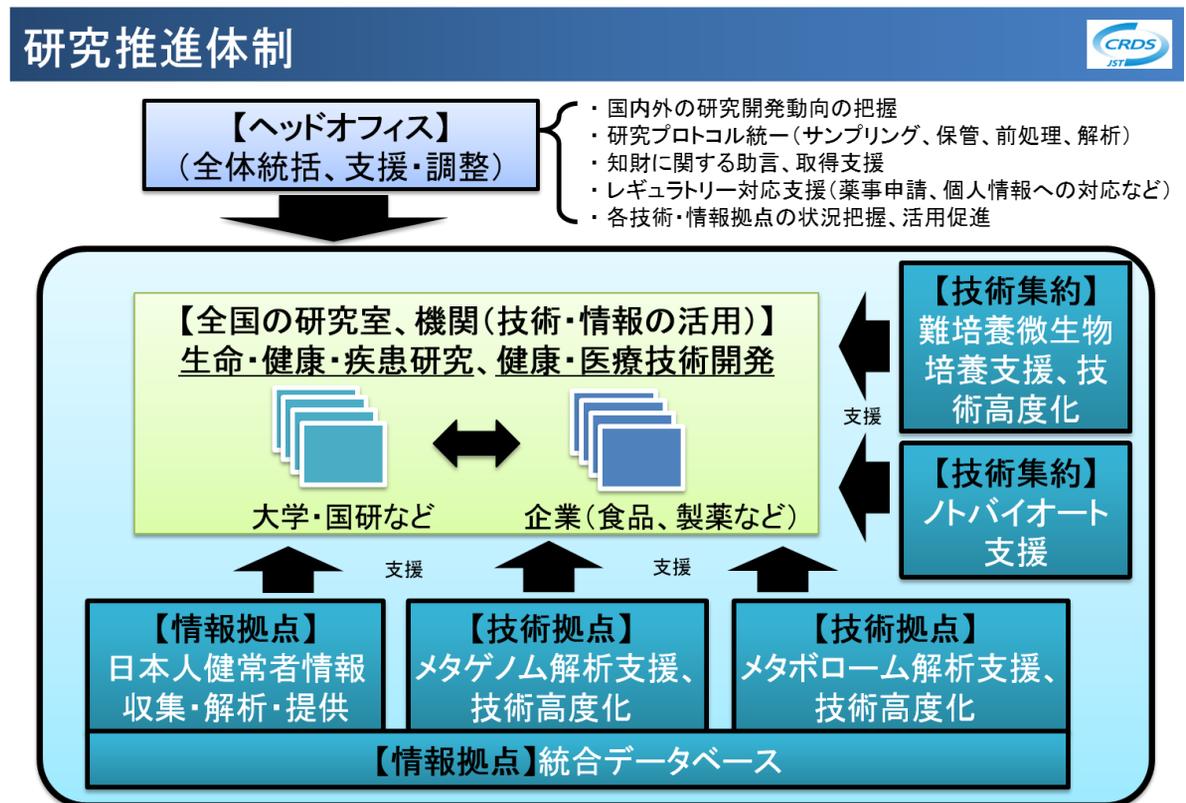


図 1-2. 研究推進体制（詳細は「4. 研究開発の推進方法および時間軸」参照）

全体を統括するヘッドオフィスの下、技術・情報拠点などが全国の研究者を支援かつ技術の高度化を推進。得られた情報は統合データベース化し活用加速。

微生物叢研究には、難培養微生物の培養やノトバイオーム（無菌動物へ特定の微生物の移植）などの特殊な技術が要求され、それらの技術に馴染みの薄い異分野の研究者（生命・健康・疾患科学研究者など）にとって研究推進上の高いハードルとなっている。メタゲノム、メタボロームなどの解析技術には大型機器およびバイオインフォマティクス技術が必須であり、高額な導入・維持コストおよび運用人材（バイオインフォマティシャン）確保の困難さなどがあり、大型研究費を獲得した一部のラボでしか実施できない状況である。これら微生物叢研究において必須の技術群については、1箇所あるいは少数の拠点に集約し、全国の様々な研究室の技術ニーズに応じて連携可能な仕組みの構築が望ましい。集約

によって、様々な分野の研究者が積極的にヒト微生物叢研究へと参入する原動力となるだけでなく、各拠点におけるノウハウ・技術の高度化が期待される。特に、メタゲノム解析技術、メタボローム解析技術については、集約による機器の更新や稼働率の向上といったメリットも大きい。

疾患発症メカニズムの理解、制御に関する研究を進めるために必要な、日本人の健常者データが現状では大きく不足している。健常者データを個々の研究グループで散発的に取得するのは非効率である上に、収集規模の限界によるバイアスも懸念される。今後の健康・医療技術開発において必要と考えられる規模、収集項目（生活習慣、臨床情報、社会データなど）、収集頻度、実施期間、実行可能な体制などを十分に議論した上で、集中的に収集、解析を進めることが望ましい。

本戦略プロポーザルがターゲットとするヒト微生物叢は極めて複雑な様相を呈しており、その全容解明にはデータ科学のアプローチが重要と考えられる。そして、研究活動を通じて得られた様々なデータ群を統合的に解析・活用可能な形式で蓄積する、データベース拠点の整備が必要である。

以上の技術・情報拠点について、国内外の研究開発動向を常に把握した上で最適な運用を実施する、ヘッドオフィスの設立が期待される。ヘッドオフィスでは、次に述べる研究プロトコルの統一、知財関連の支援、ELSIへの対応など、求められる役割は多岐にわたり、統括責任者の下で専門スタッフによる取り組みが期待される。

研究プロトコルの統一（サンプリング、保存、前処理、解析）を実施し徹底する必要がある。米国で先行して進められた大型プロジェクトの問題点として研究プロトコルの不統一を指摘する意見もある。今後、わが国において微生物叢-宿主相互作用の詳細なメカニズムを解明するためには、精緻な解析が求められ、その際に研究プロトコルの差異に基づく解析結果の乱れは最小化しなければならない。

現状、微生物叢研究の多くは基礎的な研究段階にあるが、本戦略プロポーザルの推進を通じ、詳細なメカニズムが明らかになり、健康・医療技術シーズが次々と生み出される段階になると、適切な知財確保の重要性が高まる。知財に明るい専門スタッフをヘッドオフィスに複数配置し、全国の微生物叢研究の進捗を把握することで、適切なタイミングで知財取得に向けた助言を実施可能とし、各機関のTLOやJSTの特許支援制度などを活用した適切な知財確保を実施することが望ましい。

ヒト微生物叢研究の社会実装にあたって、ELSIの観点からも議論すべき点は多い。まず、2015年12月の政府有識者会合で、ヒトゲノム情報が「要配慮個人情報（本人の同意が無ければ利用目的の変更や第三者への提供を不可とする）」として今後設定されることが決定した<sup>1)</sup>。ヒト微生物叢研究の推進において、微生物叢だけでなく宿主（ヒト）のゲノム情報も統合的に解析することが期待されるが、同法施行後にどのように研究開発を進めていくのか、十分な議論に基づくルール作りが求められる。また、本戦略プロポーザルを通じて創出が期待される治療技術のうち、微生物カクテルを投与する形態は、国内では新しいタイプの医療技術となるため、研究開発と並行し規制当局（PMDA）との議論、ルール作りが求められる。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース会議資料」  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000110036.html>

## 2. 研究開発を実施する意義

### 2-1. 現状認識および問題点

#### (1) 社会ニーズ

わが国は世界に先駆けて少子高齢化が大きく進行している。また、総人口の減少も既に始まっており、2060年には約8,700万人にまで減少し、特に生産年齢人口（15歳～64歳）の減少が著しいとする試算もある<sup>1),2)</sup>。また、医療技術の高度化、高齢者人口の増大による医療・介護ニーズの増大、などによって医療・介護費が大きく高騰しており、今後もその傾向が続くことが予想されている（医療費：35.1兆円（2012年）→54.0兆円（2025年）、介護費：8.4兆円（2012年）→19.8兆円（2025年）<sup>3)</sup>。その結果、内需減少による経済成長力の低下、労働力人口の減少による国内生産力の低下、そして医療・介護制度の破綻などの厳しい状況へ徐々に向かいつつあると考えられる。

これらの課題を解決するためには、様々な視点からの施策が必要であると考えられるが、科学技術、とくにライフサイエンス・臨床医学研究によっても一定の貢献が可能である。例えば、1人でも多くの子どもが健康に成長し、働き盛りの人々が健康面の不安なく活動し、そして意欲のある高齢者が寝たきりなどにならず社会で活躍できるようにするにあたって、健康・医療技術への期待は大きい。昨今では医療技術の高度化に伴う高コスト化が大きな課題となっており、数百万円を要する治療技術も見られる。圧倒的な有効性（根治）を示す医療技術、或いは優れた安全性・有効性（進行遅延）と低コスト化を同時に達成する医療技術など、費用対効果の最大化が必要とされる。また、それら疾患のケアだけでなく、健康をケアし疾患を予防しうる、エビデンスに基づく健康関連技術（食事、運動など）への期待も大きく高まっている。医療費の高騰はわが国のみならず世界中の多くの国々で深刻化しており<sup>4)</sup>、それら健康・医療技術をわが国において開発することで、世界市場におけるインパクトもきわめて大きい。昨今のわが国の国家戦略では、健康・医療産業の競争力強化が大きく掲げられており<sup>5)</sup>、以上の方向性を真に満たしうる健康・医療技術の創出に向けた戦略的な研究開発の推進が強く期待されている。

そのために推進すべきテーマは多岐にわたるが、国内外の技術・研究動向や施策動向を踏まえた上で、わが国において実施する意義が特に大きく、トップダウンによる取り組みによって高い投資対効果が期待されるテーマとして、JST-CRDSの俯瞰調査などを通じ、ヒト微生物叢の重要性が強く認識された。

#### (2) 微生物叢研究の歴史（図2-1）

17世紀、レーヴェンフック（蘭国）が微生物の顕微鏡観察に成功し、19世紀後半に炭疽菌、コレラ菌、赤痢菌、チフス菌などの病原体が次々と発見された。20世紀前半にはフレミング（英国）によって抗生物質が発見され、人類のQOL向上に極めて大きく貢献した。現在も病原性微生物は新興・再興感染症として世界中で猛威を振るっており、世界で重要なテーマであり続けているが、一方で微生物は、栄養供給（エネルギー（酪酸など）、ビタミン）、免疫系や代謝系の調節など、人々の健康を守る上でも大きな役割を担っていることが徐々に明らかになってきた<sup>6)</sup>。

19世紀末、メチニコフ（露国）は腸内細菌が産生する毒素が老化の原因であると予想し、ヨーグルト（乳酸菌を含む）の摂取によって毒素の産生が抑えられ、健康向上につながることを見出した。1960年代には腸内細菌研究が世界的なトレンドとなり、わが国の光岡知足博士は、腸内細菌の培養技術を開発および分類体系を確立するなど、世界で大きく注目される先駆的な成果を挙げた（いわゆる善玉菌、悪玉菌といった概念は光岡博士による命名）。しかし、当時の解析技術では極めて複雑な微生物叢の全容を解き明かすことは容易でなく、本分野の盛り上がりは一時的なものにとどまり、その後の進展は緩やかなものとなった。

21世紀に入り、次世代シーケンサーの登場によって、微生物叢の全遺伝子情報や菌種構成割合などを明らかにするメタゲノム解析技術が大きく発展・普及し、微生物叢のプロファイルと健康状態/疾患との相関関係を見出すことが可能となった。その結果、本分野が約半世紀の時を経て再度世界で注目されつつあることは、近年の論文数の急増からも読み取れる。

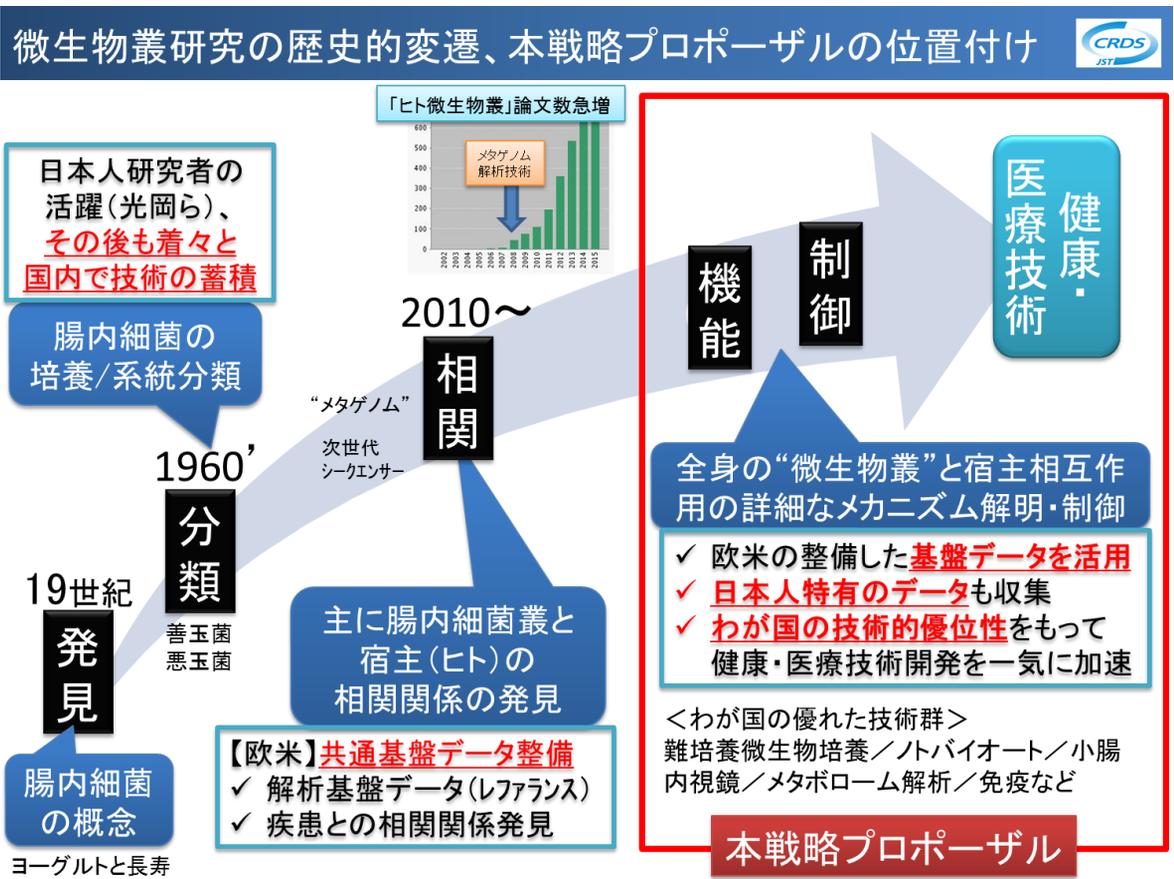


図 2-1. 微生物叢研究の歴史的変遷、本戦略プロポーザルの位置づけ

**(3) 海外のこれまでの研究動向(図 2-2、詳細は付録 2、3 参照)**

米国はヒトゲノム計画の終了後、様々な方向性を模索しつつも、重点的な取り組みの一つとしてヒトの微生物叢の解析を進めてきた。2008年に Human Microbiome Project が開始され、第一期（2008年～2012年、総額 175M\$）は健常者の細菌叢解析、3,000種類の微生物ゲノム解析情報などの基盤的な情報が整備された。現在は第二期にあたる integrative HMP（2013年～2016年、総額 25M\$）において、第一期で構築した基盤を活用した腸内細菌関連疾患研究（妊娠と早産、糖尿病、炎症性腸疾患（IBD））が推進されている。また、2015年1月にオバマ大統領によって発表された Precision Medicine Initiative (PMI)では、100万人規模のコホートにおける様々な情報収集が予定されており、微生物叢も収集項目として挙げられている。

欧州は2008年に MetaHIT を開始しており、総額 22M€の投資で健常者の細菌叢解析が実施された。現在は後続のプロジェクト Meta Genopolis (MGPS、2013年～2019年、総額 25M€) へと移行しており、先行するプロジェクトで構築された基盤を活用し、健康・創薬産業だけでなく、食品産業への応用展開も目指した取り組みを進めている。

総じて、欧米は微生物叢解析に必要な基礎情報（微生物ゲノム情報の整備、健常者メタゲノム情報など）の整備が一段落し、個々の疾患や健康状態などを対象とした研究へ展開している。

		国内外の主な関連施策の概観		
		【米国(カナダ)】  	【欧州/中国】  	【日本】 
2008～2012	『Human Microbiome Project』	・総額175M\$、約50機関(カナダ含む)	『MetaHIT』	・大型施策無し
	・健常者の細菌叢解析(300人)	・微生物ゲノム情報カタログ作成(3,000種類)	・総額22M€、8カ国/12機関参画	・科研費などによって散発的に研究実施
2013～	『Integrative HMP』	・総額25M\$、15機関(米国のみ)	『MGPS』	・同上
	・対象:2型糖尿病、炎症性腸疾患、妊娠と早産	・テーマ:長期コホート研究、オミクス情報収集	・総額25M€、8カ国/14機関参画(主にフランス)	
			・対象:炎症性腸疾患、食品関係への展開	
			・テーマ:メタゲノム解析、バイオバンク構築、社会的課題の研究	

図 2-2. 国内外の主な関連施策の概観（詳細は付録 2、3 参照）

#### (4) わが国のこれまでの研究動向(図 2-2、詳細は付録 2 参照)

光岡知足博士をはじめとした微生物研究者、そして発酵食品関連企業（ヤクルトなど）などが長年にわたって関連技術・ノウハウを蓄積し続けてきたことが、欧米と比したわが国の技術的優位性の 1 つへとつながっている。しかしながら、わが国では微生物叢研究を対象とした大型研究プロジェクトは見受けられず、個々の研究者が小規模な科研費、あるいは他の研究プロジェクトの一部として散発的に微生物叢研究が進められてきた。そのような状況下でありながらも、わが国のレベルの高さを示す、世界トップレベルの研究事例がいくつか見られる。

例えば、2011 年、本田賢也教授（慶應大）は、炎症性腸疾患（IBD）の治療技術として有望な Treg 細胞誘導能を有する 17 種類の細菌群の同定に成功し特許化、米国にてベンチャーを設立（Vedanta Biosciences 社）、当該シーズは大手製薬企業（Janssen 社／Johnson&Johnson 社）に 241 百万 \$ という破格の金額で導出され、世界で最も注目される微生物叢関連ベンチャーの 1 つとなっている<sup>7)</sup>。本研究成果は、免疫科学の研究者である本田氏と、微生物培養、ノトバイオート、メタボローム解析などの、わが国が強みを有する技術との連携によって生み出された、わが国の研究レベルの高さを示す特筆すべき成果と言える。他にも、わが国の優れた生命・健康・疾患科学研究者が同様の連携を図ることで飛躍的な成果を生み出すケースが徐々に見られつつある。

#### (5) ヒト微生物叢に関する今後の方向性(図 2-3、図 2-4)

ヒト微生物叢研究を対象とした研究は、ヒト微生物叢と関係する様々な生命現象の理解の深化、および食品による予防法開発の更なる加速のみならず、医療技術開発においても大きなインパクトをもたらすと考えられる。

近年、微生物叢の改善による臨床上的有効性が実証され、注目を集めている。例えば、偽膜性腸炎（難治性 *Clostridium difficile* 感染）に対する便移植のランダム化比較試験の結果、従来の治療法よりも非常に高い有効性を示すことが 2013 年に発表された<sup>8)</sup>。これにより、同技術は、偽膜性腸炎（難治性 *Clostridium difficile* 感染）の健康被害が深刻な米国（年間 50 万人が感染、2 万 9 千人が死亡）において、規制当局（FDA）から通常治療で効果が得られない重症患者を対象とするなどの条件付きだが、承認も得られている。便移植治療はこの他にも様々な疾患を対象に試みられている。ただし、便移植治療は安全性や社会受容などの面から改善すべき点が多い。このため、移植した便の中で実際に強く作用している微生物集団を絞り込む研究が現在進められており、一部は臨床開発の段階にある。例えば、先に述べた本田氏の成果に基づくベンチャー（Vedanta Biosciences 社）に加え、米国の Seres Therapeutics 社、Second Genome 社などが微生物カクテルとして臨床試験を推進しており、大手製薬企業との提携も一部で見受けられる。微生物カクテルは医療技術としての一定の展開が期待され、例えば様々な疾患ごとに有効性を示す各微生物群の探索、そして投与方法や量、最適な患者群の絞り込み、品質管理など、社会実装も視野に入れた研究開発が期待される。また、微生物カクテルのうち実際に強く作用している機能性分子を同定し創薬へとつなげようとする動きもアカデミア、産業界において見受けられ、今後、ヒト微生物叢というフロンティアが創薬シーズの宝庫となりうることを強く予感させる。

微生物叢との関係が示唆される疾患群	
疾患タイプ	関係が示唆される疾患（青字：臨床研究も進行中（※1））
消化器疾患	偽膜性腸炎（難治性 <i>Clostridium difficile</i> 感染）（※2）、炎症性腸疾患（IBD：潰瘍性大腸炎、クローン病）、過敏性大腸炎、セリアック病 など
皮膚疾患	アトピー、尋常性乾癬 など
口腔疾患	粘膜炎（口腔内）、歯周病 など
呼吸器疾患	喘息、ウイルス性感染症 など
代謝・循環器・腎疾患	肥満、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、2型糖尿病、動脈硬化症、心不全、腎不全、IgA腎症 など
精神・神経疾患	自閉症 など
自己免疫疾患	多発性硬化症、1型糖尿病、アレルギー、リウマチ、網膜炎（Uveitis） など
がん	胃がん（ <i>H. pylori</i> 感染）、大腸がん、肝臓がん、子宮体がん、免疫チェックポイント阻害治療（※3） など
周産期、小児	川崎病、早産／未熟児、流産、不妊 など
移植医療	移植片対宿主病（GVHD） など
感染症	細菌性膣炎／再発性尿路感染症、エイズ、インフルエンザ、カンジダ、ノロウイルス、大腸菌（O157） など

（※1）主に便移植だが、微生物カクテル、低分子化合物も一部進行中（詳細は付録6 表A7）  
 （※2）臨床上的の高い有効性が、ランダム化比較試験によって実証済み  
 （※3）免疫チェックポイント阻害薬と腸内細菌叢との関係が示唆され、注目を集めている

図 2-3. 微生物叢との関係が示唆される疾患群

様々な疾患と微生物叢との関係が次々と示唆され、臨床研究も複数の疾患で実施されている。

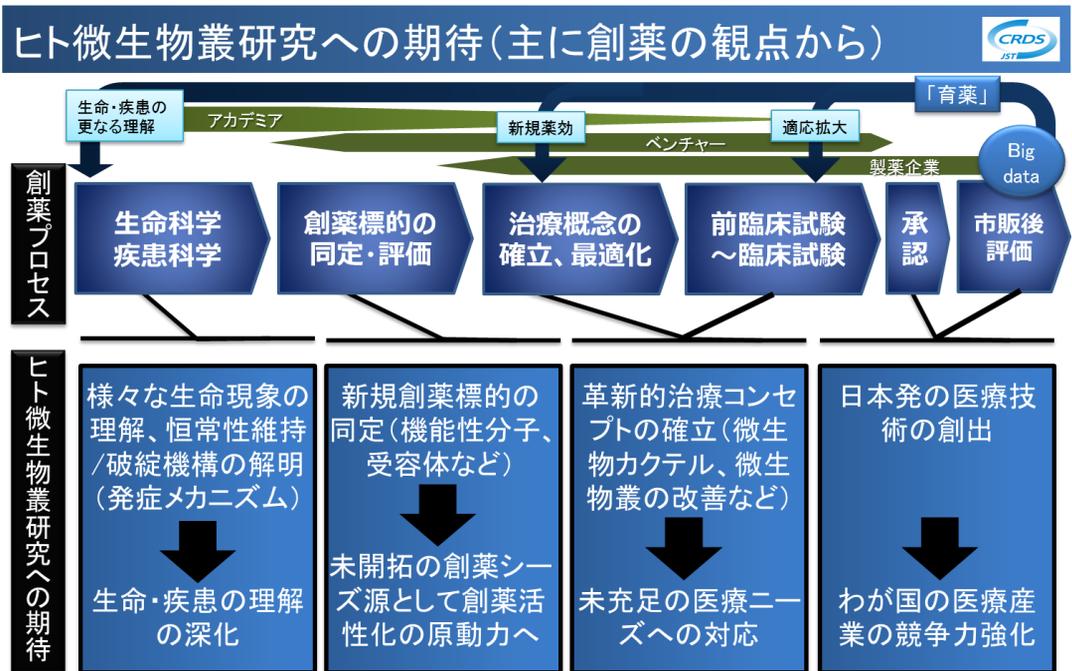


図 2-4. ヒト微生物叢研究への期待

ヒト微生物叢研究を通じ、生命・疾患の理解、健康・医療技術開発の加速、医療産業の活性化が期待される。

## (6) 国費を投資する意義①(技術的優位性)

欧米の既存プロジェクトなどによって微生物叢のプロファイルと健康状態／疾患との相関関係が次々と見い出され、本分野の重要性、そして研究環境（解析研究に必要な参考文献情報など）はある程度整備された状況にあると考えられる。今後は詳細なメカニズムの理解へと掘り下げ、健康・医療技術開発を加速させるべき時期にある。そのために必須となる研究・技術群の多くはわが国が大きな強みを有する。それらは、今後ヒト微生物叢分野をトップダウンで加速する際、わが国が世界に先んじた成果を次々と創出する原動力になるものであり、そのポテンシャルを最大限活用すべきである。

<わが国が強みを有する技術群>

### ① 難培養微生物培養技術

微生物の機能を解析するためには、まず培養可能とすることが極めて重要である。微生物の種類によって培養条件は多種多様であり、培養が困難な微生物はいまだ多く存在している。わが国には、微生物研究者らの長年にわたる取り組みによって、膨大なノウハウが蓄積されている。

### ② ノトバイオート技術

無菌化したモデル動物(マウスなど)に対して、特定の微生物(集団)を移植し、その機能を見る研究手法である。無菌化の維持・管理、および特定の微生物(集団)を正確に操作する技術が要求され、わが国には熟練した手技を有する研究者、技術者が多く存在する。

### ③ メタボローム解析技術

代謝産物を網羅的に調べる技術であり、微生物叢-宿主相互作用の分子レベルの解明において必須である。水溶性、脂溶性の代謝産物が存在するが、いずれにおいてもわが国には優れた解析技術/システムが存在し、特に脂溶性代謝産物解析の技術水準は世界トップレベルである。

### ④ 小腸内視鏡検査

小腸部位のサンプリングは技術的に難易度が高いため、欧米では殆ど実施されず、小腸部位の微生物叢研究は殆ど行なわれていない。一方、わが国では臨床現場において小腸内視鏡検査が実施されており、高度な手技を有する臨床医が多く存在する。小腸内視鏡を用いた小腸部位のサンプリングは、わが国の大きな強みとなる。

### ⑤ 免疫、エピゲノム、イメージングなど

これからヒト微生物叢研究の推進において必須と考えられる生命科学領域のうち、特に免疫、エピゲノム、イメージングなどの研究水準は世界トップレベルである。

## (7) 国費を投資する意義②(疾患における民族差など)

日本人と欧米人では、遺伝素因、環境要因(生活習慣など)が異なっており、疾病の発症パターンが異なるケースが知られている。(例:日本人は欧米人と比較して低いBMI値で糖尿病を発症)。これまでの研究で、例えば日本人と欧米人では腸内細菌叢のプロファイルが大きく異なる事が既に知られており、日本人と欧米人の発症メカニズムを比較する際

に、重要な示唆を多く含んでいると考えられる<sup>9),10)</sup>。従って、わが国において日本人を対象とした微生物叢研究を実施することの意義は大きい。

一方で、わが国は世界一の超高齢社会となっており、2013年には100歳以上の人口が6万人を超えた<sup>11)</sup>。このことは、超高齢者を対象とした研究が国内で実施可能であることも意味し、欧米では実施しづらいユニークな研究基盤であると言える。

## 2-2. 社会・経済的効果

### ①健康長寿社会の実現

#### (A)健康・医療技術の提供におけるサブグループ化の進展(図2-5)

21世紀初頭のヒトゲノム配列の決定以降、ゲノムの差異に基づき1人1人に最適な医療を提供する個別化医療の研究開発が大きく進展し、例えば特定のがん遺伝子を有する患者を対象とした分子標的薬などが多く社会実装された。それら“個”をターゲットとした医療技術の高コスト化が進んでおり、高額な治療費が大きな問題となっている。一方、ゲノムワイド関連解析（GWAS：genome-wide association study）の結果、多くの疾患において発症における遺伝的要因の関与は必ずしも高くなく、むしろ環境要因（生活習慣など）の影響が大きいことが見い出されている。従って、これからは遺伝的要因と生活習慣データの統合解析により、医学的・経済的妥当性の高さでサブグループ化し、各グループに効果的な予防・治療技術を提供することで、健康・医療技術の社会実装が最適化されるものと考えられる。

サブグループ化においては、様々な指標を統合的に評価することが求められる。指標として、ゲノム情報に加え、生活習慣データ、社会データ（年収、家庭環境、職業、学歴など）、各種バイオマーカー（生体由来分子（ゲノム、タンパク、代謝産物など）、画像（PET、MRIなど）、心電図、骨密度、血圧など）が想定される。これらに加え、将来的なバイオマーカーとして、ヒトの微生物叢（プロファイル、代謝産物など）も重要な項目になっていくと考えられる。

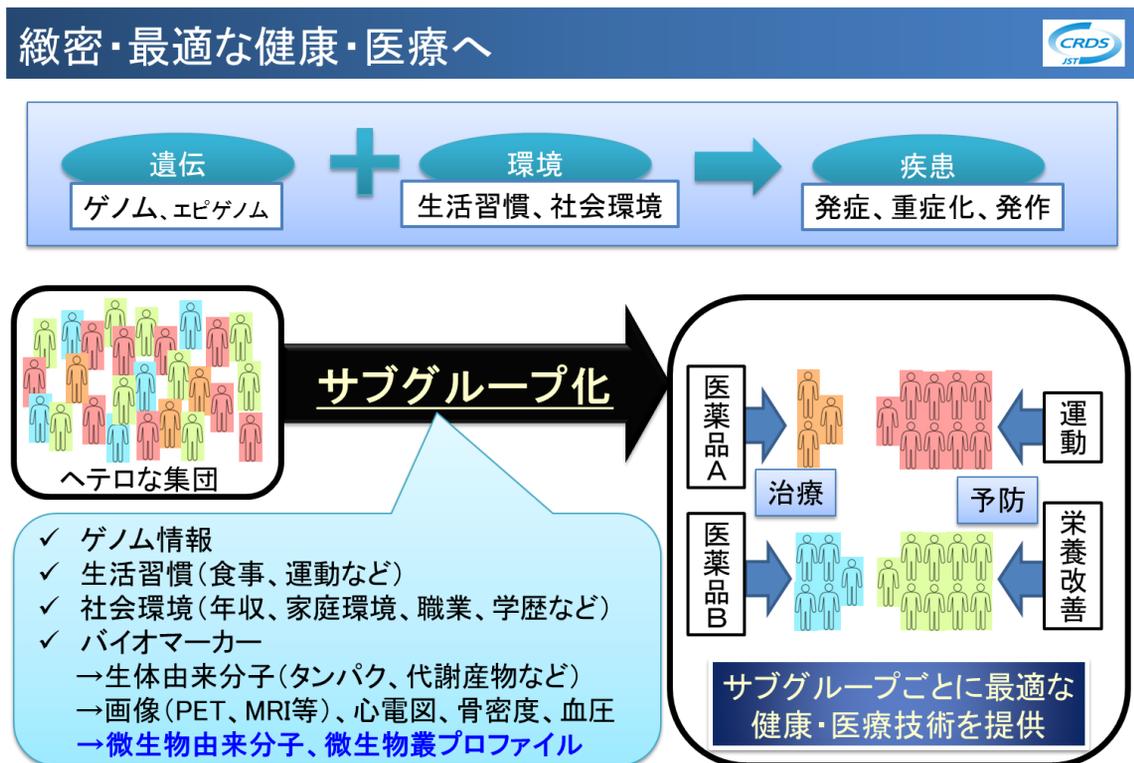


図2-5. 緻密・最適な健康・医療へ

“微生物叢”という新たな評価軸が加わることで、より緻密なエビデンスに基づいたサブグループごとの最適な健康・医療の提供を実現。

**(B)革新的な予防・治療技術の確立(図 2-6)**

これまでの研究成果から、長年にわたって環境要因（生活習慣など）による刺激を受け続けることで全身の微生物叢が変化し、その結果、微生物叢-宿主相互作用によって宿主側の状態が変化し、疾患発症へとつながる場合もあると予想される<sup>12)</sup>。従って、微生物叢-宿主相互作用の解明は、疾患の発症前、重症化の早期段階、重篤な発作の発生前などに関する様々な示唆をもたらすものと考えられる。様々な疾患の克服に向けた研究開発が世界中で進められているが、有効な治療法が未だに存在しない疾患は多く存在し、それら疾患については、微生物叢-宿主相互作用という新たなアプローチが突破口になると期待される。

一般に、疾患発症者と比べ予防対象者は数が多いため、予防介入法は高い安全性と同時に極力安価であることが望ましく、生活習慣の改善法（食事、運動など）、或いは安価な医薬品、健康食品などが重要になると考えられる。社会実装においては、健康診断などの機会を最大限活用することが効率的と考えられる。

1次予防（健康づくり、先制医療）の段階では、本人に特段の自覚症状が無いため、技術の安全性・有効性・経済性に加えて、本人のモチベーション維持、向上がカギとなる。従来は食事、運動などと健康との関係が漠然と認識され啓発活動が行なわれてきたが、多くの人々が実行しているとは言い難い。微生物叢も含めた評価によってサブグループ化が大きく進展し、微世物叢の改善に資する具体的な食事・運動法が詳細なエビデンスに基づき提示されることで、一般論ではない「私の」予防法であるとの認識が進み、積極的な予防行動が期待される。

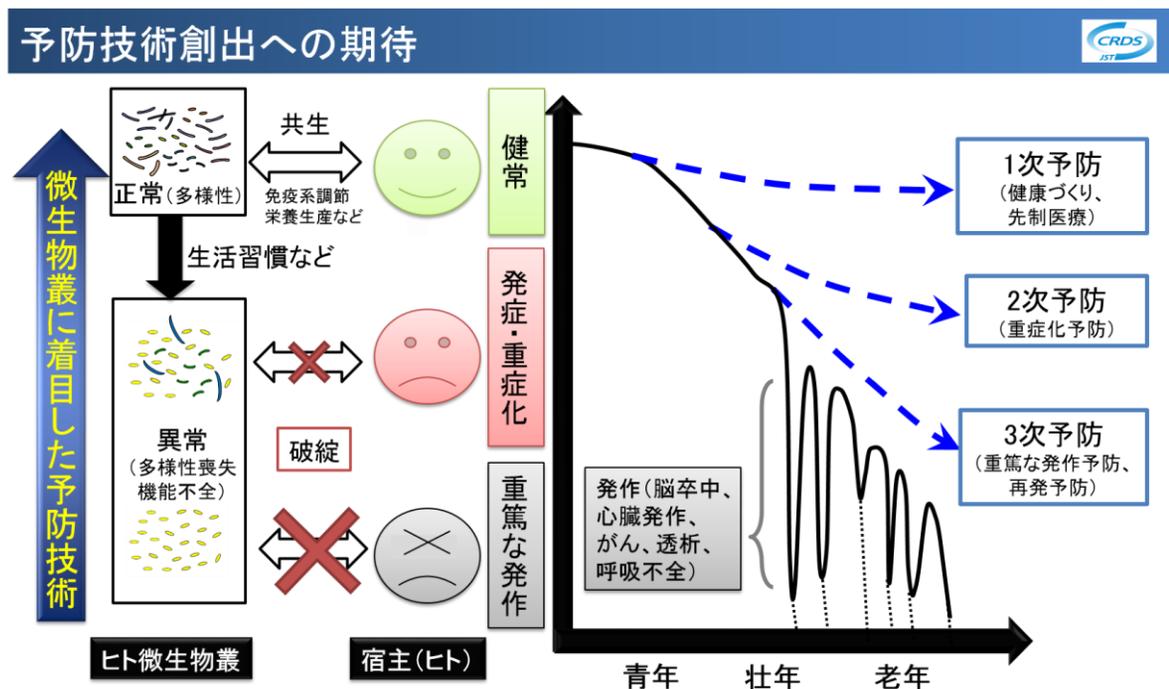


図 2-6. 予防技術創出への期待

微生物叢はより早い段階（発症前、重症化の早期段階など）で変化すると考えられ、1次/2次/3次予防に資する技術創出が期待される。

## ②産業活性化(製薬、食品、健康産業など)(図2-7、付録5、6参照)

医薬品開発の成功率は10年前と比較すると低い水準に落ち込んでおり<sup>13)</sup>、近年の大型医薬品の特許切れも相俟って、国内外の新薬開発企業では新たな創薬コンセプトの構築が大きな課題となっている。便移植による劇的な治療効果が既に一部の病態では実証され、さらに様々な疾患において便移植が試されており、今後は多くの疾患で微生物叢に着目した治療コンセプト（proof of concept）が確立するものと期待される。便移植は安全性、品質管理などで課題が多いと考えられ、近年は移植糞便中で有効性を示す微生物群を混合する微生物カクテル技術の臨床開発がベンチャーによって複数推進され、大手製薬企業との提携も一部で見受けられる。微生物カクテルは、新しいタイプの医療技術として、一定の市場展開をみせるものと予想される。また、将来的には微生物叢-宿主（ヒト）相互作用の理解に基づいた創薬ターゲット（微生物叢の状態や宿主側に作用する機能性分子、或いは宿主側のレセプターなど）の探索・評価が大きく展開し、微生物叢を創薬シーズ源とする医薬品開発の活性化が期待され、市場に大きなインパクトをもたらさう。実際に、微生物叢に基づく創薬（低分子化合物、生物学的製剤など）に向けた動きが一部で始まりつつある。

微生物叢-宿主（ヒト）相互作用の理解は、健康食品の開発を大きく加速させ、新たな製品が次々に生み出されるものと考えられる。また、研究を通じて見いだされた食品機能の科学的エビデンスを消費者に対し適切に提供することで、わが国および世界の人々の食に対する理解増進につながり、食品産業全体の活性化が期待される。

微生物叢は植物（作物）、動物（家畜）など、様々な生命体との共生関係にあると考えられる。本戦略プロポーザルの推進を通じて構築される技術基盤を、作物や家畜が宿主となるような微生物叢研究においても活用することで、例えば食料増産や品質向上に資する技術開発は大きく加速され、農業、畜産業などの活性化が期待される。

将来的に、シーケンス技術の更なる発展によって簡便かつ安価にメタゲノム解析が可能な環境が整えば、スマートウォッチなどの生体モニタリング機器との組合せによって、健康産業の活性化が期待される。また、トイレでの糞便や尿などの経時的なサンプリングおよび解析が容易に実施可能となれば、トイレで日々の健康状態の把握が可能になり、未来の健康産業の重要な情報基盤となることも期待される。

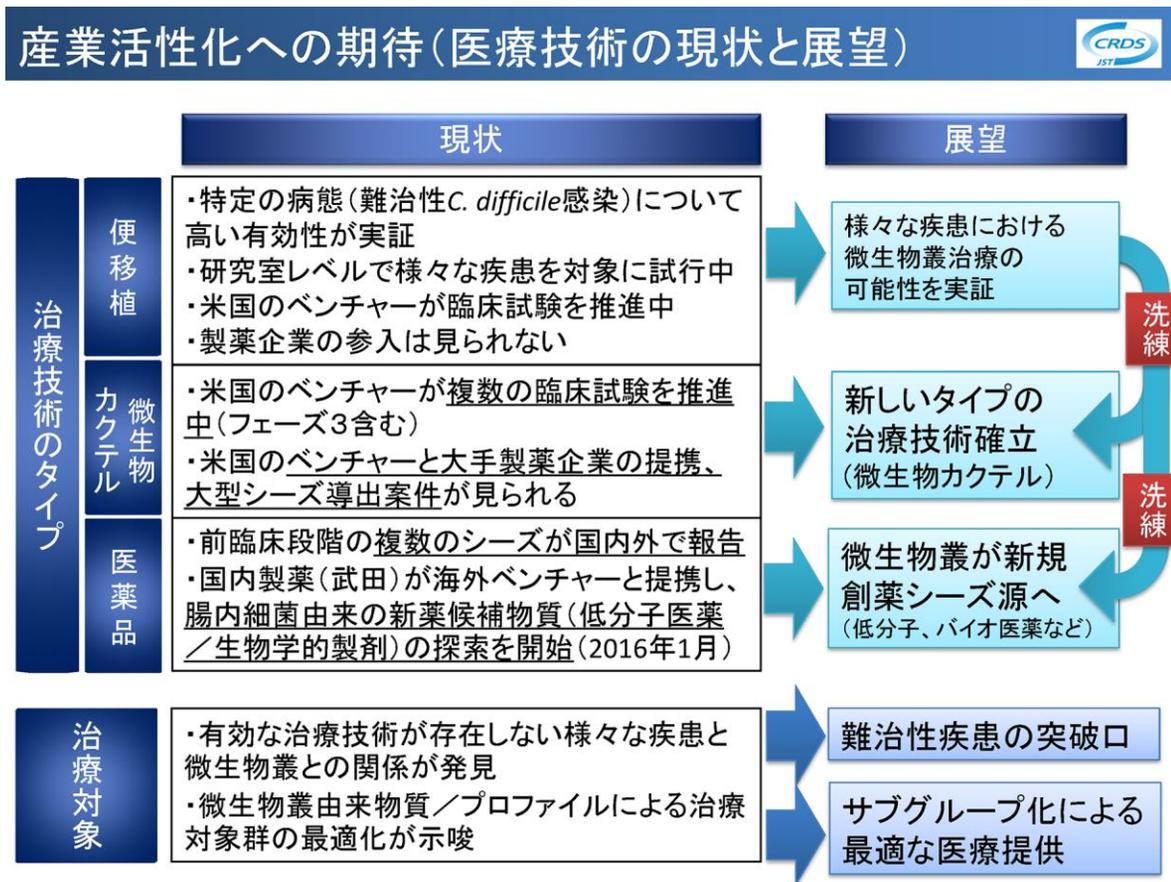


図 2-7. 産業活性化への期待（医療技術の現状と展望）

微生物叢に着目した医療技術創出に対する製薬企業の期待は大きい。

### ③医療費・介護費の最適化

わが国の医療費は、医療技術の高コスト化や高齢者人口の増加に伴う医療ニーズの増大などによって今後さらなる高騰が予想されている。また、介護費についても、介護ニーズの増大による高騰が予想されている。本戦略プロポーザルの推進を通じて健常者や疾患のサブグループ化が進展し、安全性・有効性の高い集団を予め同定することで効果的・効率的な健康・医療技術の提供が可能となり、費用対効果は大きく高まる。また、ヒト微生物叢の知見に基づき、発症予防（先制医療）、重症化予防、重篤な発作予防などの予防が実践されることで、医療費・介護費の最適化が期待される。将来的には、それら取り組みを通じて捻出された資金の一部を研究開発へと回し、更なる研究の進展と医療費・介護費最適化に向けた取り組みの資金源とする、といった仕組みの構築も期待される。

### 2-3. 科学技術上の効果

#### ①新たな研究分野の確立・・・“微生物叢の科学”(図2-8)

微生物叢の存在については19世紀中頃から徐々に認識されていたが、解析技術の限界から詳細は謎に包まれていた。21世紀に入り、次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析技術の発展・普及に伴い、微生物叢が様々な生命現象、疾患発症と関係していることが見い出されてきた。今後は、わが国が強みを有する微生物叢関連技術を最大限活用することで詳細な分子メカニズムの解明が進展し、様々な生命現象の理解の深化につながるものと考えられる。また、健康・医療技術の新たなシーズも次々に見い出されてくるものと考えられ、社会実装の観点からも実りの多い研究分野となりうる。

現状は腸内細菌を対象とした研究が多く見受けられるが、微生物叢はその他の部位（口耳鼻腔、皮膚、呼吸器、生殖器など）にも存在する上に、細菌以外の微生物（真菌、ウイルスなど）についても今後の研究展開が期待される。さらに、微生物叢は植物、家畜、ペット、土壌、大気、海洋、生活空間など様々なところに存在しており、それぞれの理解・制御において微生物叢は大きな意味を有すると予想される。将来的には微生物のレベルにおける食料関連技術の開発や生物多様性の重要性を議論するためのエビデンス創出などにつながることも期待される。

本戦略プロポーザルの推進を通じて構築される技術基盤は、ヒト以外の微生物叢研究においても活用可能なものである。本戦略プロポーザルの推進によって、微生物叢が様々な分野における新たな研究の切り口として大きく展開するものと期待される。

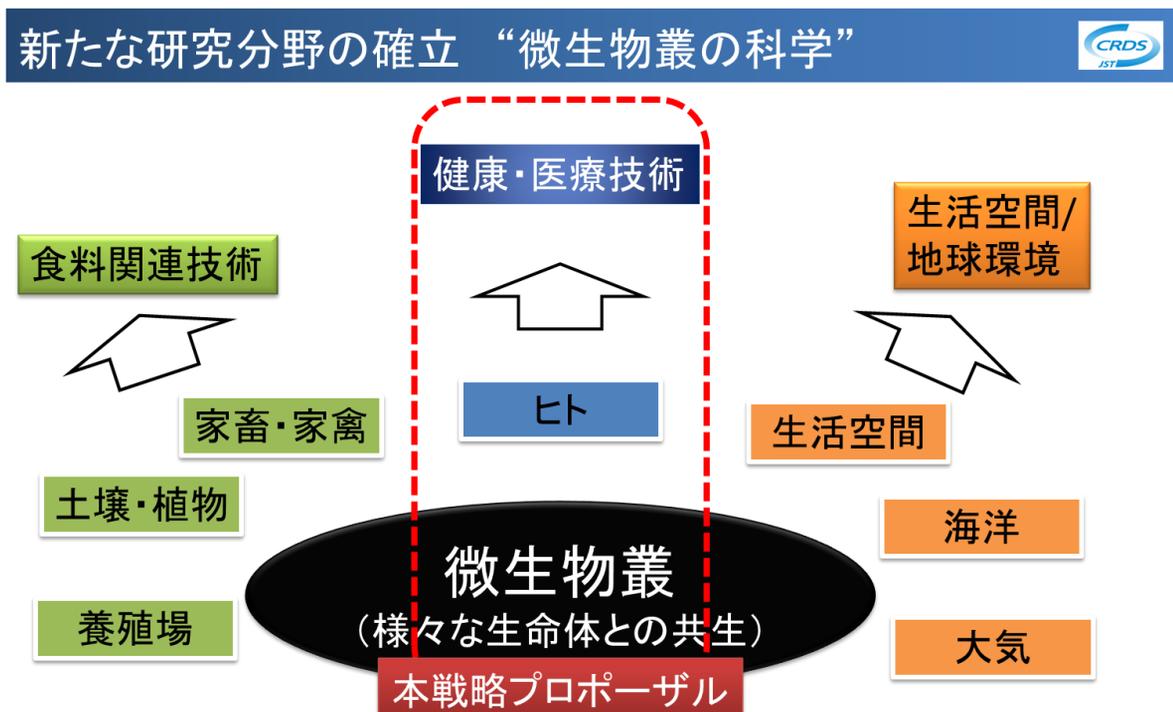


図2-8. 新たな研究分野の確立

微生物叢は地球上のあらゆる場所に存在。ヒト微生物叢で得られた知的基盤、技術は多方面へ展開が可能で、微生物叢を切り口とした研究によって様々な生命現象などの理解は大きく進展が期待。

## ②大規模データによる仮説の構築と要素研究・技術の推進(図 2-9)

生命システムを理解するためには、個々の分子を対象とした研究だけでは限界がある。これからのライフサイエンス・臨床医学分野の研究開発は、大規模データ（生命情報、臨床情報、社会データなど）の解析によって新たな仮説を見出し、メカニズム研究を推進する、という研究アプローチが発展するものと考えられる。ヒト微生物叢は極めて複雑な様相を呈しており、そのような研究アプローチの必要性は高く、積極的な取り組みが期待される。例えば日本人の生活習慣（食事、運動など）、健康状態／疾患関連情報、オミクス情報（メタゲノム、メタボロームなど）などの膨大な情報をデータベース化し、統合解析を実施することで多くの知見、仮説が見い出される。それらを、わが国が強みを有する微生物叢関連技術を駆使し、詳細なメカニズム解明を進め、実証することで、社会実装へとつなげていく。一方で、ヒト微生物叢は様々な生命現象と関係すると考えられ、ヒト微生物叢という切り口をきっかけに、様々な生命科学、健康・疾患科学研究が、ますます大規模データを見ながら要素技術・研究を推進する方向へとシフトしていくものと考えられる。

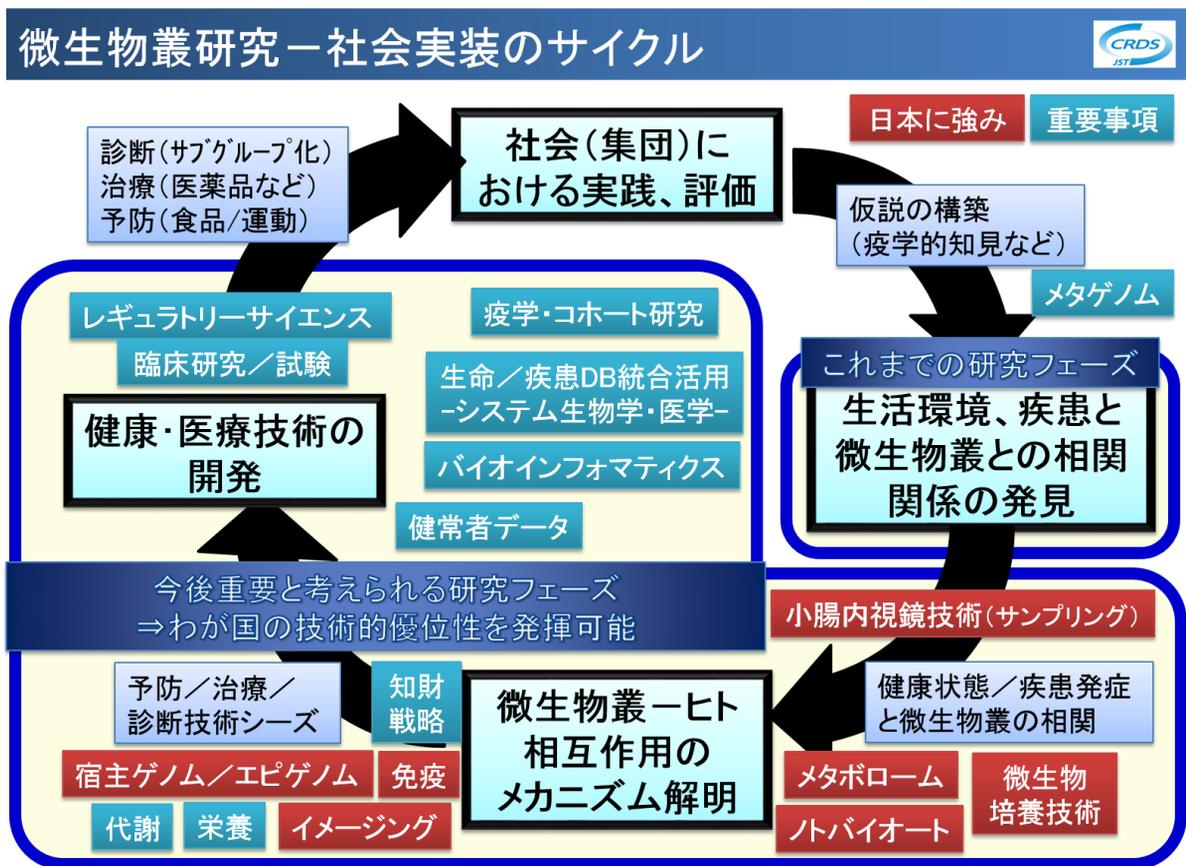


図 2-9. 微生物叢研究－社会実装のサイクル

## 参考文献

- 1) 国立社会保障・人口問題研究所、日本の将来推計人口（平成24年1月推計）報告書  
<http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/newest04/sh2401top.html>
- 2) 平成24年版 高齢社会白書  
[http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2012/zenbun/s1\\_1\\_1\\_02.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2012/zenbun/s1_1_1_02.html)
- 3) 厚生労働省 HP、社会保障に係る費用の将来推計の改定について（平成24年3月）  
[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/shakaihoshou/dl/shouraisu\\_ikei.pdf](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/shakaihoshou/dl/shouraisu_ikei.pdf)
- 4) 厚生労働省 HP、医療保障制度に関する国際関係資料について  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/hoken/iryuu/hoken11/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/hoken/iryuu/hoken11/)
- 5) 健康・医療戦略（平成26年7月22日、閣議決定）  
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryuu/suisin/ketteisiryuu/dai2/siryuu1.pdf>
- 6) Won-Jae.Lee & K. Hase. 2014. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat. Chem. Biol.* 10:416-424.
- 7) Vedanta Biosciences 社 HP  
<http://www.vedantabio.com/news/>
- 8) Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JFWM, Tijssen JGP, Speelman P, Dijkgraaf MGW, Keller JJ. 2013. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 368:407-415.
- 9) 服部正平. 2014. ヒト腸内マイクロバイオーム解析のための最新技術、pp.412-422. 日本臨床免疫学会誌、37(5)  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/37/5/37\\_412/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/37/5/37_412/_pdf)
- 10) 西嶋傑ら. 2015. ヒト腸内細菌叢メタゲノムデータの国間比較解析、腸内細菌学雑誌、29(2):96.  
<http://bifidus-fund.jp/meeting/pdf/19th/A9-16.pdf>
- 11) 厚生労働省プレスリリース（平成27年9月11日）、百歳高齢者表彰の対象者は30,379人  
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304250-Roukenkyoku-Koureishashienka/0000097112.pdf>
- 12) Robert A Koeth, Zeneng Wang, Bruce S Levison, Jennifer A Buffa, Elin Org, Brendan T Sheehy, Earl B Britt, Xiaoming Fu, Yuping Wu, Lin Li, Jonathan D Smith, Joseph A DiDonato, Jun Chen, Hongzhe Li, Gary D Wu, James D Lewis, Manya Warriar, J Mark Brown, Ronald M Krauss, W H Wilson Tang, Frederic D Bushman, Aldons J Lusis & Stanley L Hazen. 2013. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 19:576-585
- 13) 医薬品産業ビジョン2013 資料編 厚生労働省  
（日本製薬工業協会「DATE BOOK」の「開発段階別化合物数と承認取得数」より算出）  
[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision\\_2013b.pdf](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision_2013b.pdf)

### 3. 具体的な研究開発課題

#### (1)【基盤技術】微生物叢の操作・培養・解析技術開発

##### (A) 難培養微生物の培養技術

###### 研究項目

- ・メタゲノム解析結果に基づく培養技術の検討
- ・土壌細菌など、他領域で用いられる微生物培養技術の改良・導入
- ・培養条件検討のハイスループト化

ヒト微生物叢から健康状態や疾患発症などと強く関係する微生物の培養が可能となれば、機能解明に向けた研究は大きく進展するが、腸内の絶対嫌気性細菌や共培養が必要な細菌など、いまだに単培養が困難な微生物は多く存在する。わが国では、長年にわたってアカデミアや食品企業などで微生物培養の開発研究が活発に行われており、膨大な培養ノウハウの蓄積によって世界トップレベルの技術となっている。一方、ノウハウを有する研究者の高齢化も見られるため、関連する分野の研究者との連携を通じ、ノウハウの継承と更なる技術開発を進めるべきである。

メタゲノム解析が今後さらに精緻化することで、遺伝子情報をベースとした微生物の代謝経路、生合成物質の予測が容易となり、培養条件の検討は大きく加速するものと期待される。現状ではメタゲノム研究者と培養技術を有する研究者の共同研究は稀であるため、連携加速が必要である。また、土壌細菌やルーメン細菌などのヒト由来微生物以外の培養で用いられるテクニックや知識も共有化し、適宜改良・導入することで、培養技術の選択肢は広がりうる。

微生物叢は多種多様であるが、例えば宿主（ヒト）相互作用においてカギとなる微生物はある程度絞られる可能性がある。従って、まずは疾患や健康状態との関連性が強く示唆される微生物集団をメタゲノム解析などによって絞り込んだ上で、培養技術のノウハウを有するアカデミアや企業研究者が培養へ挑戦する、というアプローチが有効であると考えられる。

以上のいずれの取り組みも相当なマンパワーが要求される。将来的に微生物培養が研究の更なる展開におけるボトルネックとなることを避けるため、培養条件検討のハイスループト化技術も並行して開発することが望ましい。例えば、マイクロ流体デバイス内でのドロップレットを用いた技術が考えられる。開発に当たっては、培養ノウハウを有する研究者と、工学研究者などの分野を越えた連携が期待される。特に、若手研究者による、従来の培養の概念を変革しうる新しい視点でのアイデアが期待される。

##### (B) 微生物叢機能の *in vivo* 解析技術（ノトバイオートなど）

###### 研究項目

- ・ノトバイオート動物の作成（マウス、ラット、マーモセットなど）
- ・遺伝子改変動物のノトバイオート化（マウス、ラット、マーモセットなど）
- ・ヒトへの外挿性の高いモデル動物の構築（ヒト化マウス：ヒト免疫化、ヒト微生物叢化、ヒト上皮化など）

特定の微生物の宿主中における役割を調べる手段として、無菌化した動物に特定の微生物のみを移植し維持する、ノトバイオート技術が用いられる。ノトバイオート技術にはモデル動物や微生物の精密な操作・管理が不可欠であるが、わが国には長年にわたってそれらを実践し熟練した技術を有する研究者・技術員が存在し、微生物叢研究におけるわが国の技術的優位性の1つとなっている。

また、国内の生命／健康／疾患科学研究者が作成した遺伝子改変マウスの無菌化も数ヶ月で可能であり、迅速なノトバイオート化によって、微生物叢－宿主相互作用の理解は加速すると期待される。

微生物叢研究のモデル動物としてはマウスが最も頻繁に用いられている。ラットはマウスよりもサイズが大きいため、よりヒトに近い性状を持つと考えられる。ラットも無菌化に成功しており、ゲノム編集技術（CRISPR/Cas9など）の登場によって遺伝子改変のハードルも徐々に下がるなど、ラットについても有用なモデル動物として確立しつつある。それらモデル動物で得られた知見をヒト臨床へと適用する際は、進化的に高等な動物、あるいは霊長類での検証も有用であり、例えばマーマモセットについては無菌化にも成功しており、活用が期待される。

モデル動物とヒトの間には種差が存在し、得られた知見をヒトにどこまで反映できるかは不明確である。従って、マウスで得られた知見をヒトにトランスレーション可能なモデル構築が必要となる。そのアプローチの1つとして、例えばヒト腸内環境を再現したモデル動物の構築（例えば、ヒト化マウス：マウスの腸上皮を脱落させヒト腸管上皮オルガノイドを移植・生着<sup>1)</sup>、ヒト糞便（微生物叢）の移植、免疫系のヒト化など）などの開発が期待される。

**(C) サンプリング技術（小腸内視鏡など）**

研究項目

- ・小腸内視鏡などを用いた腸管上皮サンプリングの実施
- ・サンプリングの実施環境や実施者の手技に依存しない微生物叢サンプリング技術開発（糞便、皮膚、口耳鼻腔など）
- ・サンプルの保存・処理技術（室温保存、ノイズ（宿主 DNA など）の除去など）

微生物叢サンプルの採取が、その機能解明における出発点となるが、取り組むべきテーマは多い。例えば、腸内細菌の研究では糞便サンプルが多く用いられてきたが、糞便と腸管上皮粘膜付近で微生物叢が異なっていることが示唆されており、ヒト腸管上皮の直接サンプリングへの期待は大きい。欧米では小腸部位における直接サンプリングは技術的に非常に困難であるとされ、未開拓の部位となっているが、わが国は小腸内視鏡検査を世界でも多く実施するなど高い技術力を有しており、小腸内視鏡を用いた小腸部位のサンプリングが可能である。また、大腸の内視鏡検査がわが国で多く実施されている点も、大きな強みである。つまり、サンプル面で、わが国が欧米と比して競争力を有するものであり、わが国において腸管上皮のサンプルを取得・解析することで、世界をリードする成果創出へとつながりうる。将来的には、カプセル内視鏡などを用いた小腸～回腸～大腸部位のサンプリングも期待され、それら技術開発も今後の推進が期待される。

サンプリング条件によって解析に大きく影響するため、今後より精緻なメカニズム解明を実施するにあたって、サンプリング条件の統一は大きな課題である（「4-1 (3) 研究プロトコル統一」も参照）。将来的に微生物叢の検査が一般化した場合には、病院や健診センター、自宅でのサンプリングを実施する形式がありうる。そのような場合も視野に入れ、サンプリングの実施環境（保存状態など）や実施者の手技による差異を極力最小化する、簡便かつ安価なサンプリング技術および輸送法の開発が必要である。さらに今後は、腸管や糞便に限定せず、全身の微生物叢へと対象を拡大していくことが期待される。皮膚微生物叢や口耳鼻腔微生物叢についても、従来法と比べ、より簡便かつ安定したサンプリングが可能な技術開発が期待される。サンプリングから分析までの処理における懸念点としては、サンプルの保存温度や、宿主由来 DNA の除去手法などが挙げられるが、世界基準の標準条件、手法は現状では確立していない。以上より、簡便かつ安価で安定したゴールドスタンダードと成り得るサンプリング条件を設定し、大規模解析を進めることで、日本発の標準手法を世界基準とすることも期待される。

#### (D) メタゲノム/メタトランスクリプトーム解析技術

##### 研究項目

- ・メタゲノム解析の精緻化・高速化
- ・メタトランスクリプトーム解析技術の開発
- ・メタゲノム解析に必須な微生物ゲノム情報の整備（日本人特有の細菌、マーマモセットやマウスの細菌、真菌、ウイルスなど）

メタゲノムという概念は 20 世紀末の時点で既に見受けられるが<sup>2)</sup>、2005 年の次世代シーケンサーの登場、その性能向上に伴う解析コストの低下によって、メタゲノム解析技術（微生物叢のプロファイル（構成割合）やそれらの遺伝子情報を取得）が大きく発展、普及した。近年、微生物叢研究がますます活発になりつつある背景としては、メタゲノム解析技術の進展が大きく関係しているものと考えられる。

現状のメタゲノム解析では、コストと解析時間、データ処理の関係から目的に合わせて 2 つの解析方法を使用している。一つは 16S rRNA 解析で、安価かつ解析時間とデータ量が少ないため、解析サンプル数が多量な場合などで使用される。ただし、解析結果をデータベースに対する相同性によって分類するため、レファレンスが必要であり、細菌叢の菌種レベルでの構成を解析するのみとなる。もう一つはショットガン法を用いた全ゲノム解析であり、16S rRNA よりも高価（10 倍程度）で、解析時間とデータ量は多くなる。この方法では細菌叢から抽出した全 DNA を解析するため、菌種の構成だけでなく、株レベルの違いや独自に保持する遺伝子配列などが取得可能であり、レファレンス作りやより精緻な解析に使用される。例えば、大腸菌には様々な株があり、O157 株は高い毒性を示すなど、種は同じであっても株レベルで性状や病原性の違いが見られることは多い。

上記から、メタゲノム解析技術については既に成熟しているように思われるが技術的、費用的、時間的な改良点はまだまだ沢山ある。例えば、より精緻な解析を可能とするアセンブラソフトウェアなどや、細菌叢中に存在する菌数が少ないことで詳細なゲノムマップが得られていない生物種を解析するために読み取り深度を深める技術（ディープシーケンシング）などの開発が期待されるとともに、進められている。ユーザー側のニーズ（機能、

ユーザビリティ)を踏まえたソフトウェア開発であることが求められ、そのためにはソフトウェア開発者とユーザー間の距離が近い環境にあることが重要である。

微生物には、同種の微生物の密度に応じて遺伝子転写量を調節し、物質生産をコントロールする現象 (quorum sensing)が見られるなど、ゲノム上の遺伝子が実際に一様に発現しているとは限らない。例えば、メタゲノム、メタボロームに変化は無いが、微生物叢の転写産物量のみが変化し、疾患発症へとつながっていくケースも見られる<sup>3)</sup>。微生物叢の転写産物の網羅的解析 (メタトランスクリプトーム)は、将来的な重要性は大きいと考えられ、わが国においても次世代の解析技術として研究を開始すべきである。

メタゲノム解析の結果を微生物のプロファイルへと紐付けるためには、個々の微生物ゲノムがレファレンスとして整備されていることが前提である。欧米の既存プロジェクトをはじめ、微生物ゲノムの情報は充実してきたが、それらは主に欧米人由来のデータとなり、日本人由来のものは僅かである。また、欧米の大型プロジェクトの方向性を見る限り、これ以上のレファレンスの充実は期待できない。例えば、欧米人では少なく、日本人に特徴的な腸内細菌叢に存在する遺伝子 (海藻を消化可能な多糖類分解酵素)が発見されたように、日本人に特有の微生物が一定数存在するものと考えられる<sup>4)</sup>。つまり、今後、日本人を対象としたより精緻な研究を推進するにあたっては、日本人に特有の微生物ゲノム情報の必要性が非常に高いと言える。

一方で、研究基盤となるマウスやマーモセットなど、ヒト以外の生物種由来の微生物叢のメタゲノム情報も大きく不足している。わが国において整備する意義の大きな生物種を宿主とした微生物叢のゲノム配列を決定し、レファレンスとして整備を進めていくことが重要である。

研究対象とする微生物としては、レファレンスの整備状況や解析技術の成熟度を鑑み、当面は細菌を中心に進めていくことが望ましい。ただし、真菌、ウイルス (バクテリオファージなど)なども微生物叢を構成する重要な微生物であり、それらに関しても将来的な解析に向けて、着実にレファレンス整備、および解析技術開発を進めていくべきである。

### (E) メタボローム解析技術

#### 研究項目

- ・メタボローム解析技術の精緻化・高速化
- ・標準化合物のライブラリ化
- ・機能性代謝産物候補の合成・生成法の開発

メタゲノム解析の進展によって微生物叢と宿主 (ヒト) の健康状態/疾患などとの相関について多くの示唆が得られているが、具体的な相互作用の詳細に迫るためには、メタボローム解析による微生物叢の代謝産物の網羅的な解析が重要な役割を担う。近年の研究では、微生物叢による代謝産物が宿主の健康状態/疾患と関係することが、ヒトおよびマウスなどを用いた研究で続々と明らかになっており、機能性の代謝産物の解析・同定の重要性はますます高まっている<sup>5)</sup>。わが国のメタボローム解析技術/システムは世界トップレベルの能力を有しており、更なる技術開発によってわが国の技術的優位性を強化し、微生物叢研究全体を大きく加速させる原動力となる事が期待される。

従来は既知の代謝産物を基準に定量的な検出・解析が可能なターゲット解析法が中心であるが、近年では計測・解析技術の高度化によって、未知の代謝産物の同定を目指すノンターゲット解析についてわが国で優れた研究が進められている。ノンターゲット解析では一定濃度以上の代謝物質の全シグナルを取得可能だが、化合物との紐付けが容易ではなく、定量性も低いため、更なるソフトウェア開発などが重要である。また、微生物叢は多種多様な未知の低分子を日々産生していると考えられ、メタボローム解析によるそれらの構造決定、機能解明への期待も大きい。

一般に、質の高いメタボローム解析を実施するためには、標準化合物のライブラリが必要である。標準化合物を有していることで測定の度に適切なチューニングが可能となり、解析データの質が維持される。ヒト微生物叢のメタボローム解析を今後大きく推進する場合、ヒト微生物叢由来物質のライブラリ化が必要である。

メタボローム解析によって機能性代謝産物の候補が見い出された場合、次は機能性代謝産物に着目した研究となる。例えば医薬品、或いは健康向上に資する機能性分子の候補として効果検証のアッセイを実施する際は一定量の物質が必要だが、微生物叢由来の代謝産物は既知の化合物と異なる構造を有することも多く、市販品からの入手や化学合成は容易ではない。このため、代謝産物の生合成遺伝子配列を組換えた微生物による物質生産システム法の構築も重要なテーマとなる。

## 参考文献

- 1) Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tuchiya K, Clevers H, Watanabe M. 2012. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nat Med.* 18(4):618-623.
- 2) Jo Handelsman, Michelle R. Rondon, Sean F. Brady, Jon Clardy, Robert M. Goodman. 1998. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem. Biol.* 5: 245-249.
- 3) Cullender TC1, Chassaing B, Janzon A, Kumar K, Muller CE, Werner JJ, Angenent LT, Bell ME, Hay AG, Peterson DA, Walter J, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT, Ley RE. 2013. Innate and adaptive immunity interact to quench microbiome flagellar motility in the gut. *Cell Host and Microbe.* 14(5). 571-581.
- 4) Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. 2010. Transfer of carbohydrate-activity enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature.* 464: 908-912.
- 5) Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. 2013. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature.* 499(7456):97-101.

## (2)【基盤情報】関連情報の収集・解析

### (A) 日本人の健常者データの収集・解析

研究項目

- ・日本人の健常者の生体サンプル、生活習慣情報、臨床情報、社会データの経時的な収集
- ・生体サンプルの保管（バイオバンク）
- ・生体サンプルの解析（ヒトゲノム、メタゲノム、メタトランスクリプトーム、メタボロームなど）
- ・日本人の健常者のサブグループ化

疾患発症メカニズムの理解を深め、健康・医療技術開発を加速させるためには、比較対照として健常者のデータが必須である。個々のラボで散発的に収集するのではなく、トップダウンで必要な人数規模のデータを取得し、疾患研究や健康・医療技術開発に取り組む研究者に提供していくことが効率的・効果的である。例えば、米国 HMP では、300 名の健常者データ（臨床情報、サンプル（口鼻腔、皮膚、消化管、尿路））を収集・解析しているが、わが国においても解析条件の設定に十分な検討を重ねた上で、個人情報保護に十分留意し、集中的に取り組むべきである。

対照群としては、各世代（乳幼児、小児、大人、高齢者、超高齢者）の男女について、様々な地域からの協力を得ることが望ましい。遺伝的背景を揃えた解析のためには一卵性双生児も含めることが有効で、三世代（祖父母、両親、子供）或いはそれ以上を含めることで世代を超えた比較も可能となる。収集データとしては、微生物叢や宿主（ヒト）の生体サンプルに加え、詳細な生活習慣（食事、運動など）、臨床情報（尿・血液データ、食事・栄養成分、運動量、喫煙・アルコール歴など）、既往歴、投薬履歴（特に抗生物質）、社会データ（家族構成など）などについて、経時的な取得が重要である。

以上を通じて収集した大規模な生体サンプルについては、速やかにバイオバンクを構築した上で適切な方法で保管し、解析体制が整い次第、メタゲノム解析、メタトランスクリプトーム解析、メタボローム解析、ヒトゲノム解析などの速やかな実施が望ましい。

生体サンプルの解析データと臨床情報を合わせた解析を実施することで、微生物叢のプロファイルのタイプに応じて日本人をある程度の粒度でサブグループ化し、その結果、疾患発症群との比較研究の効果的・効率的なデザインが可能になると期待される。

### (B) 疫学研究

研究項目

- ・民族差、地域差、生活習慣（食事、運動など）、年齢構成（乳幼児、小児、成人、高齢者）、社会データ（家族構成、年収、家庭環境、職業、学歴など）、既往歴、医療データ（抗生物質や医薬品の投与履歴など）などに着目したコホート研究
- ・超高齢者を対象としたコホート研究
- ・ハイリスク群を対象としたコホート研究
- ・出生コホート研究による、日本人の成長段階に応じた微生物叢のプロファイル変遷モデルの確立

これまでの疫学研究に基づく解析で、微生物叢が民族や食事、年齢、疾患などによって大きく異なることが明らかになっている<sup>1)</sup>。今後は、それら既存の知見に基づき、より精

度の高い解析を目的とした疫学研究をデザインし推進することで、健康・医療技術の創出へ大きくつながりうる仮説構築が期待される。

例えば、民族差の観点から日本人と欧米人<sup>2),3)</sup>、日本人とアジア各国の人々<sup>4)</sup>、日本在住／海外在住の日本人などの比較が考えられる。また、年齢構成としては乳幼児、小児、成人、高齢者が考えられる。それぞれについて、生活習慣（食事、運動など）や社会データ（家族構成、年収、家庭環境、職業、学歴など）、医療環境（抗生物質や医薬品の投与履歴など）などのデータを精緻に取得し、様々な切り口での解析を実施する。例えば、抗生物質の投与によって腸内細菌叢が大きく変わり疾患発症リスクを高めることも示唆されているが<sup>5)</sup>、近年の疾病構造の変化と抗生物質投与量が関係する可能性もあり、より精緻な疫学的知見が得られることで、抗生物質使用の適正化に向けたエビデンスともなりうる。

わが国は世界一の超高齢社会となっており、例えば100歳以上の高齢者コホートが国内で既に構築されている<sup>6)</sup>。わが国独自の研究実施基盤であると言え、微生物叢研究の推進における大きな強みの1つと考えられる。

微生物叢の変化は、疾患の発症前から既にはじまっていることが示唆されている<sup>7)</sup>。従って、様々な疾患のハイリスク群を対象としたコホート研究を推進し解析することで、疾患の発症を予測するバイオマーカー発見や発症前での治療につながりうる。

これまでの研究で、腸内細菌叢は年齢層（乳幼児、小児、成人、高齢者）によって大きく変化することが知られている。例えば、近年実施されているアフリカの小児を対象とした大規模追跡研究では、成長に応じた平均的な腸内細菌叢のモデルが構築されつつ有り、今後も知見が蓄積することで平均モデルからの逸脱と健康状態（成長障害、クワシオルコル（栄養障害の1つ）、感染症への抵抗力低下など）や特定の疾患発症との関係などが見い出される可能性もある<sup>8)</sup>。わが国においても、出生コホート研究を通じて、日本人の成長段階に応じた平均的な微生物叢のプロファイルを明らかにすることで、健康状態を測る重要な指標の1つになると期待される。

なお、コホート研究は、参加者の負担に加え、構築において関係者の多大な労力と時間を要することから、原則としては既存のコホート研究を最大限活用することが望ましい。また、わが国の保健医療行政において収集される様々なデータ群（母子手帳、乳幼児・学童健診、義務教育などにおける健康診断・体力測定・学力テスト、企業における健康診断、電子カルテ／レセプト、介護情報、年収や家族構成など）についても活用が期待される。それらでは十分な結果が得られない場合は、議論を重ねた上で新規のコホートを構築し推進する。

## 参考資料

- 1) Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 486:222-227.

- 2) 服部正平. 2014. ヒト腸内マイクロバイオーーム解析のための最新技術、pp.412-422.日本臨床免疫学会会誌.37(5)  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/37/5/37\\_412/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsci/37/5/37_412/_pdf)
- 3) 西嶋傑ら. 2015. ヒト腸内細菌叢メタゲノムデータの国間比較解析. 腸内細菌学雑誌. 29(2):96  
<http://bifidus-fund.jp/meeting/pdf/19th/A9-16.pdf>
- 4) Nakayama J, Watanabe K, Jiang J, Matsuda K, Chao SH, Haryono P, La-Ongkham O, Sarwoko MA, Sujaya IN, Zhao L, Chen KT, Chen YP, Chiu HH, Hidaka T, Huang NX, Kiyohara C, Kurakawa T2, Sakamoto N, Sonomoto K, Tashiro K, Tsuji H, Chen MJ, Leelavatcharamas V, Liao CC, Nitisingprasert S, Rahayu ES, Ren FZ, Tsai YC, Lee YK. 2015. Diversity in gut bacterial community of school-age children in Asia. Sci.Rep. 5:8397.
- 5) Cindy K. Barha, Courtney W. Hanna, Katrina G. Salvante, Samantha L. Wilson, Wendy P. Robinson, Rachel M. Altman, Pablo A. Nepomnaschy. 2016. Number of Children and Telomere Length in Women: A Prospective, Longitudinal Evaluation. PLoS One. Jan 5 : 11(1)
- 6) 慶應義塾大学 老年内科 HP  
<http://keio-med.jp/rounen/research/cat1/>
- 7) Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. 2012. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. Cell Metab. 16(5):559-64
- 8) Garrett,W.S. Kwashiorkor and the gut microbiota. 2013. N Engl J Med. 368 (18):1746-1747

### (3)【理解】生命・健康・疾患科学研究

#### (A) 生命科学／健康・疾患科学

##### 研究項目

- ・微生物叢と宿主上皮部位、および宿主全身との相互作用の解明（免疫、栄養、代謝、宿主ゲノム／エピゲノム、イメージングなど）
- ・微生物叢－宿主共生関係の破綻、疾患発症メカニズムの解明（健康状態（栄養など）、精神・神経疾患、自己免疫疾患、生活習慣病、がん、感染症など）
- ・疾患発症リスクを増大／減少させる微生物集団の同定、関係分子の同定
- ・健康・医療技術シーズのモデル動物を用いた検証（マウス、ラット、マーモセットなど）

ヒトゲノム研究の急速な進展により、疾患と関連するゲノム情報の理解が大きく進展し、昨今ではゲノムの差異に立脚した個別化医療が社会実装されつつある。しかし、いわゆる生活習慣病（心血管疾患、肥満、糖尿病など）や精神・神経疾患など、多くの疾患は遺伝的要因に加えて、長年にわたる環境要因（生活習慣など）の蓄積が大きく関係している。ヒトの微生物叢は外界と面する上皮部位に存在するため、例えば日々の食事などに直接的に晒されることで微生物叢のプロファイルが変化し、徐々に宿主（ヒト）にも影響を与え、恒常性の破綻、疾患発症へとつながっていくものと考えられる。

通常、微生物叢は宿主と複雑な相互作用の上で共生関係にあるものと考えられる。また、微生物叢が代謝産物などを介して、局所だけではなく全身の組織・器官と相互作用していることも明らかになりつつあり、例えば腸内細菌叢と自閉症などとの関係を示唆するデータも見受けられる<sup>1)</sup>。また、異なる部位の微生物叢が相互作用し、全身性の疾患発症へつながることも示唆されている（例えば、口腔細菌－腸内細菌－リウマチ<sup>2)</sup>）。それら相互作用を解明するためには、本章で既に述べた（1）基盤技術、（2）基盤情報などを最大限活用し、免疫研究、栄養研究、代謝研究、宿主ゲノム／エピゲノム研究、イメージング研究など、様々な研究分野を融合した取り組みが重要である。それら学問分野と微生物叢研究との関係は次の通りである。

- 免疫：腸内細菌叢は宿主の免疫系（特に粘膜免疫）に恒常的に働きかけていることが見い出されている<sup>3)</sup>。わが国の粘膜免疫研究の水準は世界トップレベルであり、その高度な知的基盤を微生物叢という新たなフロンティアにおいて活用することで、大きな成果が期待される。また、同じく世界トップレベルにある自然免疫研究についても、従来は個々の病原菌との関係を見るにとどまっていたが、微生物叢の視点から改めて研究を進めることで新たな展開が期待される。
- 栄養：腸内細菌叢のプロファイルと食事は大きく関係することが知られている<sup>4)</sup>。食事を通じた疾病予防への期待が徐々に高まっているが、その知的基盤を構築するためには、例えば食品中の機能性分子と微生物叢や宿主との関係を明らかにする、分子栄養科学が重要になると考えられる。わが国における現時点での研究者層は限定的だが、栄養疫学のアプローチに強い研究室と様々な生命現象や疾患発症メカニズムの解明を推進する研究室の連携による、多くの成果が期待される。例えば、和食と西欧食に関する疫学データの精緻な比較・検証によって、和食中の有用な機能性分子の同定も期待される。
- 代謝：ヒト微生物叢が日々産生する様々な代謝産物が、全身の様々な組織・臓器に影響を与えていることが示唆されている。それら生体分子をメタボローム解析技術で網羅的に解析することで、メカニズムの詳細な理解は大きく進展する。従来は、計測し易い酢酸、酪酸などの短鎖脂肪酸を対象とした研究が多く進められてきたが、メタボローム解析技術の高度化（ノンターゲット法など）によって長鎖脂肪酸なども研究対象として広がることが期待され、それらの機能性分子や代謝経路、受容体などを明らかにすることで、健康・医療技術につながりうる知見が得られると考えられる。
- 宿主ゲノム／エピゲノム：生活習慣などの外部刺激が全身の微生物叢の変化をもたらす、長年にわたる宿主側との相互作用の結果、恒常性の破綻をもたらすものと考えられる。その際、微生物叢と宿主の間では炎症状態が生じ、また宿主側にはエピゲノムの変化として影響が蓄積されるものと考えられる。これらのメカニズムの理解はヒト微生物叢研究の重要な知的基盤であり、健康・医療技術開発に向けた多くの示唆をもたらさう。
- イメージング：微生物叢をイメージング技術によって視覚化することで、その局在が明らかになり、新たな発見が期待される。複数の微生物種や株の精緻な *in vivo* ライブイメージングを可能とする技術の開発が期待される。

既に微生物叢との関係が示唆されている疾患の一例を図3-1（再掲）に示す。それら疾患について、欧米の研究開発動向も踏まえた上で、わが国として取り組む意義の大きな疾患を明らかにし、研究を進めていくべきであると考えられる。例えば、日本人特有の発症メカニズムを示す疾患（肥満、2型糖尿病、アトピーなど）、わが国に特に多く見られる疾患（IgA腎症、川崎病など）、わが国において急速にニーズの高まっている疾患（炎症性腸疾患（IBD）：潰瘍性大腸炎／クローン病、多発性硬化症、大腸がんなど）、その他アンメットメディカルニーズの高い疾患（高齢者の呼吸器感染症・認知症、精神・神経疾患、自己免疫疾患など）などが挙げられる。

これら重要性の高い疾患について、健常者と発症者の比較を様々なデータ項目（生活習慣、メタゲノム／メタボローム情報など）で解析し、疾患発症リスクを増大あるいは減少させる微生物の同定を試みる。昨今広がりつつある便移植治療では、スーパードナー（特に高い治療効果を示す糞便を有するドナーの存在）が認識されつつあり、そのサンプル解析によっても有用な微生物や関連分子の同定が大きく進展すると期待される<sup>5)</sup>。そして、これらの研究を通じて微生物叢－宿主間の恒常性破綻に至るメカニズムを明らかにする。

メカニズムの理解を深化させる中で見い出された健康・医療技術シーズについて、マウスに加えラット、マーモセットなどの検証によって、ヒトの疾患発症メカニズムへの外挿可能性は大きく高まる。特に無菌化したマーモセットを用いた研究はわが国の大きな強みとなりえるもので、重要性は高い。

### 微生物叢との関係が示唆される疾患群



疾患タイプ	関係が示唆される疾患（青字：臨床研究も進行中（※1））
消化器疾患	偽膜性腸炎（難治性 Clostridium difficile 感染）（※2）、炎症性腸疾患（IBD：潰瘍性大腸炎、クローン病）、過敏性大腸炎、セリアック病 など
皮膚疾患	アトピー、尋常性乾癬 など
口腔疾患	粘膜炎（口腔内）、歯周病 など
呼吸器疾患	喘息、ウイルス性感染症 など
代謝・循環器・腎疾患	肥満、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、2型糖尿病、動脈硬化症、心不全、腎不全、IgA腎症 など
精神・神経疾患	自閉症 など
自己免疫疾患	多発性硬化症、1型糖尿病、アレルギー、リウマチ、網膜炎（Uveitis） など
がん	胃がん（H. pylori 感染）、大腸がん、肝臓がん、子宮体がん、免疫チェックポイント阻害治療（※3） など
周産期、小児	川崎病、早産／未熟児、流産、不妊 など
移植医療	移植片対宿主病（GVHD） など
感染症	細菌性膣炎／再発性尿路感染症、エイズ、インフルエンザ、カンジダ、ノロウイルス、大腸菌（O157） など

（※1）主に便移植だが、微生物カクテル、低分子化合物も一部進行中（詳細は付録6 表A7）  
 （※2）臨床上的の高い有効性が、ランダム化比較試験によって実証済み  
 （※3）免疫チェックポイント阻害薬と腸内細菌叢との関係が示唆され、注目を集めている

図3-1. 微生物叢との関係が示唆される疾患群、開発動向（詳細は付録6参照）

**(B) データ科学（データベースの構築と統合解析）**

## 研究項目

- ・ 統合データベースの構築
- ・ 微生物叢オミクス（メタゲノム、メタボロームなど）の統合解析
- ・ ヒトゲノム、微生物叢オミクス、臨床情報の統合解析
- ・ 微生物叢-宿主相互作用、微生物叢内の微生物間ネットワークなどのシミュレーションモデル構築および検証（dry-wet の融合）

微生物叢-宿主相互作用は、極めて複雑であると考えられるため、その全容を明らかにするためには、先述の（A）生命科学／健康・疾患科学のアプローチに加え、データ科学の重要性は高い。

微生物叢の状態（プロファイルなど）は多少の外部刺激では大きく変化せず、恒常性を維持していることが示唆されている<sup>6)</sup>。しかしながら、微生物叢の恒常性を担うカギとなる微生物や物質などの知見は全く無いため、これらの同定およびメカニズム解明に成功すれば、健康・医療技術の重要なターゲットとなる可能性もあるなど、微生物叢内の複雑なネットワーク解析への期待は大きい。

微生物叢研究を通じて得られる臨床情報、サンプル解析データなどは、データベース化を推進し、その統合解析によって多くの知見が得られるものと期待される。データベース化にあたっては、多くの研究者がアクセス出来るよう公開を原則とし、その為の法的事項の整備が必要である。さらにデータベースはその後の統合解析が可能な形式となっていることが望ましく、例えば臨床情報についてはオントロジー（用語の統一など）が重要である。将来的にAI技術を本分野においても実装するためにも、活用を視野に入れたデータベース整備が重要である。

メタゲノム、メタトランスクリプトーム、メタボロームなどのオミクス情報は、各階層を越えて複雑なネットワークを構築しているため、各階層の統合解析を実施することで多くの知見が得られる<sup>7)</sup>。さらに加えて、宿主側のゲノム情報やエピゲノム情報、免疫応答、代謝応答、臨床情報などの様々なデータ類を統合していくことで、微生物叢-宿主相互作用の本質に大きく迫っていくと考えられ、網羅的な解析手法の開発が期待される。

また、様々なデータを統合することで、微生物叢-宿主相互作用や微生物叢内の微生物間ネットワークなどに関するシミュレーションモデルの構築も期待される。同モデルの構築によって、例えばヒトの健康、疾患発症に関連する代謝パスウェイの全体を見渡した上で、適切な介入ポイントの予測が可能となり、健康・医療技術シーズの創出が加速しうる。リアルな生命現象との齟齬を最小化するためには、先述の（A）生命科学／健康・疾患科学で述べたモデル動物やヒトでの解析結果との比較により、随時互換性を検証していくことが重要である。

**参考資料**

- 1) Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. 2013. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 55(7):1451-1463

- 2) Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, Wu X, Li J, Tang L, Li Y, Lan Z, Chen B, Li Y, Zhong H, Xie H, Jie Z, Chen W, Tang S, Xu X, Wang X, Cai X, Liu S, Xia Y, Li J, Qiao X, Al-Aama JY, Chen H, Wang L, Wu QJ, Zhang F, Zheng W, Li Y, Zhang M, Luo G, Xue W, Xiao L, Li J, Chen W, Xu X, Yin Y, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Liu L, Li T, Huang Q, Li Y, Wang J. 2015. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* Aug;21(8):895-905.
- 3) Honda K., Littman D.R. 2012. The Microbiome in Infectious Disease and Inflammation. *Annu Rev of Immunol.* 30:759-795
- 4) Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM Jr, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, Turnbaugh PJ. 2015. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe.* Jan 14;17(1):72-84.
- 5) Udayappan S.D., Hartstra A.V., Dallinga-Thie G.M., Nieuwdorp M. 2014. Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Immunol.* 177(1): 24–29.
- 6) Coyte KZ, Schluter J, Foster KR. 2015. The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. *Science.* 350(6261):663-6.
- 7) Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. 2011. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature.* 469(7331): 543-547

**(4)【制御】健康・医療技術の開発**

**(A) 診断技術（健康状態の評価、疾患診断）**

研究項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・微生物叢のプロファイルや代謝産物に着目した、疾患のより精緻なサブグループ化診断法の確立</li> <li>・健康状態の評価、発症予測に用いる微生物叢関連バイオマーカーの確立</li> <li>・上記診断、評価を簡便に実施するキット開発</li> <li>・医薬品、ワクチンなどの有効性・副作用の個人差と微生物叢との関係解明、サブグループ化</li> </ul>
--

微生物叢はヒトの健康状態、疾患と大きく関係しており、微生物叢を評価することで健康状態の評価や疾患の診断などに大きく貢献するものと考えられる。また、微生物叢に着目した健康・医療技術開発を推進するにあたって、まず微生物叢の評価法を確立する必要がある。

現在、微生物叢の研究開発現場では次世代シーケンサーを用いたメタゲノムによる微生物叢のプロファイリングが実施されているが、一定のコストを要する。費用対効果の観点から、それら解析技術を社会実装する場合には、症状の見られる患者への臨床診断などに対して実施すべきと考えられる。症状の見られないハイリスク群や、さらに早期の段階における健康状態の評価などは対象者数が非常に多いため、より簡便かつ低コストな解析法が求められる。例えば、微生物叢のプロファイルを安価に検出可能なキットの開発が必要だが、これらについては臨床用のみならず、メカニズム解明を進めるための研究用キットとしての期待も大きい。

腸内細菌が食事中の脂質を代謝することで産生される TMAO (trimethylamine-N-oxide) が、心血管イベントのリスクを予測する因子であることが、大規模な疫学研究によって明らかになっている<sup>1)</sup>。このように、ヒト微生物叢の代謝産物が疾患の発症リスク因子となっているケースが今後次々と見出されることが期待される。将来的には、健康診断などにおける血液／尿検査の一環として、微生物叢代謝産物を検査項目へと導入可能なレベルにまで科学的エビデンスを蓄積することが期待される。

医薬品やワクチンの有効性や副作用には個人差があることが既に知られているが、その背景にはヒトゲノムだけでなく微生物叢の差異（腸内細菌による薬物代謝の違いなど）も関与していると考えられる<sup>2),3)</sup>。腸内細菌叢によって栄養代謝が変わることも示唆されており、食事・栄養の個別化といった観点も今後注目すべきテーマとなりうる。

### (B) 治療技術（医薬品など）

研究項目：

- ・微生物叢の制御や宿主状態の改善が可能な特定の微生物群（微生物カクテル）の同定・検証
- ・微生物叢の制御や宿主状態の改善が可能な創薬標的の同定・検証（機能分子（低分子化合物、生物学的製剤など）、宿主側の受容体など）
- ・微生物叢の制御に向けた新技術の開発
- ・レギュラトリーサイエンスの推進（新しいタイプの医療技術の審査・承認）
- ・臨床試験の推進

近年、抗生物質（バンコマイシン）が効かない偽膜性腸炎（難治性 *Clostridium difficile* 感染）が欧米で大きな問題となっていたところ、2013年に健常者の便を患者に移植する便移植治療が極めて高い奏効率を示すことが発表され<sup>4)</sup>、米国では規制当局（FDA）の承認が条件付ではあるが得られるなど、大きく注目され、開発が進められている。また、その他の疾患（IBD：炎症性腸疾患（UC：潰瘍性大腸炎、CD：クローン病）、過敏性腸症候群、2型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎、多発性硬化症、自閉症など）への便移植の臨床研究が世界中で実施されており、わが国においても UC や GVHD (graft-versus-host disease：移植片対宿主病) を対象に臨床研究が実施されている。しかし、便移植では未知の微生物や物質が大量に投与されることから、安全性における不安が残る。また、安定に同様の糞便を入手し続けることは困難であり、治療技術としての質の担保も容易ではない。また、他人の糞便を移植するという、心理的なハードルも存在すると考えられる。従って、便移植については、対象となる疾患の性質に応じて、リスクとベネフィットの観点から十分な議論を重ねた上で慎重に実施すべきであると考えられる。

より幅広い疾患を対象とした予防・治療技術とするためには、便移植に代わるより安全な技術が必要である。代替技術として、移植糞便の中で有効性のカギとなっている特定の微生物群を絞り込み、微生物カクテルとして当該微生物群を患者へ投与する技術開発が、米国にて進められている（わが国の研究成果に基づく技術も含む）。今後、微生物カクテルは医療技術としての一定の展開が期待され、様々な疾患ごとで有効性を示す個々の微生物群の探索、そして投与方法や量、最適な患者群の絞り込み、品質管理など、社会実装も視野に入れた研究開発が期待される。

更には、当該微生物群と宿主との相互作用を精緻に解析し、具体的に作用している分子や受容体を同定し、それらをターゲットとした創薬が今後大きく広がっていくと考えられる。実際に、製薬企業においてそのような動きも見られつつある。また、近年がん治療において大きく注目されている免疫チェックポイント阻害療法（PD-1 阻害薬、CTLA-4 阻害薬など）について、腸内細菌叢との関係が示唆されており、更に精緻な解析を推進することで、同治療法の最適化に大きく貢献しうるものと考えられる<sup>5),6)</sup>。

微生物叢の制御法として抗生物質が考えられるが、耐性菌出現の問題が常につきまとい、また有益な微生物叢に対しても影響を与えてしまうため、可能な限りスペクトラムの狭い抗菌薬の開発が期待される。新しいタイプの技術として、CRISPR-Cas9 などのゲノム編集技術で改変したファージを使った特定の細菌のみを除去する技術も報告されており、将来の治療の選択肢の1つとしての可能性がある<sup>7)</sup>。

一般的に、野生株の微生物には様々な外来遺伝子排除機構が存在するため、遺伝子改変は容易でない。しかしながら、ゲノム編集技術の更なる改良と微生物側の解析によってその壁を克服できれば、疾患発症のカギとなる微生物、関連遺伝子・代謝物についての研究が進み、メカニズム理解の深化のみならず、新たな治療技術としての可能性もある。

以上の治療技術シーズのうち、例えば微生物カクテルは米国において規制当局（FDA）の審査が進んでいるが、わが国においては審査ルールも明確化しておらず、早急に検討を開始することが期待される。また、臨床試験（治験）について、特に早期段階の支援を実施する事業がわが国では推進されており、そういった枠組みを最大限活用しつつ、製薬企業による開発・上市を後押ししていくことが重要と考えられる。

### (C) 予防技術（食、運動など）

研究項目：

- ・科学的エビデンスに基づく、個人の微生物叢プロファイルに応じた生活習慣改善法（食事、運動など）の開発
- ・科学的エビデンスに基づく、プロバイオティクス、プレバイオティクス機能評価マーカーの確立
- ・微生物叢の状態を悪化させる栄養素・添加物などの同定と適切な社会実装

外部環境（食事、運動、ストレスなど）から長い年月を通じて刺激を受け続けることで、全身の微生物叢が正常な状態（symbiosis）から異常な状態（dysbiosis）へと変化し、宿主との相互作用を通じて宿主側の状態が変化し、疾患へとつながっていくものと考えられる。従って、微生物叢の異常な状態を早期に検出し、適切なタイミングで予防的介入ができれば、健康状態の維持、疾患発症の予防が実現するものと期待される。予防的介入方法としては、より安価かつ安全性が高い、食事、運動などが適していると考えられる。従来の予防は、一般的なリスク回避（食事、喫煙、飲酒など）が主であったが、1人1人が十分に予防行動を実施しているとは言い難い状況であった。しかし、食事や運動、宿主の健康状態、微生物叢の状態などを複合的に解析し、1人1人の体質に最適な生活習慣改善法（食事、運動など）が開発されることで、より高いモチベーションで予防が実践されるものと期待される。

また、予防に関する科学的エビデンス収集は一般に容易でないが、機能評価マーカーを探索・確立することで、真に予防に貢献しうる機能食品の開発が進むと期待される。ここで示す機能食品とは、プロバイオティクス（身体に良い効果を与える微生物、それを含む食品）、プレバイオティクス（腸内細菌の餌となり、腸内環境を整える成分）、全く別の機構で細菌叢に作用し、健康維持に貢献する機能性物質を含む食品・サプリメントなどが挙げられる。それら製品開発においては、各国の食品関連のレギュラトリーサイエンス（例：EUのESFA（欧州食品安全機関）によるヘルスクレームの厳格化、わが国における機能性食品制度の開始など）への適切な対応も必要である。

予防においては人々の健康に向けた行動変容が重要であるものの、容易ではない。行動変容を促す取り組みと同時に、意識せずとも健康になっていくような社会制度作りも重要で、そのためのエビデンス構築が重要だと思われる（例：疾患発症リスクを高める方向へ微生物叢を変化させる食品の規制の見直し、制定など）。

## 参考文献

- 1) Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. 2013. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 368:1575-1584.
- 2) Jamieson AM. 2015. Influence of the microbiome on response to vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 11(9):2329-2331.
- 3) Valdez Y, Brown EM, Finlay BB. 2014. Influence of the microbiota on vaccine effectiveness. *Trends Immunol.* Nov. 35(11):526-537.
- 4) Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. 2013. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 368:407-415
- 5) Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharaf S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamillard M, Zitvogel L. 2015. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 350(6264):1079-1084.
- 6) Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. 2015. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 350(6264):1084-1089
- 7) Hiroki Ando, Sebastien Lemire, Diana P. Pires, Timothy K. Lu. 2015. Cell Systems. Engineering Modular Viral Scaffolds for Targeted Bacterial Population Editing. *Cell Systems.* 1:187-196.

## 4. 研究開発の推進方法および時間軸

### 4-1. 推進方法

#### (1) ヘッドオフィスの構築

中長期的な視点からわが国における微生物叢研究全体を統括し、国内外の研究開発動向を把握した上で、研究開発体制の構築・運用、研究環境の整備などを通じ、成果の最大化に向けた取り組みを実施する。例えば、次に挙げる事項がヘッドオフィスに期待される機能として考えられる。これらは、全体を統括する責任者の下、一定数の専門スタッフによる対応が求められる。

- 微生物叢研究の国内外の研究開発動向の把握
- 研究支援体制／拠点の状況把握、効果的な活用促進（本項（2）も参照）
- 研究プロトコルの策定、統一（サンプリング、保存、前処理、解析）（本項（3））
- 有望な研究シーズに対する知財に関する助言、取得支援、橋渡しの加速（本項（4））
- レギュラトリーサイエンス対応支援（薬事申請、個人情報保護など）（本項（5））

#### (2) 微生物叢関連情報・技術支援体制の構築（拠点化など）

昨今、微生物叢の分野で世界的に注目される研究成果を挙げているわが国の研究者は、はじめは他分野（免疫など）の研究者であり、微生物叢に関する技術を有する研究者との出会いによって分野融合研究が推進され、大きな成果へとつながった。今後、トップダウンによる研究開発投資をヒト微生物叢研究に対して実施し、わが国が世界に先んじた成果を次々と挙げるためには、関連分野の研究者がよりスムーズに参入可能な体制作りが重要と考えられる。

微生物叢研究には、特殊なノウハウや技術を要するものも多い。一般的に、生命・健康・疾患科学研究者の多くはそれらに対して馴染みが薄く、微生物叢という新たな切り口の重要性を認識しているものの、自身の研究室だけでは研究が困難とする意見が多い。同時に、国内で技術を有する特定のラボに共同研究の依頼が殺到し、迅速な研究推進が困難になっている状況も一部で見受けられる。

従って、それら技術については既存のインフラを最大限活用しつつ集約・拠点化を進め、全国からの依頼に対してシステムティックに対応可能な枠組み、人員を整備することで、幅広い分野の研究者の微生物叢研究への参入が加速され、多くの成果創出が期待される。具体的には、次の①～⑤の拠点／支援体制の構築が望ましい。

##### ① 日本人の健常者データ拠点（疾患データとの比較解析用情報基盤）

欧米の先行するプロジェクトによって、微生物叢の解析に必要な基盤情報の整備が進んだ。しかし、例えば日本人と欧米人の腸内細菌叢が異なっていることが知られており、より精緻なメカニズムの理解、健康・医療技術開発の推進において、日本人の健常者データが今後極めて重要になる。収集すべき情報は多岐にわたり、腸管のみならず皮膚や口腔、呼吸器、生殖器などの全身の微生物叢サンプル、宿主側のサンプル、生活習慣（食事、運動など）、臨床情報（健康状態や既往歴など）、社会データ（家族構成、年収、家

庭環境、職業、学歴など）が考えられる。そして、全国の様々な地域から、男女それぞれについて、様々な年齢層（小児、成人、高齢者）の情報を経時的に収集することが望ましい。その際、わが国では1万人規模の収集が必要との意見も見受けられる。

推進体制としては、全国の大学や医療機関、研究機関、健診機関などと連携しサンプル・付随情報を集約する。サンプルについてはメタゲノム/メタボローム拠点（本項②）と連携の上で解析を行なう。解析データおよび付随情報は、その後の統合解析に活用可能な状態でデータベース（本項③）に保存される。

当初は国費による拠点整備が必要になると考えられるが、データ量の更なる充実に伴って拠点としての価値は飛躍的に高まるものと考えられる。従って、データを活用する側が、学術的用途、或いは健康・医療技術開発用途など、目的に応じて適切に運営費用を一部負担する方策も有りうると考えられる。このような、国費だけに頼らない、中長期的な予算確保に向けた仕組みを、今後議論していくべきであると考えられる。

### ②オミクス解析支援拠点（メタゲノム、メタボローム）

次世代シーケンサーの登場によって大量のシーケンスデータを容易に得ることが可能となったが、得られたデータの解釈が大きなボトルネックとなっている。現状、期限付きの研究プロジェクトでそれら解析を担うバイオインフォマティクスが確保されていることが多く、その育成、キャリアパス形成などが課題となっている。また、オミクス解析機器は導入・維持コストが高額であるため、大型研究費を獲得した一部のラボに導入されることが多く、稼働率の向上や、適切なタイミングでの機器更新なども課題となっている。

オミクス解析は将来的にも生命・健康・疾患科学研究、健康・医療技術開発において中核をなす解析技術であると考えられることから、オミクス解析ならびにデータの解釈を少数の拠点で集中的に実施する体制を構築することで、バイオインフォマティクスの雇用・育成、機器の運用の最適化などの観点からメリットは大きい。また、外部からのオミクス解析依頼に多く対応している組織/研究室では、解析依頼者からのフィードバックに基づく技術開発、標準化合物の収集（メタボローム解析において重要）などが行なわれており、解析システムの高度化の観点からも拠点化は重要な意味を持つ。

既に国内には、ある程度のオミクス関連機器、高度なデータ解析能力を備えた組織/研究室がいくつか存在するため、例えばそれらを活用しつつ拠点化を進めることで、より質の高い成果が効率的かつ迅速に創出されるものと考えられる。

### ③データベース拠点

近年のライフサイエンス・臨床医学分野の研究開発は、大規模データ（生命情報、臨床情報、社会データなど）の解析によって新たな仮説を見出し、更なる研究開発を実施する方向性へと転換しつつある。そのため、大規模データを適切な状態で保管する、活用可能な基盤の構築が重要となっている。

微生物叢研究においても例外ではなく、生活習慣や社会データ、臨床情報、オミクス情報などの膨大な情報は、中長期的な保管、活用を視野に入れたデータベース拠点化が効果的である。その際、例えば JST-NBDC などの既存のインフラも最大限活用されるこ

とが望ましい。それらデータ群を統合的に解析することで、極めて複雑な様相を呈する微生物叢を紐解く、多くの知見が得られるものと期待される。

#### ④難培養微生物の培養支援

ヒト微生物叢には難培養微生物が未だ多く存在している。疾患との関係が示唆された微生物群の培養に成功することで、様々な解析が可能となり、健康・医療技術開発は大きく加速するものと考えられる。わが国の企業（製薬、食品）、アカデミアの培養技術には職人芸に近いノウハウが多く存在しており、世界トップレベルである。一方、難培養微生物の培養条件の検討は、著名雑誌への論文が出づらいことも一因となり、近年ではノウハウを有する研究者の高齢化が進み、後継者不足が問題となっている。

培養技術は個人のノウハウに依存するところが大きく、また研究室によって得意とする微生物が違っているため、先述のメタゲノム／メタボローム解析と同様の拠点化は難しいと考えられる。ある程度ノウハウが蓄積している組織／研究室の機能を人員、技術開発の両面から拡充しつつ、全国の研究者からの培養に関する相談（嫌気性微生物の取り扱い方法、培養条件の検討など）に対して最適な支援を実施可能な体制が望ましい。それら取り組みを通じて、ノウハウの継承・発展も期待される。

#### ⑤ノトバイオート動物などの提供支援

微生物叢研究に用いられるノトバイオート動物は、無菌環境の維持と、同環境下における特定の微生物の操作が要求される。無菌環境の維持にあたっては、飼育空間や食餌の無菌化など、通常のマウス管理と比べて多くの手間とコストを要する。今後、微生物叢－宿主相互作用を詳細に解明するためには、ノトバイオートにおいても特に緻密な操作が要求され、熟練した技術スタッフによる対応が必須である。通常のモデル動物と比べて維持・管理における負担はきわめて大きいため、ある程度の拠点化を推進し、全国の研究室が随時活用可能な体制を整えることが望ましい。

### (3)研究プロトコル統一(サンプリング、保存、前処理、解析)

これまで実施されてきた欧米の大型プロジェクトでは、微生物叢と宿主（ヒト）の関係について多くの相関関係が見い出されてきた。一方、研究プロトコル（サンプリング、保存、前処理、解析）が十分に統一されておらず、今後さらに精緻な解析を進めるにあたって、研究プロトコルの差異が解析結果に影響を与える可能性もありうる。わが国においてヒト微生物叢に関する研究開発プロジェクトを開始する場合は、予めサンプリング条件、保管法、前処理法、解析法などを極力統一し、得られたデータの互換性を高めていくことで、それらデータの統合解析も可能となり、更に多くの知見を生み出すことが期待される。例えば、大型の研究開発投資を実施する場合は、研究開始前に関係者で議論を重ね、研究プロトコルの統一を進めることが重要である。

### (4)人材確保、育成

欧米のヒト微生物叢研究は、大型プロジェクトの実施などを通じ、研究者人口が大きく増加している。一方、わが国における研究者人口は、近年増加傾向にあるものの限定的で

ある。その背景には、異分野の研究者にとって微生物叢研究に必要な技術（微生物培養、ノトバイオート、メタゲノム解析など）のハードルが高かったこと、国による研究開発投資が積極的に行なわれなかったことが考えられる。

先述の技術支援体制の整備によって技術的ハードルの高さは克服され、国による研究開発投資がなされることで様々な分野の研究者の参入が加速し、わが国の微生物叢研究者層は充実していくものと考えられる。参入が期待される研究分野としては、わが国が強みを有する基礎生命科学（免疫、エピゲノム、イメージングなど）や疾患科学など、様々な分野が考えられ、それらが微生物叢という新たな切り口で融合することで、世界をリードする成果の創出が期待される。

### (5) 知財戦略、製品化に向けた取り組み

わが国の優れた研究シーズが米国のベンチャー（Vedanta Biosciences 社）によって発掘され、大手製薬企業に高額なライセンス料で導出された事例が存在する（※下記参照）。他にも将来的に大きなインパクトをもたらさしめる研究シーズがわが国には存在し、さらに今後新たに国による研究開発投資がなされることで、次々とシーズが生み出されていくものと考えられる。その際、産業化を見据え、それらシーズの発掘と適切な知財確保を並行して進めていくことが重要と考えられる。そのための方策として、当該領域の知財に明るい専門家が国内の研究シーズを常にウォッチし、研究の進捗に応じて知財に関する助言、申請支援を実施し、必要に応じて国が特許出願費用を助成することが望ましい。なお、微生物カクテルでは特定の微生物（群）とその効果による用途特許、微生物叢由来物質では既存医薬品と同様に化合物による用途特許であると考えられる。

それら創薬・食品シーズなどの適切な知財化と並行してターゲットバリデーション（標的としての妥当性の予備評価）も実施した上で、関心を示す製薬・食品企業などと積極的に協力し製品化を推し進める。また、関連する研究用・臨床用キット開発についてはコスト、使い勝手などの部分も重要なポイントとなるため、早期段階から企業と共同研究を推進する。

#### (※) 本田賢也教授（慶應大）の Treg 抑制微生物カクテル（17 種類）

本田氏（当時、東京大学）が取得していたデータに米国 Vedanta Biosciences 社が関心を持ち、現地の弁理士による申請書作成支援、出願費用の負担、迅速な米国特許取得および特許協力条約（PCT）対応がなされた。その後、ベンチャー企業に本田氏も参画し研究を重ね、2014年に Janssen 社（Johnson & Johnson 傘下）に 241 億ドルで当該シーズが導出され、世界的に大きく注目されている（本領域においては破格の金額である）。

### (6) ELSI（倫理的、法的、社会的問題）への対応

ヒト微生物叢研究をわが国で活発に推進するためには、ELSI（倫理的、法的、社会的問題）への適切な対応が求められる。特に、ヒトのゲノム情報が 2015 年 12 月 25 日の有識者会合で「要配慮個人情報（本人の同意が無ければ利用目的の変更や第三者への提供を不可とする）」として今後、政令改正を行う方針が明らかとなった。ヒト微生物叢研究の推進

においても宿主（ヒト）のゲノム情報が重要な位置づけとなるため、同法施行後、個人情報適切に保護しつつ（匿名化など）どのように研究開発を進めていくのか、十分な議論に基づくルール作りが重要になると考えられる。また、成果創出を加速するためには、より多くの人々から経時的に生体サンプルや詳細な臨床情報などを得ることが求められる。それらを提供することのメリットとデメリットを正確に発信し、より多くの人々の協力を得るための活動がますます重要となる。

微生物叢と関連する治療技術として、米国では偽膜性腸炎（難治性 *Clostridium difficile* 感染）に対する便移植が、条件付きではあるが規制当局（FDA）の承認の元で実施されている。また、移植糞便の中で患者に対する有効性を示す微生物群をカクテル化し、患者に投与方法についても FDA の審査が進行中である。微生物群のカクテル投与は、わが国においても今後実施が期待されるが、新しいタイプの医療技術であり、迅速な臨床開発を進めるためには早い段階から同技術の審査基準の策定に向けた議論を開始すべきである。

### （7）ヒト微生物叢研究基盤の他分野における展開（食料、環境など）

本戦略プロポーザルは、健康・医療技術開発を目指したヒト微生物叢研究について述べたものだが、これら研究を推進するために構築された技術基盤は、他分野への更なる展開が可能である。

微生物叢はヒトの上皮部位に限らず、地球上のあらゆる場所（植物、家畜、ペット、土壌、大気、海洋、生活空間など）に存在することが知られており、それぞれにおいて一定の役割を果たしているものと推測され、機能解明と制御法の開発によって多くの成果が期待される。例えば食料増産、高品質化などへの貢献が期待される。また、将来的には、生活空間や様々な自然環境中の微生物叢の理解が進むことで、健康・医療技術開発、食料関連技術開発などが更に進展するものと期待される。

それら微生物叢研究推進にあたって必要となる技術群は、ヒト微生物叢研究と重複する面も多い。また、メタボロームについては、微生物叢のみならず、生命科学・疾患科学・植物科学などにおいて幅広く共通する基盤技術である。従って、これらについては、各研究事業において個別に支援するのではなく、共通基盤技術として拠点化し、一括した支援を行ない、各研究事業と連携していくことが期待される。

## 4-2. 時間軸(図 4-1、4-2)

まず、微生物叢－宿主相互作用に着目した研究へのファンディングを早急に開始し、健康・医療技術創出の基盤となる、より詳細なメカニズムの解明を加速させる。ただし、研究開始前に研究プロトコルの統一が重要である。並行して、それら研究の推進にあたって必須な技術（難培養微生物の培養、ノトバイオート、メタゲノム、メタボローム）についても、既存の組織／研究室を活用しつつ集約・拠点化に向けた整備を進める。続いて、微生物叢－宿主相互作用の理解が進むにつれ、関連する疾患の発症メカニズム解明が期待されるが、その際、比較対照群としての日本人の健常者データが重要である。人数規模や収集内容（年齢、男女、地域、サンプルの種類、臨床情報、生活情報など）を十分に議論した上で、一定の期間を設定し、収集および基礎的な解析を集中的に実施すべきである。これら研究を通じて抽出される健康・医療技術のシーズ候補群については、診断技術（健康

状態の評価、疾患診断など）、治療技術（微生物カクテル、医薬品など）、予防技術（食事、運動など）の開発を推進する。

現時点で本分野の研究者数は限定的であるが、関連する情報・技術支援体制の構築と本分野への研究開発投資によって、関連分野の研究者の参入加速が期待される。ヒト微生物叢は様々な生命現象、疾患と関係するため、研究者層は今後急速に拡大すると考えられ、将来的には更なる大規模な研究開発投資が期待される。

また、ヒト微生物叢研究は、今後のわが国の研究開発の新たな柱の一翼を担うテーマになると考えられる。従来のわが国の生命・健康・疾患関連の研究プロジェクトは、個々の疾患、臓器、或いは治療技術（医薬、再生医療など）などに大別され、推進されてきた。一方、それら枠組みに共通する生命現象システムの理解を深化させることで、様々な疾患の発症メカニズムの解明と制御技術の確立は大きく進展すると考えられる。「複雑系生命／健康／疾患科学」を新たなライフサイエンス・臨床医学研究の柱として設定し、既存の研究の枠組みをつなぎ、大きなブレイクスルーを生み出していくことが期待される。例えば、本戦略プロポーザルで述べるヒト微生物叢研究は、既存の全ての枠組みに対して多くのインパクトをもたらさうるテーマである。他にも様々なアプローチ（例：データ科学（多階層オミクス、臨床／生活情報の統合解析など）、老化システム、発生・再生システム、睡眠・時間・神経・代謝科学、分子～細胞～臓器間ネットワークなど）が考えられ、それら研究の戦略的な推進が期待される。

ヒト微生物叢研究で構築した技術基盤は、植物、家畜、ペット、土壌、大気、海洋、生活空間などの微生物叢研究においても活用可能である。技術基盤の整備がある程度進んだ段階で、それら研究も推進することが期待される。

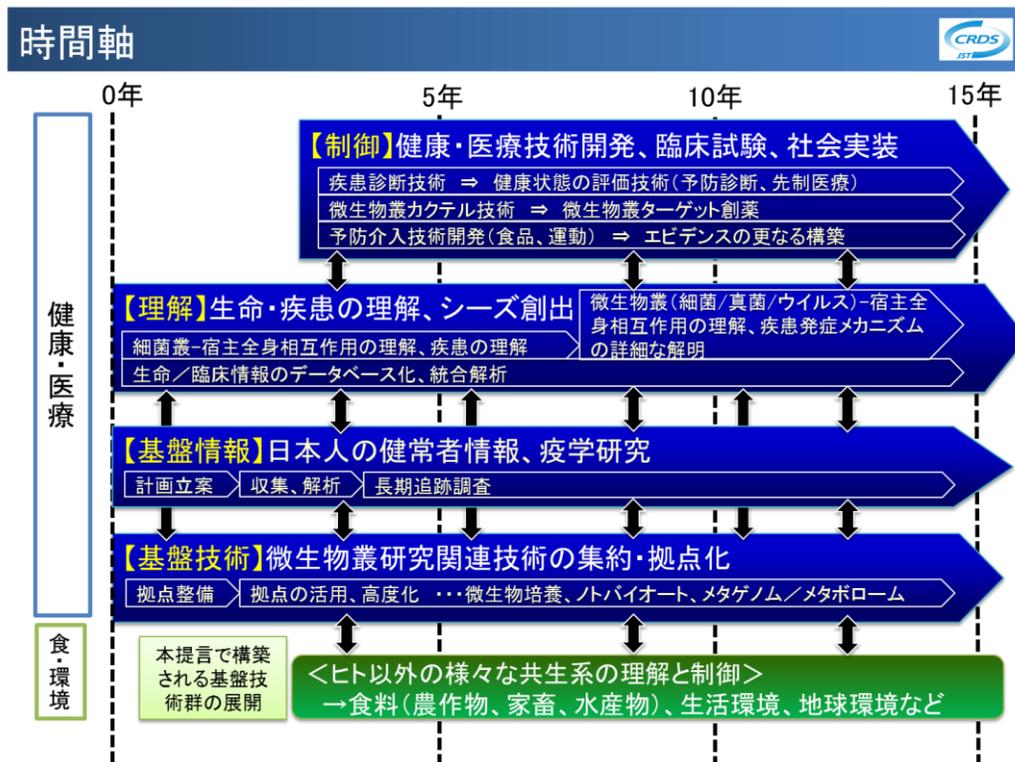


図 4-1. 時間軸

微生物叢分野（健康・医療・食・環境）の進歩に応じ研究開発投資規模を拡大することが期待される。



図 4-2. 将来展望：新しい研究開発の柱の構築

わが国の既存の研究開発の枠組みを横断し、すべてに対し大きなブレイクスルーをもたらさうる「複雑系生命・健康・疾患科学」。その1つとしてヒト微生物叢（マイクロバイオーーム）の推進が期待される。

## 付録1. 検討の経緯

### (1) 検討の経緯

JST-CRDS ライフサイエンス臨床医学ユニットでは、平成 25 年度～平成 26 年度にかけて、ライフサイエンス・臨床医学分野全体の俯瞰調査活動を延べ 285 名の有識者の協力を得て実施した<sup>1),2)</sup>。ライフサイエンス・臨床医学分野を全 7 区分、77 領域に分類し、各区分・領域について国内外の研究開発動向、関連施策動向などについて網羅的な情報収集を進めた（図 A1）。11 回の俯瞰ワークショップを実施し、俯瞰情報の収集に加え、今後検討すべき重要テーマについての議論も実施した。重要テーマ抽出の際、国民／産・学／行政のそれぞれのニーズを同時に解決しうるものであり、国内外の関連動向を鑑み、わが国においてトップダウンで推進する意義が特に大きいものを対象としたところ、16 テーマが抽出された（図 A2、A3）。その後、CRDS 戦略スコープ策定委員会（2015）における議論を経て、平成 27 年度に重点的に調査を実施すべきテーマとして「ヒト生体上皮環境（微生物叢）」が設定され、検討チームが平成 27 年 4 月に発足した（全体統括：永井良三上席フェロー、リーダー：辻真博フェロー、メンバー：西野恒代フェロー、齊藤知恵子フェロー、和田久司調査員、鶴峰麻耶子主査）。同チームの検討にあたって、特任フェローとして坂田恒昭シニアフェロー（塩野義製薬）、本田賢也教授（慶應義塾大学）の協力も得た。

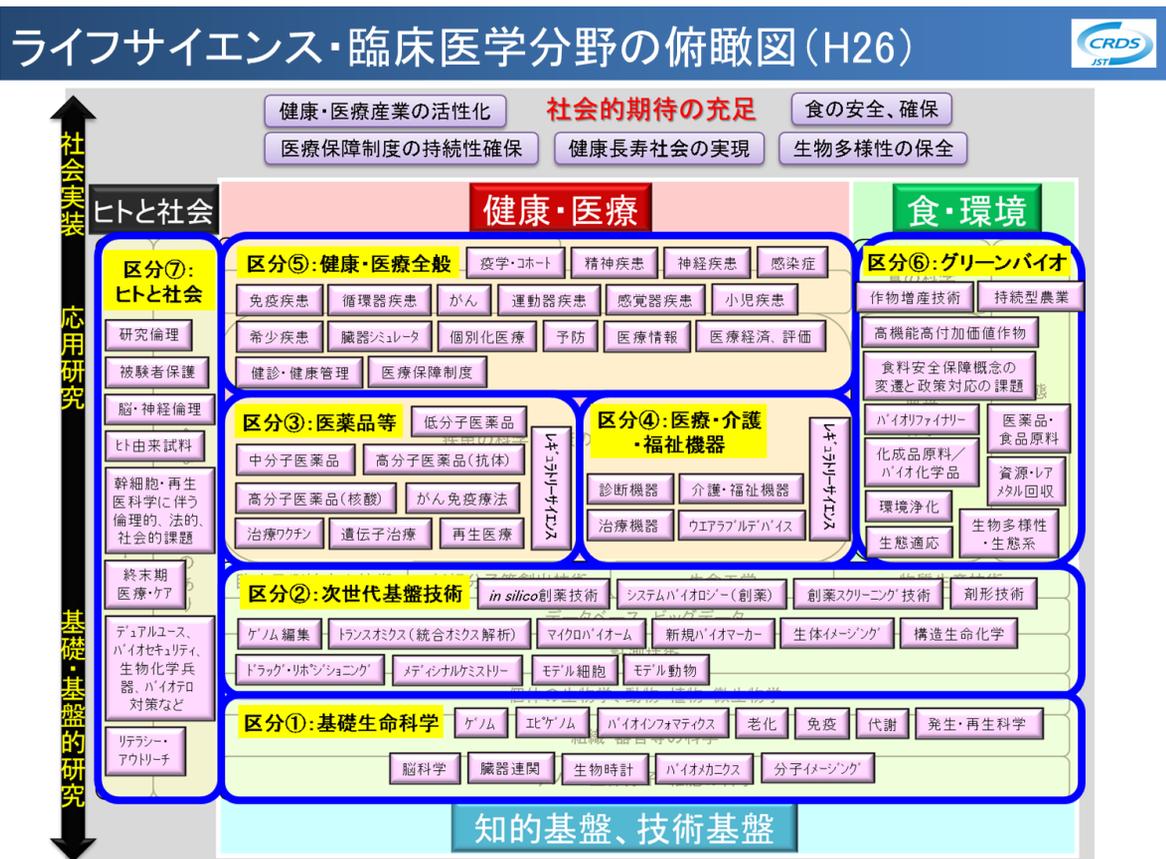


図 A1. ライフサイエンス・臨床医学分野の俯瞰図

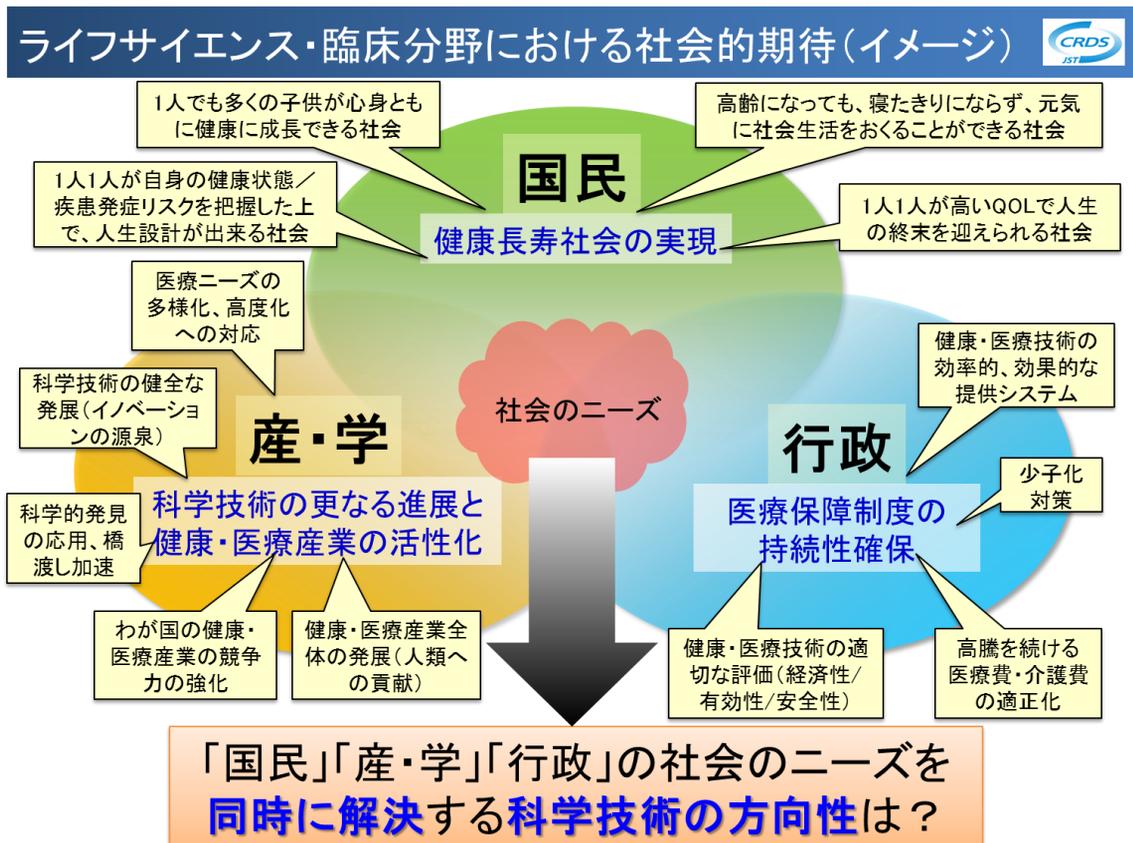


図 A2. ライフサイエンス・臨床医学分野における社会的期待（イメージ）

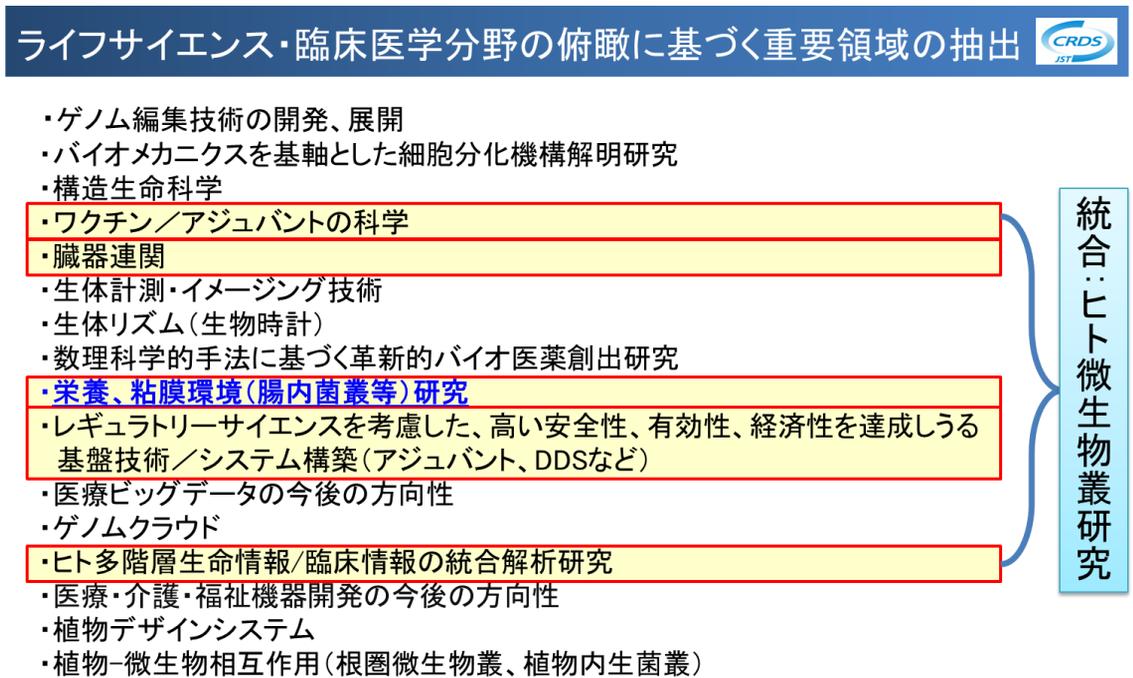


図 A3. ライフサイエンス・臨床医学分野の俯瞰に基づく重要領域の抽出

生命/疾患の理解、ヘルスケア（予防）技術、診断・治療技術から飛躍的な進展が期待され、わが国がトップダウンで集中的に実施する意義の高い領域として、「ヒト微生物叢」が考えられた。

深堀調査を進めるにあたって、まずは国内外の研究・技術レベル、関連する国内外の関連施策および成果状況、ベンチャー動向などについて、学術雑誌／論文、Web上の公開情報などを中心に情報収集を行なった。続いて、それら情報に基づきわが国で推進すべき研究開発の方向性について仮説を構築し、37名を越える有識者（表A1）との意見交換・ヒアリングを重ね、仮説のブラッシュアップおよび関連するエビデンス情報の収集を実施した。以上を通じて見いだされた仮説の妥当性を検証するため、15名の有識者および関連府省の傍聴者（文部科学省、経済産業省、AMED、JST）の参加を得て、平成27年12月6日（日）にワークショップ「ヒト微生物叢（マイクロバイオーム）研究開発戦略のあるべき姿」を実施した（表A2）。（ワークショップ報告書を平成28年3月刊行予定、<http://www.jst.go.jp/crds/report/report05.html>）これら検討を踏まえ、平成28年3月、本戦略プロポーザル「微生物叢（マイクロバイオーム）研究の統合的推進～生命、健康・医療の新展開～」の刊行に至った。

なお、文部科学省、経済産業省、AMED、JST関係部署などに対し、戦略プロポーザルの検討段階から施策化に向けた情報提供を開始しており、戦略プロポーザル刊行後も密な意見交換を重ね、本戦略プロポーザルの施策化に向けた積極的な活動を実施予定である。

参考文献

- 1) 研究開発の俯瞰報告書「ライフサイエンス・臨床医学分野」（2015年、JST-CRDS）  
<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2015/FR/CRDS-FY2015-FR-03.pdf>
- 2) 俯瞰ワークショップ報告書「ライフサイエンス・臨床医学分野」（2015年、JST-CRDS）  
<http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2014/WR/CRDS-FY2014-WR-16.pdf>

表 A1. 意見交換・ヒアリングを実施した有識者リスト

分類	氏名	所属・役職
全般	大野 博司	理化学研究所 統合生命医科学研究センター 粘膜システム研究グループ グループディレクター
	小安 重夫	理化学研究所 理事
	菅野 健太郎	一般社団法人 日本消化器関連学会機構 理事長
	本田 賢也	慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 教授／JST-CRDS ライフサイエンス臨床医学ユニット 特任フェロー
技術 / 情報	有田 誠	理化学研究所 統合生命医科学研究センター メタボローム研究チーム チームリーダー
	大熊 盛也	理化学研究所 バイオリソースセンター 微生物材料開発室 室長
	小川 順	京都大学 大学院農学研究科 応用生命科学専攻 応用微生物学講座 教授

	黒川 顕	東京工業大学 地球生命研究所 (ELSI) 副所長/教授
	白髭 克彦	東京大学 エピゲノム疾患研究センター ゲノム情報解析研究分野 教授
	豊田 敦	遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室 特任准教授
	中川 一路	京都大学 大学院医学研究科 微生物感染症学分野 教授
	中山 二郎	九州大学 大学院農学研究院 生命機能科学部門 准教授
	服部 正平	早稲田大学 理工学術院 教授
	林 哲也	九州大学 大学院医学研究院 細菌学分野 教授
	平山 和宏	東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医学専攻 獣医公衆衛生学教室 准教授
	福田 真嗣	慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任准教授
	山田 拓司	東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生命情報専攻 講師
生命科学	牛島 俊和	国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野 分野長
	清野 宏	東京大学 医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発研究センター センター長/教授
	國澤 純	医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト プロジェクトリーダー
	黒尾 誠	自治医科大学 分子病態治療研究センター 抗加齢医学研究部 教授
	竹田 潔	大阪大学 大学院医学系研究科 感染症・免疫学講座・免疫制御学 教授
	長谷 耕二	慶應義塾大学 薬学部 薬学科 生化学講座 教授
	原 英二	大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野 教授
疾患科学	森田 英利	岡山大学 大学院環境生命科学研究科 教授
	天谷 雅行	慶應義塾大学 医学部 皮膚科 教授
	石井 健	医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センター センター長
	伊藤 裕	慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科 教授
	金井 隆典	慶應義塾大学 医学部 内科学（消化器） 教授
	梶島 健治	京都大学 大学院医学研究科 皮膚科 教授
	須藤 信行	九州大学 大学院医学研究院 心身医学 / 九州大学病院 心療内科 教授
	三宅 幸子	順天堂大学 医学部 免疫学講座 教授
	谷内田 真一	国立がん研究センター研究所 がんゲノム研究分野 ユニット長
企業	渡辺 守	東京医科歯科大学 大学院消化器病態学/消化器内科 教授
	梅崎 良則	株式会社ヤクルト本社 中央研究所 特別研究員
	鍋島 竜介	小野薬品工業株式会社 筑波研究所 先端医薬研究部 部長
	坂田 恒昭	塩野義製薬株式会社 シニアフェロー/JST-CRDS ライフサイエンス臨床医学ユニット 特任フェロー
	野本 康二	株式会社ヤクルト本社 中央研究所 特別研究員

ほか、複数の製薬企業関係者、アカデミア研究者からの意見聴取も実施

表 A2. ワークショップ概要

<p>会合名：「ヒト微生物叢（マイクロバイオーム）に関する研究開発戦略のあるべき姿」ワークショップ</p> <p>場所：国立研究開発法人 科学技術振興機構 東京別館（五番町）4階会議室 F</p> <p>日時：平成 27 年 12 月 6 日（日） 10：30～17：45</p> <p>プログラム：</p> <p>10：30～ 開会挨拶： 永井 良三（JST-CRDS 上席フェロー）、本田 賢也（JST-CRDS 特任フェロー）</p> <p>10：40～ 趣旨説明： 辻 真博（JST-CRDS フェロー）</p> <p>11：00～ 「情報統合データベースおよびその活用 オープンデータで世界の標準化を目指せ」 黒川 顕（東京工業大学 地球生命研究所（ELSI） 教授）</p> <p>11：20～ 「粘膜免疫—消化管粘膜と腸内微生物叢の相互作用—」 竹田 潔（大阪大学大学院 医学系研究科 感染症免疫学講座・免疫制御学 教授）</p> <p>11：40～ 「栄養・健康科学に着目した腸内細菌叢の構築と免疫応答・疾患」 國澤 純（医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト プロジェクトリーダー）</p> <p>12：00～ 「話題提供（科研費解析）」 辻 真博（JST-CRDS フェロー）</p> <p>13：00～ 「エピゲノムと微生物叢研究」 牛島 俊和（国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野 分野長）</p> <p>13：20～ 「微生物のゲノム解析」 服部 正平（早稲田大学 理工学術院 教授）</p> <p>13：40～ 「宿主と腸内細菌叢との共生関係から生まれる機能性（脂質）代謝物のメタボローム解析」 有田 誠（理化学研究所 統合生命医科学研究センター メタボローム研究チーム チームリーダー）</p> <p>14：00～ 「腸内細菌叢由来代謝物質による生体恒常性維持機構」 福田 真嗣（慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任准教授）</p> <p>14：20～ 「難培養微生物培養技術／食品企業研究者の視点」 野本 康二（株式会社ヤクルト本社 中央研究所 特別研究員）</p> <p>14：40～ 「疾患：IBD」 金井 隆典（慶應義塾大学 医学部 内科学（消化器） 教授）</p> <p>15：00～ 「疾患：アトピー」 天谷 雅行（慶應義塾大学 医学部 皮膚科 教授）</p> <p>&lt;休憩&gt;</p> <p>15：40～ 「健常者情報の重要性」 小安 重夫（理化学研究所 理事）</p> <p>16：00～ 「製薬企業の視点①」 坂田 恒昭（塩野義製薬株式会社 シニアフェロー）</p> <p>16：20～ 「製薬企業の視点②」</p>
---

**鍋島 竜介**（小野薬品工業株式会社 筑波研究所 先端医薬研究部 部長）

16：40～ 総合討論

司会：**本田 賢也**（JST-CRDS 特任フェロー）／**辻 真博**（JST-CRDS フェロー）

指定コメント：「わが国のヒト microbiome 研究が目指すべき方向性」

**大野 博司**（理化学研究所 統合生命医科学研究センター 粘膜システム研究グループ  
グループディレクター）

17：40～ 閉会の挨拶

**永井 良三**（JST-CRDS 上席フェロー）

結果概要：

欧米の大型プロジェクトによって、ヒト微生物叢に関する公共の基礎データがある程度整備され、機能解析に向けた研究を推進すべき時期にあることが確認された。機能解析において必要な研究・技術（例えば難培養微生物培養技術、ノトバイオート技術、メタボローム解析技術、小腸内視鏡技術、免疫研究など）はわが国が世界トップレベルの強みを有するものが多く、それらを最大限活用することで世界をリードするインパクトの大きな成果創出が期待され、具体的には次のテーマ設定の重要性が見い出された。

【柱1：生体恒常性の維持・破綻機構の理解】

免疫研究、宿主ゲノム／エピゲノム研究、代謝研究、イメージング研究、栄養研究、疾患研究、システムバイオロジー

【柱2：健康・医療技術の創出】

診断技術（健康状態の評価、疾患診断）、治療技術（微生物カクテル技術、医薬品など）、予防技術（食事、運動など）

【柱3：研究・技術基盤の整備・活用】

難培養微生物培養技術、ノトバイオート技術、メタゲノム解析技術、メタボローム解析技術、サンプリング技術（小腸内視鏡）、健常者データの取得・解析データベースの整備・統合活用

以上のテーマの推進方策として、微生物叢の培養・操作・解析に必須な「柱3」に掲げた技術群について、集約・拠点化を実施し「柱1」「柱2」を担う全国のアカデミア・企業研究者との連携を図ることが効率的・効果的であると考えられた。健常者データについて、その規模や収集すべき情報項目について十分な議論の上、集中的に取得・解析を実施することが重要であると考えられた。



<WS 終了後に撮影>

## 付録2. 国内の関連施策動向

微生物叢に関する研究、技術の蓄積状況などを明らかにし、今後の研究開発施策の方向性を見出すため、国内外の関連施策の動向を調査した。

### 2-1. 国の基本計画などとの関係

第4期科学技術基本計画「4. ライフイノベーションの推進 (2) 重要課題達成のための施策の推進」における項目として、「i) 革新的な予防法の開発」「ii) 新しい早期診断法の開発」「iii) 安全で有効性の高い治療の実現」などが掲げられている<sup>1)</sup>。平成28年度より推進される第5期科学技術基本計画<sup>2)</sup>「第3章 経済・社会的課題への対応」において「②超高齢化・人口減少社会等に対応する持続可能な社会の実現、i) 世界最先端の医療技術の実現による健康長寿社会の形成」において、わが国の基礎科学研究を展開して医療技術の開発を推進し、その成果を活用した健康寿命の延伸を実現するとともに、医療制度の持続性を確保（抜粋）とする記述も見られる。いずれも、本戦略プロポーザルの目指す健康・医療技術の方向性と合致する。医療分野研究開発推進計画「1. 課題解決に向けて求められる取組 (5) 世界最先端の医療の実現に向けた取組」において「日本人（あるいは東アジア人）のゲノム多型情報やアジア人に固有の腸内細菌のゲノム情報の集積を行い、疾患の診断治療だけでなく、重症化や薬剤副作用の予防、発症予防の実現に向けた研究開発の促進及び環境整備等が必要」と、本戦略プロポーザルの着目するヒト微生物叢に関する具体的な言及も見られる<sup>3)</sup>。また、わが国では、これまで一次予防（生活習慣の改善）を重視する健康日本21（平成12年～平成24年）が推進され、引き続き健康日本21（第2次、平成25年～34年）が推進予定であるなど、予防を健康・医療施策の重要な柱の1つとする方向性は今後も継続すると予想される<sup>4)</sup>。

本章2-2で述べる通り、わが国ではこれまでヒト微生物叢をテーマとした大型研究開発施策は殆ど見られず、散発な取り組みが続けられてきた。しかし、ヒト微生物叢研究を通じた成果がこれら国家計画などへ貢献するところは大きく、国内外の研究開発の進展度を鑑みると適時性は高く、わが国の技術的優位性を持って国際的なプレゼンスを大きく示しうるテーマであることから、わが国が本戦略プロポーザルを遂行する妥当性は極めて高い。

### 2-2. 研究開発投資、および成果動向

#### ①文部科学省 科学研究費補助金

文部科学省 科学研究費補助金（以下、科研費）における、微生物叢関連研究の動向を調査分析した。まず科学研究費助成事業データベース (<https://kaken.nii.ac.jp/>) より、1965年～2015年度に開始された採択課題から、研究課題名または研究概要に「微生物」が含まれる課題（7,230件）を抽出した。続いて「微生物／微生物叢と宿主生物との相互作用」「微生物／微生物叢研究のための技術開発」に関連すると思われるものを、課題名および研究概要をもとに目視で抽出した（382件）。その結果、微生物叢に関連する課題件数は、直近の20年程度で大きく増加していることが見い出された（図A4）。その内訳として、ヒト・動物、植物のいずれにおいても件数が増加傾向にあった。また、メタゲノム解析が発展・

普及した 2000 年代後半以降、より多くの微生物と宿主との関係を見ようとするアプローチが増加傾向にあることも見い出された。

## 微生物叢に関する科研費採択件数の推移

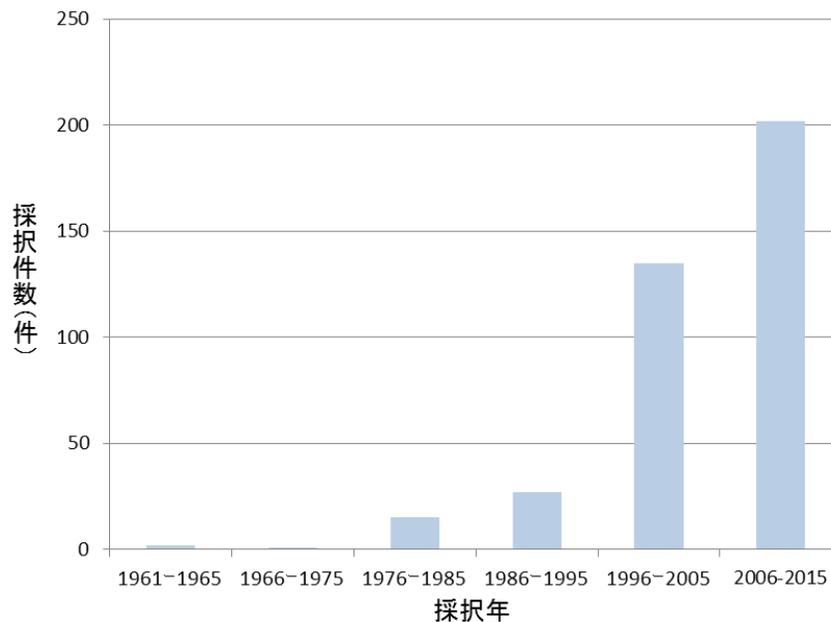


図 A4. 微生物叢に関する採択課題数の推移

注：総数には、ヒト微生物叢に加え、土壌・環境微生物叢研究も含む

注：横軸は 10 年単位で設定し、複数年度にわたる課題は初年度に 1 件分としてカウントした

件数は少ないが、新学術領域研究、特定領域研究など、大型助成での採択も見受けられる（表 A3）。ヒトを対象としたものとして、東大（当時）の服部正平教授（現・早稲田大教授）を中心とした特定領域研究の一部で実施された取り組みが挙げられる。同プロジェクトにおいては、当時黎明期にあったヒト腸内細菌のメタゲノム解析において米国のグループと激しく競い合い、米国が世界で初めて 2 名分のメタゲノム解析結果を公表した翌年度に、当時としては最も多い 13 名分の解析結果を発表している。

表 A3：科研費における微生物叢研究の主要研究課題（ヒト以外も含む）

対象	概要
植物	特定領域研究（1999～2005 年度） 「植物—病原微生物の分子応答機構の解明（上田一郎、北海道大学）」
ヒト	特定領域研究（2005～2009 年度） 領域 4：基盤ゲノム「微生物ゲノムシーケンシング体制の活用による微生物システム解明への基盤構築」（服部正平、東京大学）
植物	特定領域研究（2005～2009 年度） 「植物微生物相互作用の包括的解析」（田畑哲之、財団法人かずさ DNA 研究所）

昆虫	新学術領域研究（2010～2014年度） 「共生細菌による宿主昆虫の体色変化」（深津武馬、独立行政法人産業技術総合研究所）
植物	基盤研究（A）（2011～2013年度） 「植物共生微生物のメタゲノム解析による物質循環機能の解明」（南澤究、東北大学）

2-3. その他の関連施策、成果

科研費以外の国の研究開発投資においても、微生物叢を主なテーマとして掲げた大型施策は見受けられなかった。一方で、大型施策の一部として、微生物叢に着目した研究課題が採択されたケースが複数あり、インパクトの大きな成果を挙げていることが見いだされた（表 A4）。

難培養微生物技術については、光岡知足博士（東大）らが 1960 年代に開発した嫌気平板培養法である「プレート・イン・ボトル法」をはじめとして、微生物研究を行う各研究機関・食品関連企業における長年にわたる取り組みを通じ、技術・ノウハウが蓄積されている。新たな微生物の同定・培養方法としてマイクロフルイディクス法（ミクロンオーダーサイズの微小な流路を作成し、その流路内で微量の流体を扱う、例えば医療診断、薬品製造、化学分析などへの利用が期待）、ドロップレット法（溶液を多様条件で配合した微小滴を作製、さらに一菌を滴内へ導入可能）などがあり、高度化に向けた研究開発が行われている。

メタボローム解析は、微生物叢－宿主相互作用を解析するにあたって重要な要素技術であり、わが国は高度な解析技術・システムを有している。近年では、メタボローム解析技術によって、宿主の脂肪酸組成への影響や、粘膜免疫との関連性について報告がなされている<sup>5)</sup>。

腸管などの粘膜免疫に関する腸内細菌叢の研究については数多く報告がなされている。中でも本田賢也博士（現・慶応大）らによる、消化管から制御性 T 細胞（Treg 細胞）の産生を強力に誘導する *Clostridium* 属細菌の同定は世界的に注目を集めている。

疾患と微生物叢との関連性は本章の図 3-1（P.29）に示したが、それらのうち、がんや多発性硬化症など、わが国においても特筆すべき研究が実施されている。2014 年に慶応義塾大学が潰瘍性大腸炎、偽膜性腸炎（難治性 *Clostridium difficile* 感染）などを対象に臨床研究を開始したことを皮切りに、複数の大学にて便秘の臨床研究が始まりつつある。

表 A4：ヒト微生物叢研究に関するわが国の主な研究成果

分野	概要	詳細
難培養微生物	嫌気平板培養法である「プレート・イン・ボトル法」を開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関：東京大学</li> <li>◇ 研究者：光岡知足</li> <li>◇ 発表年：1968 年</li> <li>◇ 成果概要：画期的な高度な嫌気平板培養法である「プレート・イン・ボトル法」を開発し、複雑な栄養的環境下に棲息する多種多様の細菌を培養するための各種の培地を開発</li> </ul>
メタボローム	腸内細菌における脂肪酸代謝の解明	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関：京都大学、京都学園大学、東京大学</li> <li>◇ 発表年：2013 年<sup>6)</sup></li> <li>◇ 研究者：小川順、岸野重信、清水昌、有田誠、新井洋由、清野宏</li> <li>◇ 成果概要：腸内細菌における脂肪酸代謝の詳細を解明し、その代謝で特徴的に生じる脂肪酸が宿主の脂肪酸組成に影響を与えていることを解明</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 関連するプロジェクト名: 21世紀 COE「微生物機能の戦略的活用による生産基盤拠点」(平成 15～19 年度)</li> </ul>
メタボローム	腸内細菌が産生する酪酸が制御性 T 細胞へ分化誘導	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関: 理化学研究所、東京大学、慶應義塾大学</li> <li>◇ 研究者: 大野博司、長谷耕二、福田真嗣</li> <li>◇ 発表年: 2013 年<sup>7)</sup></li> <li>◇ 成果概要: 高繊維食を与えたマウスは腸内細菌の活動が高まり、酪酸の生産量が高まること、酪酸が制御性 T 細胞への分化誘導に重要な Foxp3 遺伝子の発現量を高めることを発見</li> <li>◇ プロジェクト名: JST-さきがけ「エピジェネティクスの制御と生命機能」領域、課題名「腸内共生系におけるエピジェネティックな免疫修飾」</li> </ul>
情報基盤	アジア各国と連携した疫学研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関: 九州大学、(株)ヤクルト</li> <li>◇ 研究者: 中山二郎、渡辺幸一</li> <li>◇ 発表年: 2015 年<sup>8)</sup></li> <li>◇ 成果概要: アジア各地域の研究者と連携し、Asian Microbiome Project (AMP、中心機関: シンガポール国立大学)を推進。アジアの子どもに大きく2つの腸内細菌叢のタイプ(エンテロタイプ)があること、日本の子どもは他国に比べて豊富なビフィズス菌を有し、大腸菌などの悪玉菌が少ないことなどを疫学的アプローチによって発見。</li> </ul>
情報基盤	腸内細菌叢研究プラットフォームの構築、大規模解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関: 東京工業大学</li> <li>◇ 研究者: 山田拓司、黒川顕</li> <li>◇ 開始: 2014 年～<sup>9)</sup></li> <li>◇ 内容: JCHM (Japanese Consortium for Human Microbiome)を設立。日本人腸内微生物データベース構築による「日本人固有の腸内環境及び腸内代謝系の発見」と「疾病マーカーの発見」を目指したプロジェクト活動を推進。</li> </ul>
情報基盤	腸内細菌のサンプル大規模収集、解析	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関: 弘前大学、マルマンコンピュータサービス(株)など</li> <li>◇ 開始: 2013 年～</li> <li>◇ プロジェクト名: 革新的イノベーション創出プログラム</li> <li>◇ 概要: 「略称: 革新的『健やか力』創造拠点」として、企業および自治体とアンダーワンの下「認知症・生活習慣病研究とビッグデータ解析の融合による画期的な疾患予兆発見の仕組み構築と予防法の開発」を実施。腸内細菌、口腔のサンプリングおよび解析の標記あり。</li> </ul>
粘膜免疫	クロストリジウム属細菌が制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の産生を強力に誘導	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関: 東京大学、(株)ヤクルト</li> <li>◇ 研究者: 本田賢也、伊藤喜久治、梅崎 良則</li> <li>◇ 発表年: 2010 年<sup>10)</sup></li> <li>◇ 成果概要: 消化管に常在するクロストリジウム属細菌が、免疫抑制に必須の細胞である制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の産生を強力に誘導することを発見。</li> <li>◇ プロジェクト名: JST-さきがけ「生命システムの動作原理と基盤」領域、課題名「可視化を通して解析する消化管粘膜免疫系の誘導維持機構」</li> <li>◇ その他: 同氏は、AMED-CREST「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」領域において課題名「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」を平成 24 年度より推進中。多くの成果発表が見られる。</li> </ul>
粘膜免疫	腸内細菌が腸管免疫の恒常性を保つしくみを解明	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関: 慶應義塾大学</li> <li>◇ 研究者: 吉村章彦、金井隆典</li> <li>◇ 発表年: 2015 年<sup>11)</sup></li> <li>◇ 成果概要: クロストリジウム属細菌の菌体成分ペプチドグリカンが、腸管の樹状細胞を刺激して、TGF-β を産生し、制御性 T 細胞を誘導し、腸炎を抑えるしくみを解明</li> <li>◇ プロジェクト名: JST-CREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」領域、課題名「T 細胞のエピジェネティック変化による免疫疾患制御」</li> </ul>
粘膜免疫	自然リンパ球が糖の付加を制御して菌を感染防御する仕組みを解明	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関: 東京大学</li> <li>◇ 研究者: 清野宏</li> <li>◇ 発表年: 2014 年<sup>12)</sup></li> <li>◇ 成果概要: 自然リンパ球が腸内細菌からの刺激を受けて IL-22 を産生し、腸管上皮細胞のフコース転移酵素ならびにフコシル化を誘導し、サルモネラ菌の感染を防御するしくみを解明。</li> <li>◇ プロジェクト名: JST-CREST「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術</li> </ul>

		の創出」領域、課題名「炎症性腸疾患の慢性化制御機構の解明と治療戦略の基盤構築」
粘膜免疫	虫垂の免疫学的意味の解明	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関:大阪大学</li> <li>◇ 研究者:竹田潔</li> <li>◇ 発表年:2014年<sup>13)</sup></li> <li>◇ 成果概要:虫垂リンパ組織は小腸および大腸に動員される IgA 陽性細胞を産生する場所であり、虫垂がなくなることにより腸内細菌叢のバランスが崩れることを解明。</li> <li>◇ プロジェクト名:JST-CREST「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」領域、課題名「自然免疫系を標的とした腸管免疫疾患の制御技術の開発」</li> </ul>
粘膜免疫	腸内細菌叢と免疫系との双方向制御機構を発見	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関:理化学研究所、東京大学</li> <li>◇ 研究者:シドニア・ファガラサン、服部正平</li> <li>◇ 発表年:2014年<sup>14)</sup></li> <li>◇ 成果概要:免疫不全マウスに制御性 T 細胞を移入し、IgA 抗体の産生を介して腸内細菌叢のバランスを再構築。一方、糞便移植により、腸内細菌叢が、腸管における制御性 T 細胞の誘導や IgA 抗体の産生に影響することを発見。</li> <li>◇ その他:同氏は、AMED-CREST「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」領域において課題名「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」を平成 26 年度より推進中</li> </ul>
がん	肥満に伴う腸内細菌の変化が肝がんの発症を促進	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関:がん研究会</li> <li>◇ 研究者:大谷直子、原英二</li> <li>◇ 発表年:2013年<sup>15)</sup></li> <li>◇ 成果概要:肥満になると、脂質吸収を助ける 1 次胆汁酸を 2 次胆汁酸へ変換する腸内細菌が増加することを発見し、2 次胆汁酸が肝星細胞に細胞老化を起し、肝細胞のがん化を促進することをマウス実験により解明。</li> <li>◇ プロジェクト名:JST-CREST「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」領域の課題名「細胞老化が引き起こす恒常性破綻機構の病態解明とその制御」、JST-さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」領域の課題名「細胞老化シグナルからみた慢性炎症と癌進展の新しい発症メカニズムの解明」など</li> </ul>
精神疾患	腸内細菌とストレス反応	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関:九州大学</li> <li>◇ 研究者:須藤信行</li> <li>◇ 成果概要:腸内細菌と脳、精神との関連性について研究を進め、不安、うつ病、気分障害と関係する可能性を示した。特に、腸内細菌種によるストレス耐性への影響は有名であり、しばしば引用されている。<sup>16)</sup></li> </ul>
多発性硬化症 (MS)	自己免疫への影響と対処法の開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関:国立精神・神経医療研究センター (NCNP)、順天堂大学など</li> <li>◇ 研究者:山村隆、三宅幸子、服部正平、森田英利</li> <li>◇ 発表年:2015年<sup>17)</sup></li> <li>◇ 成果概要:細菌種の構成について調べたところ、MS 患者同士の構成のばらつきは、健常日本人同士の菌種の構成のばらつきよりも大きいことがわかり、MS 患者では中等度の細菌叢の構造異常 (Dysbiosis) があると考えられた。さらに、この異常に着目した治療法の検討が進んでいる。</li> <li>◇ プロジェクト名:基盤 S「多発性硬化症と腸内細菌・腸管免疫の関連に関する研究」、基盤 B「腸内細菌依存性制御細胞による自己免疫制御に関する研究」、厚生労働科学研究費</li> </ul>
アレルギー治療	アレルギー治療法の開発 (新規事業)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関:AMED</li> <li>◇ 事業名:免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 (免疫アレルギー疾患実用化研究分野) [2 次公募] (2015 年度)</li> <li>◇ 概要:皮膚・腸などの臓器においてヒト常在細菌・ウイルス叢を疾患レベルで解析し、新規アレルギー治療の創出を目指す。2015 年 10 月、次の 2 課題が採択された<sup>18)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 「皮膚・腸内細菌叢解析によるアレルギー疾患病態解明」(国立成育医療研究センター研究所斎藤博久副所長)</li> <li>➢ 「アトピー性皮膚炎・食物アレルギーの発症・経過と関連する皮膚・腸内細菌叢の解析」(千葉大学・大学院医学研究院・小児病態学 下条直樹教授)</li> </ul> </li> </ul>
治療技術 (便移植)	潰瘍性大腸炎、偽膜性腸炎 (難治性)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 研究機関:慶應義塾大学</li> <li>◇ 研究者:金井隆典</li> <li>◇ 成果概要:潰瘍性大腸炎、偽膜性腸炎 (難治性 <i>Clostridium difficile</i> 感染) などへの</li> </ul>

	<i>Clostridium difficile</i> 感染) などへの便移植治療	健康人の糞便移植(便移植治療)の臨床研究を推進(2014年～) ◇ 2016年1月29日時点で、UMIN臨床試験登録システム上では慶應義塾大学に加え、順天堂大学、藤田保健衛生大学、滋賀医科大学など、複数の大学においても同様の疾患を対象とした臨床研究の登録が見られる <sup>19)</sup> 。
治療技術(便移植)	GVHD(移植片対宿主病)への便移植治療	◇ 研究機関:がん・感染症センター都立駒込病院 ◇ 研究者:垣花 和彦 ◇ 概要:同種造血幹細胞移植患者における、ステロイド抵抗性急性腸管移植片対宿主病に対する便移植治療の臨床研究を推進 <sup>19)</sup>
治療技術(微生物カクテル)	微生物カクテルの実用化(ライセンス契約)	◇ 研究機関:慶應義塾大学 ◇ 研究者:本田賢也 ◇ 発表(契約)年:2015年 <sup>20)</sup> ◇ 成果概要:Vedanta Biosciences社(米国)がJohnson & Johnson社(米国)に対し、Treg細胞を誘導する <i>Clostridium</i> 属菌種のカクテルの、IBDに関するライセンス契約を241百万\$にて締結。本技術シーズは本田賢也氏(慶應義塾大学)によるもので、同社の創設者の一人として、現在も運営に参画。

参考資料

- 1) 第4期科学技術基本計画(平成23年8月19日閣議決定)  
<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/4honbun.pdf>
- 2) 第5期科学技術基本計画(平成28年1月22日閣議決定)  
<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/index5.html>
- 3) 医療分野研究開発推進計画(平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定)  
<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/kaihatsu/dai1/siryou13.pdf>
- 4) 健康日本21、およびEx第2次  
<http://www.kenkounippon21.gr.jp/>
- 5) Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H. 2011. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 469(7331): 543-547
- 6) 京都大学HP、腸内細菌の脂肪酸代謝を解明  
[http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news\\_data/h/h1/news6/2013\\_1/131004\\_2.htm](http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/131004_2.htm)
- 7) JSTプレス発表、腸内細菌が作る酪酸が制御性T細胞への分化誘導のカギ  
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20131114/>
- 8) 九州大学プレス発表、アジアの子ども腸内細菌叢に2つのタイプがあることを発見  
[https://www.kyushu-u.ac.jp/pressrelease/2015/2015\\_02\\_24.pdf](https://www.kyushu-u.ac.jp/pressrelease/2015/2015_02_24.pdf)
- 9) JCHM HP  
<http://bioinfo.bio.titech.ac.jp/jchm/sub02.html>
- 10) JSTプレス発表、免疫を抑制する細胞を増やす腸内細菌を発見  
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20101224-2/>

- 11) JST プレス発表、腸内細菌が免疫調節たんぱく質と免疫制御細胞を誘導し腸管免疫の恒常性を保つしくみを解明  
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20150701-4/>
- 12) JST プレス発表、免疫細胞による新たな感染防御機構の発見  
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20140822-2/>
- 13) JST プレス発表、無用の長物と考えられていた虫垂の免疫学的意義を解明  
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20140410/>
- 14) 理化学研究所プレス発表、腸内細菌叢と免疫系との間に新たな双方向制御機構を発見  
[http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140711\\_1/](http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140711_1/)
- 15) JST プレス発表、肥満に伴う腸内細菌の変化が肝がんの発症を促進する  
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20130627-2/>
- 16) Nobuyuki Sudo, Yoichi Chida, Yuji Aiba, Junko Sonoda, Naomi Oyama, Xiao-Nian Yu, Chiharu Kubo, Yasuhiro Koga. 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 558(Pt1): 263–275.
- 17) 国立精神・神経医療研究センタープレリリース  
[http://www.ncnp.go.jp/press/press\\_release150915.html](http://www.ncnp.go.jp/press/press_release150915.html)
- 18) AMED HP、2015 年度 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業  
[http://www.amed.go.jp/news/program/010520150708-03\\_kettei.html](http://www.amed.go.jp/news/program/010520150708-03_kettei.html)
- 19) UMIN 臨床試験登録システム  
<http://www.umin.ac.jp/>
- 20) PR Newswire WEB ページ  
Vedanta Biosciences Announces License Agreement with Janssen and Johnson & Johnson Innovation for Microbiome Pharmaceutical Candidate for Inflammatory Bowel Disease  
<http://www.prnewswire.com/news-releases/vedanta-biosciences-announces-license-agreement-with-janssen-and-johnson--johnson-innovation-for-microbiome-pharmaceutical-candidate-for-inflammatory-bowel-disease-300019456.html>

### 付録3. 海外の関連施策動向

本戦略プロポーザルに関連する海外の主な大型プロジェクトの概要について、WEBの公開情報などをもとに調査した結果は次の通りである。

#### ①米国：HMP（Human Microbiome Project）<sup>1)</sup>、iHMP（Integrative HMP）<sup>2)</sup>

##### 【第一期（2008年～2012年）】

2008年、HMPが開始し、5年間で支援総額は\$175Mにのぼった。米国内に、シーケンスセンターとデータ解析・調整センターをはじめとする研究拠点を整備し、全米に広く配置した（約50機関）。18-40歳の健常者300名について、鼻腔、口腔、皮膚、消化管、尿路の微生物叢サンプルを取得した。そこから単離した3,000種類の微生物についてゲノム解析を実施し、メタゲノム解析に必要なレファレンス情報を整備した。併せて、疾患と微生物叢の関連やゲノム情報の解析に必要な新規解析技術の開発、そしてELSIなどの取り組みも行った。

##### 【第二期（2013年～2016年）】

第二期は、第一期の取り組みを活用しiHMPとして2013年より進められている。支援総額は\$25Mで、NIH参加のNIDDK（国立糖尿病・消化器・腎疾患研究所）、ORWH（女性健康研究課）、NCCAM（国立補完代替医療センター）、ODS（Office of Dietary Supplements）などの研究機関と連携し、疾患との関連をさらに集中的に実施する。第一期と同様、研究拠点は全米に広く分散される形で配置された（全15拠点）。第1期と重ならない場所に配置された拠点も見られる。第二期の特徴は、3つの長期的コホート研究拠点の整備、微生物叢と宿主の両データの包括的収集、およびオミクス技術を駆使した解析を実施する点である。3つの長期的コホートは、妊娠と早産、炎症性腸疾患の発症、2型糖尿病の発症、を対象とする。妊娠と早産については、2,000人の妊婦と2,000人の新生児についてサンプリングを行い、微生物叢のプロファイリング、脂質のプロファイリング、サイトカインのアッセイなどを行う。炎症性腸疾患については、便、腸の生検、血液についてサンプリングを行い、クローン病、炎症性腸疾患（IBD）、コントロールの3群で比較を行う。2型糖尿病については、発症前リスク群を3つに分け、便、鼻腔、尿、血液についてサンプリングを行い、2型糖尿病リスク群、呼吸器系のストレス群、その他のストレス群で比較する。

国際学会を多数開催・共催している（2009年：2回、2010年：2回、2011年：1回、2015年：3回）。2012年は、後述のMetaHITとIHMCとの共催、ユネスコ後援でパリ市にて開催された会議にスポンサーとして出資しており、緊密な研究交流を図っている。

#### ②欧州：Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)<sup>3)</sup>、Metagenopolis (MGP)<sup>4)</sup>【Metahit (2008-2012)】

2008年、MetaHITプロジェクトが開始し、ECのFP7プログラム下で、4年間で支援総額は€22Mにのぼった。EU7カ国と中国から、15の研究拠点（アカデミア、国立の研究機関、企業）が参加した。研究対象は消化管の微生物叢に集中しており、食品や栄養学との関連付けが強いのが特徴である。プロジェクトには6つの柱があり、微生物の

ゲノム解析、微生物機能解析のための技術開発、バイオインフォマティクス、遺伝素因と表現型、宿主（ヒト）と細菌の関係、アウトリーチ（ELSI 含む）である。

プロジェクト期間内に、複数の大型国際会議が開催された。例えば、2008年にはINRAがオーガナイザーとなって、MetaHITの公式なキックオフ会議がパリ近郊のJouy en Jasasで行われた。2010年には深圳（中国）でBGIおよびCROSS-TALK（EUのFP7のMarie Curie Initial Training Network、若手研究者支援の枠組み）との共催で開催した。2012年にはUNESCOの後援、そして米国HMPもスポンサーに入る形で、大型プロジェクト間での情報共有、国際連携に向けた会議がパリにて実施された。具体的には、異なる微生物叢研究データの質の最適化と相互互換性の向上を目指し、12カ国から15研究機関が参加した。わが国からは東京大学のみが参加機関としてリストアップされている。

### 【Metagenopolis（2012-2019）】

2012年、Metagenopolisプロジェクトが開始し、8年間で総額€25Mの支援が実施予定である。先述のECに支援されたMetaHITの後継プロジェクトとしての意味合いも見取れる。ただし、研究資金のうち€19MはFrench initiative Future investmentsから支援されることになっており、INRA（フランス国立農学研究所）の研究者が多数参加している点が特徴的である。主に医療方面への社会実装を目指す米国の取り組みと異なり、主に消化管と微生物叢に着目した研究を通じて食品分野への社会実装を重視しているようにも見受けられる。本プロジェクトは5つの研究プラットフォーム（METAQUANT：解析プラットフォーム、INFOBIOSTAT：情報解析プラットフォーム、METAFUN：クローンライブラリ構築プラットフォーム、SAMBO：腸（細胞）サンプル・バイオバンク、SOCA：社会的課題研究プラットフォーム）が設置されている。METAQUANTとINFOBIOSTATは他のプラットフォームと密接に連携し、メタゲノム解析を活用することで、患者・健康集団の腸管の遺伝的特徴の同定、疾患リスクバイオマーカーの同定と健康な腸との比較、慢性疾患における腸内細菌への薬理的な介入効果を最大化するための患者のサブグループ化、腸内細菌叢に対する発酵食品の加工・食料技術の影響評価、などを目指している。主にメタゲノムシーケンスをMETAQUANT、計算機処理による解析をINFOBIOSTATが担う。METAFUNは、細菌培養、メタゲノムライブラリ構築、真核細胞培養などの過程にロボットによる自動化を適用し、ハイスループット化を推進する。SAMBOは糞便試料のコレクションおよび核酸の抽出を目的とする国立のバイオバンクで、年間1万サンプルの処理自動化プロトコルの構築と最適化、また100万を越えるサンプルの長期貯蔵を目的とする。また公的資金に加え、企業とのパートナーシップによる資金も約€6M獲得しており、見い出されたシーズを産業化へつなげるための取り組みも進めている。EUのFP7の支援を受け、International Human Microbiome Standards (IHMS)<sup>5)</sup>、EvoTar<sup>6)</sup>、Metacardis<sup>7)</sup>などのアカデミックなプロジェクトとも連携している。IHMSは、前述のMetaHITにおいて開催された国際会議を受け、国際的なコーディネーションやプロジェクトマネジメント、糞便のサンプリングと処理の標準化、メタゲノムシーケンス法やデータ解析の最適化と標準化などを行っている。EvoTAR（2011-2015、€12M、7カ国の参加）は、ヒト微生物叢における薬剤耐性菌と非耐性菌に関する調査、Metacardis（2012-2017、

€20M、6カ国の参加)は腸内細菌叢における変化が循環器代謝疾患の発症にもたらす影響の研究、およびサブグループ化医療の開発と実施を行っている。

③国際コンソーシアム：International Human Microbiome Consortium (IHMC)<sup>8)</sup>

2005年、パリで開催された国際会議に、欧州、アジア、アメリカから約80名の参加があり、中には米国NSF、NIH、仏国ANRなどのファンディング機関や、欧州や米国の企業の参加もあった。同会議において国際コンソーシアムの構築が提言され、欧米のファンディング機関がその後の国家プロジェクト（HMP、MetaHIT、Canadian Microbiome Initiativeなど）の計画へとつなげたと考えられる。その後も毎年或いは隔年で国際会議が開催され、2008年のハイデルベルグ会議で、IHMCの立ち上げが公式に宣言された。その後の殆どの会議はMetaHIT、HMPとの共催によるもので、中国のBGIや、企業（DNAシーケンサー、PCメーカー、製薬、乳酸菌関連、食品）も続々とスポンサーとして参加している。

④カナダ：Canadian Microbiome Initiative (CMAI)<sup>9)</sup>

2009年から、Canadian Institutes of Health ResearchのもとCMAIが中心となって総額\$13.3Mの公的資金をもとに研究を推進している。米国と地続きと言う利点を生かし、HMPとの連携がなされている。目的は、感染症および免疫研究の強化と協働、そして応用展開の推進である。優先項目として、抗生物質耐性菌、新興・再興感染症の脅威、環境と健康、ワクチン、診断法、などが挙げられており、慢性疾患の制御と予防についても見受けられる。

⑤韓国：Korean Microbiome Diversity Using Korean Twin Cohort Project<sup>10)</sup>

2010年より、Korean Microbiome Diversity Using Korean Twin Cohort Projectが実施され、National Research Foundationによる支援総額は5年間で\$2Mとなっている。韓国人の双子コホート研究を用い、様々なヒト上皮組織の微生物叢を解析し、微生物叢と疾患の関係を明らかにすることで、早期診断や予防法の開発を目指している。特にメタボリックシンドロームや、免疫応答異常などの疾患との関連に注目している。

⑥Bill and Melinda Gates 財団<sup>11)</sup>

Bill and Melinda Gates 財団からは、ヒト微生物叢関連研究にこれまで3件の大型の支援が実施された。2009年にEnteric Diseases and Diarrhea（腸溶性疾患と下痢）の課題で2件（ワシントン大学に\$5.4M、バージニア大学に\$6.8Mで、内容はいずれも「栄養失調への腸内微生物叢の影響評価」（その他の評価項目は、消化不良、ヒトの遺伝子型、感染性腸炎）、2015年にDiscovery and Translational Scienceの課題で1件（ワシントン大学に\$5.0Mで、「成長不良の幼児の治療と予防へ向けた、補助的な食品による改善法」の開発<sup>12)</sup>。（同大のJeffrey Gordonら。）である。現在、Grand Challengeの公募の1つに、Addressing Newborn and Infant Gut Health Through Bacteriophage-Mediated Microbiome Engineering (Round 15,16)があり、金額や期間などは未発表であるが、

CRISPR-Cas9 を使ったゲノム編集で改変したバクテリオファージによって、特定の病原性細菌にのみ攻撃する技術開発の推進が見受けられる。

⑦米国：Precision Medicine Initiative<sup>13)</sup>

2015年1月、米国一般教書演説においてオバマ大統領が、“Precision Medicine Initiative”を公表した。従来型医療の多くは、平均的な患者向けにデザインされたものだが、Precision Medicine は、遺伝要因、環境要因（ライフスタイルなど）の違いをもとに、患者やハイリスクな人々をある程度の規模でグループ分け（subpopulation）し、グループごとに適切な治療法や発症予防法を開発するという方針である。これはビッグデータを活用した新たな医療提供体制、医療技術開発の動きへとつながるものと考えられる。このイニシアティブが目指す5つの目標に、ボランティアによる全米規模での研究コホート（100万人またはそれ以上）が掲げられており、微生物叢もデータ収集項目の一つとなっている。微生物叢の違いも含めた複合的なデータ解析によって患者やハイリスクな人々をグループ分けし、適切な治療法および予防法につなげることを意図しているものと見受けられる。2016年度予算案においては総額2億1500万ドルを拠出予定だが、そのうち1億3000万ドルがNIHに分配される模様で、この中には100万人以上のボランティアによる研究コホートの立ち上げも含むとされる。

なお、平均的的患者向けにデザインされた従来型医療から脱却するコンセプトとして、一時期、個人個人に最適な医療を開発・提供しようとする”Personalized Medicine”がうたわれ、様々な医療技術が生み出されたが、個人を対象とした医療技術の高コスト化が深刻な問題となっていた。そのような状況を踏まえ、安全性・有効性に加えて経済的な妥当性の高い、ある程度の規模のグループ毎に最適な医療を開発・提供しようとする”Precision Medicine Initiative”へと軌道修正されたものと見受けられる。

## 参考文献

- 1) HMP HP <http://hmpdacc.org/>
- 2) iHMP HP <http://hmp2.org/>
- 3) MetaHIT HP <http://www.metahit.eu/>
- 4) Metagenopolis HP <http://www.mgps.eu/index.php?id=accueil>
- 5) IHMS HP <http://www.microbiome-standards.org/>
- 6) EvoTar HP <http://www.evotar.eu/>
- 7) Metacardis HP <http://www.metacardis.net/>
- 8) IHMC HP <http://www.human-microbiome.org/>
- 9) CMAI HP <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/39939.html>
- 10) IHMC HP <http://www.human-microbiome.org/index.php?id=30>
- 11) Bill and Melinda Gates 財団 HP <http://www.gatesfoundation.org/>

- 12) Garrett, W.S. Kwashiorkor and the gut microbiota. 2013. N Engl J Med. 368 (18):1746-1747
- 13) White house HP <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>

## 付録4. 論文動向

本戦略プロポーザルと関連する論文数や被引用数などの動向について、Web of Scienceを用いて検索した結果は次の通りである。

まず、「ヒト微生物叢（human microbiome）」をキーワードとした検索の結果、図 A5 に示すデータが得られた。次世代シーケンサーの登場（2005 年頃）と、それに伴うメタゲノム技術の普及（2000 年代後半）を境に、論文数が急増していることが明らかとなった。また、論文の国別ランキングを見ると、2008 年より大型プロジェクトを推進した国々（HMP を推進した米国（およびカナダ）、MetaHIT を推進した欧州（および中国））が上位に入っており、研究開発投資が殆どなされなかったわが国とは対照的である。

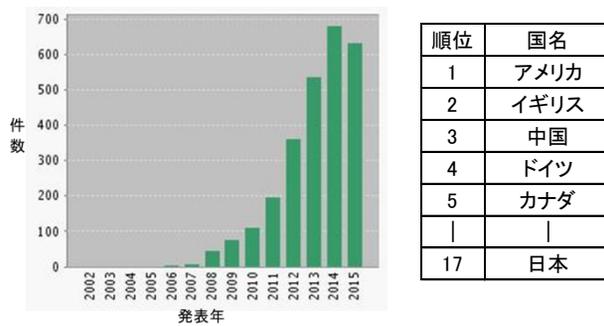


図 A5 (左) 論文件数の変遷、(右) 国別ランキング

(Web of science、2015 年 11 月 11 日調べ、検索語 “human microbiome”、2000～2015)

一方、これまでのヒト微生物叢研究で得られた知見、基盤を健康・医療技術開発につなげるために必須な研究・技術分野として、粘膜免疫、メタボローム解析技術について論文動向を調査した結果を表 A5 に示す。いずれの分野においても日本人研究者の論文数は全体の 10%前後となっているが、被引用回数 TOP 1%の論文を目視で確認したところ、20%前後を占めており、それぞれの分野における日本人研究者のプレゼンスの高さが示唆された。なお、論文数のランキングは、粘膜免疫が 1 位米国（3,544 件）、2 位日本（719 件）、3 位英国（705 件）であり、メタボロームが 1 位米国（982 件）、2 位ドイツ（466 件）、3 位日本（389 件）であった。

表 A5 (左) 論文件数の変遷、(右) 国別ランキング

(Web of science、2015 年 11 月 11 日調べ、  
検索語 “mucosal immunity” “metabolome”、2000～2015)

検索語	全体	日本人研究者	
	論文数	論文数	被引用 TOP1%
粘膜免疫 (mucosal immunity)	8,293 件	9%	18%
メタボローム (metabolome)	3,241 件	12%	21%

## 付録5. 国内の産業動向

近年、微生物叢の解析に関する研究開発ベンチャーの設立が見られる。例えばメタジェン社は、メタゲノム解析、メタボローム解析、それらの統合解析などの支援を実施しており、森下仁丹との共同研究も推進している。TAK-circulator社は、主に顔の皮膚微生物叢に関するデータベースを有しており、受託解析も実施している。現時点で、微生物を用いた創薬研究は報告されているものの、微生物叢-宿主（ヒト）相互作用の理解に基づく健康・医療技術の臨床試験（治験）を推進するベンチャー企業は見受けられない。なお、解析支援という観点から、近年、タカラバイオ社やコスモバイオ社など、ゲノム解析やメタボローム解析の受託業務を行なってきた企業において、腸内細菌叢（糞便中）や口腔細菌叢、環境細菌叢などを対象としたメタゲノム解析、メタボローム解析の受託業務が実施されている。

国内の製薬企業において、微生物叢を対象とした医療技術の臨床試験（治験）は見受けられないが、微生物叢研究を将来の新たな創薬シーズ源として期待する見方が広がりつつある。例えば、武田薬品工業は、2015年のオープンイノベーションのテーマの1つとして「腸内細菌叢」を掲げ、国内のアカデミア研究者などから研究提案を募集している。また、2016年1月には仏国のEnterome Bioscience SA社と腸内細菌を標的とした新規治療薬創出（低分子医薬、生物学的製剤）に関する共同研究契約を締結するなど、前向きな姿勢を示している。この他にも、微生物叢に関心を示す意見が多く見受けられ、国内製薬企業の今後の取り組みを注視すべきである。

国内の食品企業では、乳製品メーカーを中心に、乳酸菌やビフィズス菌、乳製品の摂取による整腸効果などの研究が長年にわたって実施されている。国内のアカデミアとの連携が多く実施されており、例えば本田賢也氏（慶應大）のTreg細胞制御に関する細菌群の同定においては、ヤクルト本社（中央研究所）が微生物の培養法検討のサポートを行なっている。また、欧米のアカデミアや企業などとの共同研究も活発に行なわれている。微生物叢研究を支える難培養微生物の培養技術やノトバイオート技術について、わが国のノウハウや技術力を世界トップレベルにまで高度化できた背景には、それら企業の活発な取り組みも大きく関係している。近年では、それぞれの企業が取り扱う細菌株特有の効果を謳った製品開発が進められており、乳製品に限らず、腸内環境を調整する食品の開発も進められている。歯磨き粉や石鹸類などを扱うトイレタリー製品企業では、従前より製品の使用前後における口腔や皮膚の細菌叢変化を評価してきた。近年では、変化した細菌種の宿主（ヒト）への作用機序なども含めた研究開発が進められている。近年の傾向としては食品摂取、製品使用による効果をメタゲノム解析、メタボローム解析の結果と紐付けることでエビデンスを構築する動きも見られ、関連する論文や学会報告も増加している。

表 A6. 国内の関連ベンチャー、企業

	会社名	概要
解析 支援	メタジェン <sup>1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 2014年設立、慶応義塾大学生命科学研究科発ベンチャー企業</li> <li>◇ 微生物叢の受託解析（メタゲノム、メタボローム）、メタボロゲノミクス評価、メタボロゲノミクス研究の計画立案およびサポートを実施。</li> </ul>
解析 支援	TAK-circulator <sup>2)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 2014年設立、東京大学発ベンチャー企業</li> <li>◇ ヒト微生物叢に関連するものとして、肌の細菌叢の受託解析事業を推進。皮膚細菌叢のデータベースを構築済み（日本人女性1,200人の顔を対象。あらゆる年齢層、北海道から鹿児島までの全都道府県を含む）</li> <li>◇ 皮膚細菌叢回収シール（MySkin®）技術を開発。</li> </ul>
周辺 技術	森下仁丹	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ シームレスカプセル製剤技術（特定の微生物を腸などの目的の場所まで生きてまま経口投与可能とする技術）を有する。</li> <li>◇ (株)メタジェン社と、ピフィズ菌摂取時のヒト腸内環境変動解析に関する共同研究を開始（2015年）</li> </ul>
食品	ヤクルト本社（中央研究所）	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 長年にわたってプロバイオティクス（主には乳酸菌、ピフィズ菌）研究を続けてきた実績がある。微生物培養、菌叢解析、ノトバイオート、機能評価などの基礎研究が強く、アカデミアとの共同研究を長年にわたり多数実施。海外とも連携。</li> </ul>
食品	味の素（イノベーション研究所フロンティア研究所）	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 元東京大学大学院農学生命科学研究科の伊藤喜久治氏（現在は日本エスエルシー技術顧問など）との共同研究。糖尿病誘起腸内細菌（Lachnospiraceae、AJ110941菌株）を分離・培養・株化し、国際特許出願（W02013/146319、2013年10月3日公開）</li> <li>◇ 微生物発酵技術の開発、化合物の生成</li> </ul>
製薬	武田薬品工業	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Enterome Bioscience SA社と、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患や過敏性腸症候群などの腸管運動障害をはじめとした消化器系疾患分野において、腸内細菌を標的とした新たな治療薬創出（低分子医薬、生物学的製剤）に向けた共同研究開発契約を締結（2016年1月6日）</li> <li>◇ オープンイノベーションの取り組みの一環として、COCKPI-T（2015年度）の募集テーマに「5）マイクロバイオーーム（腸内細菌叢）解析による新規創薬標的の探索研究」</li> <li>◇ Nature Biotechnology（2015年Vol. 33）にて微生物叢研究について記載あり</li> </ul>
製薬	日東薬品工業	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 乳酸菌、納豆菌などの生菌7種類を培養から製品化まで一貫して実施。新規有用微生物（乳酸菌、ピフィズ菌など）の探索・新機能解明を推進。</li> <li>◇ 大学との共同研究による成果も見られる。例：腸内細菌代謝産物である新規の機能性脂肪酸HYAの同定と特定保健用食品、機能性表示食品、健康食品としての実用化開発（肥満予防、腸内炎症抑制）（広大・田辺創一教授、京大・小川順教授）、乳酸菌由来菌体外多糖による乾癬緩和効果（広大・田辺教授）</li> </ul>

## 付録6. 海外の産業動向(臨床開発状況含む)

海外における微生物叢に関連したベンチャー企業は、次世代シーケンサーの登場以降、メタゲノム解析技術がある程度進展した 2010 年以降に多数設立されている。主に、便移植による高い有効性が最初に示された偽膜性腸炎（難治性 *Clostridium difficile* 感染）の治療を目指すものが多い。これらベンチャー企業と大手製薬企業との研究提携、医療技術シーズ買収は活発である。例えば、Second Genome 社は微生物叢研究における wet 実験から dry 解析（インフォマティクスなど）までを組み合わせた独自のメタボロミクス技術を有し、独自の開発だけでなく多くの企業と提携を進めており、その中には Johnson & Johnson 社（2013 年～）や Pfizer 社（2014 年～）などが見受けられる。また、医療技術シーズとして Vedanta Biosciences 社がライセンスを有する微生物カクテル技術（本田賢也氏（慶応大）の研究成果に基づく技術、Treg 細胞の制御に関する 17 種類の細菌を製剤化）が \$ 241million で Johnson & Johnson 社へ導出されたニュースは、大きな話題となっている。

微生物叢に着目した医療技術開発の多くがベンチャー企業において進められており、それらの一覧を表 A7 に示す。現状は微生物カクテル（或いは糞便抽出液）に関するシーズの開発が最も進展しており、対象疾患としては消化器が多い。微生物そのものの投与ではなく、低分子化合物による治療技術のシーズも複数登場しており、将来的には、微生物叢研究から創薬ターゲットが次々と見い出されることが期待される。

海外の大手製薬企業については、上記のベンチャー企業と連携する動きやベンチャーキャピタルへの投資、論文などにおけるコメントが近年多く見受けられ、微生物叢に対する関心が大きく高まっている状況が伺える。具体的な取り組みとしては、例えば 2015 年に Johnson & Johnson 社のグループ企業である Janssen Pharmaceutical Companies の新たな研究プラットフォームとして、Janssen Human Microbiome Institute が設立され、「予防医療」「疾病発症・進行を阻止する医薬品・治療法」と並んで、「微生物叢」に着目した研究開発を進めるとしている。その他、GlaxoSmithKline 社、Bayer 社など、微生物叢に関心を示す企業は多い。（表 A8）

表 A7. 海外の主な関連ベンチャーと臨床開発の状況など

分類	企業/組織	開発名	概要	対象疾患	開発段階
治療	Second Genome <sup>3)</sup> (米国、2009-)	-	◇ 微生物代謝産物、遺伝子産物、低分子（宿主標的因子に対するもの）	炎症性腸疾患 (IBD)	研究段階
治療		SGM-1019	◇ 低分子（標的未公表）	IBD	フェーズ 1
治療		-	◇ 同社は様々な企業と提携（Janssen Biotech 社（Johnson & Johnson 社のグループ企業）：潰瘍性結腸炎で提携（2013 年）、Pfizer 社：肥満と代謝疾患で微生物叢の研究（900 名規模、2014 年）、Evotec 社：微生物叢研究開発（2015 年 3 月））	-	-

治療	Seres Therapeutics <sup>4)</sup> (米国、2011-)	SER-109	◇ 細菌胞子を含む経口投与カプセル薬で、腸内微生物環境を整える。フェーズ 1b/2 では 97% の患者に奏功し FDA の Breakthrough therapy に認定。	再発性 <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI)	フェーズ 2	
治療	Vedanta <sup>5)</sup> (米国、2010-)	VE-202	◇ Treg 制御に関する <i>Clostridia</i> 属 17 種の菌カクテル技術。同技術の開発者である本田賢也氏（慶應）は同ベンチャーの設立、運営に参画。Janssen Biotech 社（Johnson & Johnson 社のグループ企業）に \$241M でシーズ導出。	自己免疫疾患、 IBD	前臨床	
治療	Enterome	EP-8018	◇ 細菌接着タンパク FimH の低分子拮抗薬	クローン病	前臨床	
診断	BioScience <sup>6)</sup> (仏国、2012-)	-	◇ 微生物叢を利用した診断サービスの開発。検査による疾患予防および患者の階層化を目的とする。メタゲノム解析、代謝物解析、治療標的因子の基礎研究も推進し、大手製薬企業（Johnson & Johnson : クローン病、武田薬品 : 消化器疾患）と提携。	-	-	
治療	Microbiome Therapeutics <sup>7)</sup> (米国、2013-)	NM504	◇ 既存経口糖尿病治療薬（メトホルミン）の剤形を改良した腸内細菌叢の調整薬	糖尿病前症	フェーズ 2	
				2 型糖尿病	フェーズ 0	
治療	Rebiotix <sup>8)</sup> (旧 MicroBex)	RBX2660	◇ 5 種微生物混濁液の注腸投与	再発性 CDI	フェーズ 2	
治療	Cleveland Clinic <sup>9)</sup>	-	◇ 細菌由来の Trimethylamine (TMA) 生成を阻害する低分子化合物	心血管疾患	研究段階 (化合物同定)	
治療		-	◇ 同社は多数の大手製薬企業（Abbott Diagnostics、Pfizer、Astra Zeneca、Roche、武田薬品工業）からの支援を受けている	-	-	
診断・治療	OmniBiome <sup>10)</sup> (米国、2013-)	-	◇ 婦人科疾患領域の微生物叢を用いた診断・治療薬開発	-	-	
治療	Osel <sup>11)</sup> (米国、2002-)	Lactin V	◇ 生きた微生物 ( <i>Lactobacillus</i> ) 製剤を腔内に挿入	細菌性膣炎、再発性尿路感染症	フェーズ 2 完了	
治療		CBM588	◇ 酪酸生産菌 <i>Clostridium butyricum</i> の経口投与製剤	抗生剤による下痢	フェーズ 2	
治療		MucoCept 技術	-	◇ 遺伝子組換え微生物 ( <i>Lactobacillus</i> )	IBD	フェーズ 1
治療					HIV-1 感染	前臨床
治療	Symbiotic Health <sup>12)</sup>	-	◇ 糞便カプセル	<i>Clostridium difficile</i> 関連性下痢	フェーズ 2	

治療	Ritter Pharmaceuticals <sup>13)</sup> (米国、2004-)	RP-G28	◇ ガラクトオリゴ糖	消化器疾患	フェーズ2完了
治療	Intrexon Corporation <sup>14)</sup> (旧 ActoGenix) (ベルギー、2006-)	ActoBiotics 技術	◇ 目的とするタンパク/ペプチドを産生する遺伝子組換え細菌 ( <i>Lactococcus lactis</i> ) のカプセル剤	大腸癌、CDI	研究段階
治療		AG013	◇ 消化管の組織治癒を促進する human trefoil factor 1 を発現する乳酸菌。	粘膜炎 (口腔内)	フェーズ2/3
治療		AG014	◇ Certolizumab (抗腫瘍壊死因子 (TNF) $\alpha$ 抗体) を発現する乳酸菌。全身投与に比べ、経口投与による安全性向上を目指す。	IBD	フェーズ1
その他	OpenBiome <sup>15)</sup> (2012-)	糞便バンク	◇ 安全性確保のため、感染リスクや消化管・全身性疾患が無い健常者を問診でスクリーニングし、血液と糞便の感染性病原体検査 (17項目) を実施し、全て陰性の者を糞便提供者とする。製造工程管理規準も定めている。MIT の研究者が設立した非営利組織。	CDI	非営利で提供
その他	uBiome <sup>16)</sup> (米国、2012-)	-	◇ 個人向けメタゲノム解析サービスを提供。便、口、鼻、皮膚、生殖器が対象で、便のみは \$89。サンプルの DNA 抽出を機械化、16S rRNA 解析を実施。NIH の HMP にも参画。	-	-
その他	Human Longevity, Inc. <sup>17)</sup> (米国、2013-)	-	◇ J. Craig Venter が設立。 ◇ 毎年 10 万人規模 (まずは 4 万人規模から開始) の全ゲノム情報を解読し、微生物叢、メタボローム、臨床情報などのデータを統合解析。ゲノム、フェノタイプ、インフォマティクス分野の研究者を大々的に募集している。老化関連疾患を対象とするが、当面はがんを重点化。	長寿、老化防止	-

表 A8. 海外の関連する大手製薬企業

企業名	概要
Johnson & Johnson <sup>18)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ グループ企業の Janssen Biotech 社が、IBD の 1 つである潰瘍性結腸炎で Second Genome と共同研究 (2013 年)</li> <li>◇ グループ企業の Janssen Biotech 社が、Vedanta Biosciences 社から \$241M で Treg 制御に関する <i>Clostridia</i> 属 17 種の菌カクテル技術を獲得 (2015 年)</li> <li>◇ グループ企業の Janssen Pharmaceutical 社が、「医療を再定義する」として、同社の Janssen Research &amp; Development, LLC (Janssen) 内に、3 つの新たな研究開発プラットフォームを設立 (Janssen Prevention Center : 予防医療、Disease Interception Accelerator : 疾病発症・進行を阻止する医薬品・治療法)、Janssen Human Microbiome Institute : ヒト微生物叢) (2015 年)</li> </ul>
NOVARTIS <sup>19)</sup>	◇ ベンチャーキャピタル Seventure Partners (仏国) による、微生物叢とバイテクに対する研究資金に投資 (2015 年)。なお、同社に対しては Danone 社、Tereos 社、Lesaffre 社、Bel 社、Tornier 社なども資金提供を行っている。
Pfizer <sup>20)</sup>	◇ Second Genome 社と提携 (2014 年) し、代謝障害患者と対照群を含む、約 900 例を対象とした大規模観察研究によって疾患と微生物叢との関係について情報収集を実施

## 参考文献

- 1) メタジェン HP <http://metagen.co.jp/>
- 2) TAK-circulator HP <http://www.tak-circ.com/>
- 3) Second Genome HP <http://www.secondgenome.com/>
- 4) Seres Therapeutics HP <http://www.serestherapeutics.com/>
- 5) Vedanta Resources HP <http://www.vedantaresources.com/>
- 6) Enterome BioScience HP <http://www.enterome.fr/>
- 7) Microbiome Therapeutics HP <http://www.mbiome.com/>
- 8) Rebiotix Inc. HP <http://www.rebiotix.com/>
- 9) Cleveland Clinic HP <http://my.clevelandclinic.org/>
- 10) OmniBiome Inc. HP <http://www.omnibiomeinc.com/>
- 11) Osel Inc. HP <http://oselinc.com/home/>
- 12) Symbiotic Health, Inc. HP <http://www.symbioticbio.com/>
- 13) Ritter Pharmaceuticals HP <http://www.ritterpharmaceuticals.com/>
- 14) Intrexon Corporation HP <https://www.dna.com/>
- 15) OpenBiome HP <http://www.openbiome.org/>
- 16) uBiome HP <http://ubiome.com/>
- 17) Human Longevity Inc. HP <http://www.humanlongevity.com/>
- 18) Johnson & Johnson HP <http://www.jnj.com/>
- 19) NOVARTIS HP <https://www.novartis.com/>
- 20) Pfizer Inc. HP <http://www.pfizer.com/>

## 付録7. 専門用語説明

### ●コホート研究

特定の集団（コホート）を長期間にわたって観察し、その観察結果から疾病発生などの特定のイベントと様々な要因との関連性を統計学的な分析を通じて明らかにする研究。

### ●バイオマーカー

血液などに含まれる様々な生体由来物質（RNA、タンパク質、代謝産物など）、画像データ（PET など）、心電図、骨密度、血圧、生活リズム（睡眠など）など、生体の状態を示す客観的な指標であり、疾患発症リスクの定量的評価において不可欠のものである。本文中でも述べたとおり、微生物叢のプロファイル、或いは微生物由来物質もバイオマーカーとして今後有望になるものと考えられる。

### ●プロバイオティクス

宿主（ヒト）に良い影響を与える菌（いわゆる善玉菌）、またはそれを含む食品のこと。

### ●プレバイオティクス

胃などの消化管上部で分解されず、大腸にいる善玉菌の栄養源となり、増殖を促進する食品成分のこと。現在までに、オリゴ糖（ガラクトオリゴ糖、フラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖、乳果オリゴ糖、キシロオリゴ糖、イソマルオリゴ糖、ラフィノース、ラクチュロース、コーヒー豆マンノオリゴ糖、グルコン酸など）や食物繊維の一部（ポリデキストロース、イヌリンなど）が認められている。

### ●メタゲノム

対象物中に含まれる DNA を網羅的に解析する手法。これにより、対象物中に含まれる遺伝子、酵素が確認できる。遺伝子配列は生物によって異なるため、この配列の違いから対象物に含まれる菌種を同定することも可能となっている。メタゲノムの一つとして、16SrRNA 解析がしばしば利用される。これは膨大な全 DNA を解析するのではなく、ほとんどの生物が有する 16SrRNA の配列を指標に、配列の差から生物種を特定可能な方法である。このため、生物種の構成解析でしばしば利用される。しかしながら、対象物中に含まれる遺伝子や酵素についての情報は含まれないため、正確な情報は不明となる。

### ●メタトランスクリプトーム解析

対象物中に含まれる mRNA を網羅的に解析する手法。菌叢解析研究では重要視されるものの、サンプル調整の手間やデータの解析技術の不足によって手を出し難い分野となっている。

### ●メタボローム解析

対象物中の化合物濃度を同時に複数測定可能な方法。はじめから標的を絞って解析するターゲットメタボロームと、含有される化合物を網羅的に分析し、後で標品と紐付けするノンターゲットメタボロームに分けられる。主に使われるのは前者であるが、後者についても技術開発が進展しつつある。

■作成メンバー■

総括責任者	: 永井 良三	上席フェロー (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
リーダー	: 辻 真博	フェロー (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
メンバー	: 西野 恒代	フェロー (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	齊藤 知恵子	フェロー (ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
	鶴峰 麻耶子	主査 (人財部)
	和田 久司	調査員 (研究プロジェクト推進部)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2015-SP-05

戦略プロポーザル

「微生物叢（マイクロバイオーム）研究の統合的推進  
～生命、健康・医療の新展開～」

STRATEGIC PROPOSAL

“Integrated Promotion of Human Microbiome Study:  
New Development in Life, Health, and Medical Care”

平成 28 年 3 月 March 2016

国立研究開発法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター  
ライフサイエンス・臨床医学ユニット  
Life Science and Clinical Research Unit,  
Center for Research and Development Strategy  
Japan Science and Technology Agency

---

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 番地

電 話 03-5214-7481

ファックス 03-5214-7385

<http://www.jst.go.jp/crds/>

©2015 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission. Application should be sent to [crds@jst.go.jp](mailto:crds@jst.go.jp). Any quotations must be appropriately acknowledged.

---

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC  
CT CTCGCC AATTAATA  
TAA TAATC  
TTGCAATTGGA CCCC  
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC  
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC  
AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT  
CTCGCC AATTAATA

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT  
CTCGCC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA C CT  
GA C CTA ACT CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 101010000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101

