

2.3.4 マイクロバイオーーム

(1) 研究開発領域の定義

常在細菌を中心に各組織に常在する微生物叢（マイクロバイオータ）とそれが持つ遺伝子を解析し、そのバランスの破綻がいかなる疾患・健康被害をもたらすかを理解することで、健康維持や疾患治療に応用する研究領域。常在微生物叢に含まれる有用微生物の可能性を探索するとともに、従来のプロバイオティクスや機能性食品の利用可能性の拡大も目指す。常在微生物叢の差異に着目することで、より精緻な疾患のサブグループ化、さらには医薬品や食品の有効性を見極める個別化医療・個別化栄養の実現も期待できる。

常在微生物叢は全身の体表面に存在するが、特に研究が進んでいるのが腸内の細菌叢である。これら腸内細菌叢は腸内フローラとも呼ばれ、通常ヒトでは約1,000種類の細菌種が含まれる。用語の定義として、マイクロバイオータや腸内フローラが、微生物の種類・名称を意識した言葉であるのに対し、マイクロバイオーーム（microbiome）は、菌叢が全体として保有する「遺伝子」あるいは「機能」を意識して用いられる用語である。

(2) キーワード

マイクロバイオーーム、微生物叢、常在菌、腸内フローラ、感染症、免疫、食事、肥満、プロバイオティクス、メタゲノム、メタボローム、個別化医療、個別化栄養、ワクチン、ファージ

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

腸内フローラはビタミンや必須アミノ酸の生成、難分解性多糖を始めとする食餌成分の代謝を介した有用代謝物質の産生、有害代謝物質の解毒、病原体に対する生物学的防御バリア、腸管の分化誘導など、宿主の生理や健康維持に対して非常に大きな役割を果たしていることが次々と明らかになっている。宿主は、腸内フローラの働きに大きく依存する形で進化してきたと考えられ、ノーベル賞受賞者である Lederberg は、宿主と腸内フローラは1つの超有機体（superorganism）であると提唱している¹⁾。これらの研究を加速させる事で、生命の理解を大きく深化し、同時に健康状態の維持（栄養を通じた腸内フローラ改善や腸内フローラに応じた適切な栄養供給など）、革新的な医療技術の創出（有用菌群或いは抽出分子の製剤化、腸内フローラ機能に対応した薬物代謝・動態制御）など、社会にもたらすインパクトも極めて大きい研究領域であると言える。

また、わが国の社会動向の観点からも研究の重要性は高い。潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患、多発性硬化症、肥満、糖尿病、高脂血症、喘息、アトピー性皮膚炎、はすべて右肩上がり患者数が増加している。特に、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症は、厚生労働省の難病指定となっており、医療費助成の対象となっているが、今後このまま患者数が増加すれば、助成基準の厳密化や難病指定からの除外を考慮せざるを得ない状況も考えられ、社会問題となっている。これまでにこれら疾患の原因解明のために宿主のゲノムワイド関連解析（Genome Wide Association Study：GWAS）が盛んに行われ、疾患に関連する多数のSNPsが明らかになっている。しかしこのような罹患者数の漸増が、遺伝的要因が増加したためとは考えにくく、外的要因、とくに腸内フローラの変化の関与が強く疑われている。実際、海外の大規模メタゲノム解析によって、上記のいずれの疾患にも、構成菌種の「多様性の減少・単純化」「特定の細菌の定着・増加」「菌叢構成の不安定」などを特徴とする dysbiosis が見られることが報告されている。腸内フローラは、

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

食生活の影響を大きく受けることが知られていることから、近年の生活習慣・食生活の変化によって日本人の腸内フローラが大きく変化し、疾患感受性に影響を与えている可能性が示唆されている。すなわち、わが国の疾患動態の変遷のカギを握るのが腸内フローラであるとも言え、その解析と解決策の提示は高い社会ニーズを有すると言える。

【研究開発の動向】

腸内フローラの研究は、1950年代、培養法を基盤とした研究から本格的に始まった。腸内細菌の培養、特に嫌気性培養技術の発展には、わが国の細菌学者の大きな貢献があった。しかし、腸内細菌の多くは培養が困難な「難培養性菌」である。また、菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類だけでは、腸内フローラ全体を俯瞰するには至らず、その解析には限界があった。これに対して1980年代に、PCR法などの分子生物学的手法を用いた、培養に依存しない研究手法が導入された。すべての細菌は16SリボソームRNA遺伝子（16S rRNA遺伝子）というタンパク質合成に関わる必須遺伝子を持つ。16S rRNA遺伝子には、ほとんどの細菌がもつ共通配列領域があり、この領域にプライマーを設計し、菌種によって多様な領域を挟む形でPCRを行い、増幅されたPCR産物の遺伝子配列をシーケンスすることで、どのような細菌がその環境に存在していたかがわかる。これをクローンライブラリー法と呼ぶ。第3の方法として1998年頃から提唱されたのが、「メタゲノム解析」である。メタゲノムとはサンプル中の全細菌集団からそのDNAプールを抽出・純化し、細菌叢に含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を直接読むものである。特に、上述した16S rRNA遺伝子のPCR増幅産物を網羅的に解析する手法を「16S rRNA遺伝子解析（16S解析）」と言い、今日最もよく用いられる細菌叢解析法である。しかし、当時のシーケンサーではあまりにも時間と費用を要したため、腸内フローラの細菌種の構成、個人差、年齢差、具体的な遺伝子数とその機能、などの基本的な疑問に答えることも困難であった。その後、次世代シーケンサーが相次いで開発され、シーケンシングコストの低下、long read解析技術の向上、解析スピードの圧倒的な向上などにより、メタゲノム解析研究は急速な広がりを見せた。

腸内フローラの構成や機能理解のため、2008年から米国で開始されたヒトマイクロバイオームプロジェクト（HMP）と、欧州中心のMetaHITプロジェクトは、特筆すべき成果をあげた。これらのプロジェクトでは、ヒト腸内フローラから細菌DNAを抽出し、腸内フローラに含まれるすべての細菌のゲノム塩基配列を次世代シーケンサーで直接解読する、いわゆる「ショットガンメタゲノム解析」が行われた。その結果、腸内フローラが保有する遺伝子数は、全体で数十万～数百万個とヒトの約2万個を遥かに超えることが明らかとなり、予想を大きく上回る多彩な機能をもつと想定された。

腸内フローラは一つの「臓器」として働いており、その不全は、様々な慢性疾患の原因・増悪因子となることがわかってきた。実際、メタゲノム解析から、腸内フローラの異常（腸内細菌の構成異常）が、慢性炎症性腸疾患（IBD）、慢性関節リウマチ、喘息、2型糖尿病、肥満、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、移植片対宿主病、肝硬変、自閉症など様々な全身性疾患において観察されている。また、ワシントン大学のGordonらが、肥満のヒトの便を無菌マウスに投与し、肥満が腸内フローラによって伝搬することを報告している²⁾など、dysbiosisと呼ばれる腸内フローラの異常が疾患と単に相関するだけではなく、原因となることも明らかにされてきた。それに対し、健常者の糞便投与（便移植）が、dysbiosisを起こしたフローラを改善し、難治性偽膜性腸炎が極めて効果的に改善・治癒したという無作為抽出試験が発表された³⁾。この便移植の有効性は、「dysbiosisがある種の疾患の原因となる」ことを示すと同時に、「腸内フローラは操作可能である」と明確に示したproof of principleと言える。こうした事例から、ヒト腸内フローラに関する研究は大きな注目を集める生物学的研究分野へと急成長している。さらに最近では疾患だけでなく、様々な身体機能に

も影響を与えることが判明している。例えば、マラソン選手を対象にした研究から、マラソン後で増加する菌として *Veillonella* 属が同定され、さらに動物モデルを用いた検証から、運動中に筋肉から産生された乳酸の一部が腸管内に流れ込み、*Veillonella* 属菌が乳酸からプロピオン酸を産生し、その後、門脈から再吸収されたプロピオン酸が運動パフォーマンスの向上につながることを示唆された⁴⁾。動物モデルを併用することで、各身体機能における腸内細菌の役割とメカニズムが徐々に解明されてきている。

食事は腸内フローラに大きく影響を与えていることが明らかになっている。例えば、高脂肪食や低繊維食、単一の食事は容易に腸内フローラを変化させ、多様性を減少させることが明らかになっている。また、アフリカ原住民と欧州の子どもでは、食事の違い（繊維摂取量の違い）によって腸内フローラに大きな違いが見られ⁵⁾、それによってアレルギーなどに対する感受性の違いが示唆されている。別の研究では、高齢者のマイクロバイオームが解析され、特に施設に入所している高齢者において *dysbiosis* が見られることが報告されている。*dysbiosis* は腸管バリア機能を低下させるため、施設入所高齢者は感染症リスクが高い傾向にあると考えられる。バングラデシュやアフリカにおける飢餓・低栄養も、腸内フローラを大きく変化させ、この場合も腸管バリア機能を低下させ、感染症リスクが非常に高くなることが報告されている⁶⁾。正しい食事・食料支援が、単に栄養問題を解決するだけではなく、腸内フローラの正常化に繋がり、様々な意味で良い影響を与えることが再認識され、社会的・公衆衛生的にも非常に重要である。また、Irish Travellers と呼ばれる一般社会から離れてキャンプ生活を送るアイルランドの人々を対象とした研究からも、生活様式の変化が腸内フローラに影響を与えることが示されている⁷⁾。日本国内においても、古来からの生活様式が変化中、日本の地域特性を踏まえた統合的な研究が進むことで、今後、どのような食品・食生活が腸内フローラの機能を向上させ、健康・長寿・疾患治療に役立つのか、徐々に解き明かされていくものと考えられる。

現在の最も一般的なプロバイオティクスの定義は、「適正な量を摂取することにより宿主に有用な作用を発揮する生きた微生物」である^{8), 9)}。「有用な作用」として、整腸作用（便秘や下痢の軽減など）、感染症、アレルギー、自己免疫疾患、あるいは様々な生活習慣病の予防や症状の軽減が期待されている。プロバイオティクスは主にこれを含有する食品やサプリメントとして広く世界の一般生活者に普及してきた。近年では腸内フローラと健康に関する世界的な関心の急激な高まりの中で、プロバイオティクス市場はさらに拡大が続いている¹⁰⁾。多岐にわたるプロバイオティクスの作用やその作用メカニズムの多くは製品に用いられる菌株特異的に示されており、科学的証拠のレベルも異なる¹¹⁾。それゆえに、プロバイオティクスの有用性に関する統一的な見解を得ることを困難にしている。将来的に同様の作用メカニズムを有する複数のプロバイオティクス菌株のカテゴリー化も予想されるが、これを達成するための課題は多い¹²⁾。

腸内フローラは、腸管局所だけでなく、全身臓器に影響を与えている。例えば、遠隔臓器におけるアレルギーや自己免疫疾患に対する感受性を変えることが知られている。喘息、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、2型糖尿病などにおける *dysbiosis* も報告されている¹³⁾。乳幼児期の抗生物質の使用や食事が、成人してからの腸内フローラにも影響することで、免疫疾患に対する感受性を決定することが示唆されている¹⁴⁾。免疫系以外にも、脂質代謝や耐糖能制御、精神・脳機能など、宿主の生理活動や健康維持において広く影響を与えていることが明らかになってきている。例えば自閉症と腸内フローラのバランス異常との関係が報告されている¹⁵⁾。このような腸内フローラの全身への影響は、多くの場合腸内フローラが生み出す代謝物質が重要な働きをする。腸内フローラによって生み出される生理活性を持つ代謝物質を明らかにする目的で、次世代シーケンサーによるメタゲノム解析と、質量分析によるメタボローム解析を組み合わせた、いわゆる統合オミクスアプローチによる腸内フローラ由来代謝物質の網羅的解析が用いられている。例えば、腸内フローラの *dysbiosis* は、腸以外の発がんにも影響を与えることが知られているが、原（大阪大）は、高

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

脂肪食とそれに伴う肥満が腸内フローラを変化させ、二次胆汁酸の一つであるデオキシコール酸の産生能の高い細菌種の増殖を促し、産生されたデオキシコール酸が肝臓における発がんを促進することを報告している¹⁶⁾。また小川（京大）や木村（東京農工大）は食用油に含まれるリノール酸の代謝物である13-hydroxy-9 (Z), 15 (Z) -octadecadienoic acidが腸内細菌依存的に産生され、上皮細胞に発現するGPR40を介して腸管バリアを増強し、炎症性腸疾患を改善することを示している。重要な点として、基質となるリノール酸は必須脂肪酸であることからその量は食事に依存しており、いくら代謝活性を持つ腸内細菌が存在しても本代謝物質の生産量は食事の内容により異なることになる。逆にいくらリノール酸を摂取しても代謝できる腸内細菌が存在しないとこの代謝物質は産生されない。現在、メタボローム解析に用いる分析機器の高性能化と優れたパイプラインによって、腸内フローラから産生される代謝物質カタログが増えつつあるが、今後はここに腸内フローラ由来の情報だけでなく、代謝物質の基質となる食品の情報や酵素活性の情報も付与することで、「食品-腸内フローラ間代謝による代謝物質の産生」を連動させた情報収集がこれからの大きなテーマになっていくものと考えられる。

疾患と関連する腸内フローラ研究から、構成菌種の変化と同時に、特に相関して変動する菌種と遺伝子が明らかになっている。炎症性腸疾患では、健康者と比べて著しく多様性が減少する特徴があり、*Faecalibacterium prausnitzii*など炎症抑制に関わる菌種¹⁷⁾や*Coprococcus comes*など酪酸産生遺伝子を持つ菌種の減少が見られる。つまり、単一菌が原因となるのではなく、全体の菌叢構造異常が関与すると考えられている¹⁸⁾。そのため今後は「菌-菌」間の相互作用といった解析も重要である。2型糖尿病では、菌種の多様性の減少はそれほど顕著ではないが、菌叢全体の遺伝子において機能的なdysbiosisが起きることが知られている¹⁹⁾。肝硬変では、*Streptococcus*や*Veillonella*など通常口腔に定着する細菌種が腸管内で増加しており、膜輸送系の遺伝子やアンモニア産生に関わる遺伝子の増加が見られる²⁰⁾。慢性関節リウマチでは、*Prevotella copri*の増加が観察される²¹⁾。この様に疾患と連動して増減する細菌種や遺伝子は疾患バイオマーカーとなるため、その同定とその応用に関する研究が、アカデミアはもちろんのこと企業単位でも精力的に進められている。また、疾患と関連する腸内フローラ研究は、当該コホートのサイズが大きいほど正確になるため、今後、ますます大規模化していくものと考えられる。

宿主に対して特定の機能を有するヒト常在菌種を探索し、疾患治療へと結びつけようとする研究も見られる。たとえばこれまでに、腸管粘膜に局在する制御性T細胞の分化誘導を促進するクロストリジウム目菌群²²⁾や、腸管出血性大腸菌O157に由来する志賀毒素の上皮障害作用を抑制するビフィズス菌²³⁾など、宿主にとって有益と考えられる菌種が同定されている。一方で、大腸がん粘膜に特徴的に存在する*Fusobacterium nucleatum*²⁴⁾や*Bacteroides fragilis*²⁵⁾など、悪影響を及ぼす細菌種も同定されている。さらにこれらの菌を制御することで疾患の予防や改善につなげようとする試みも開始されている。例えば、ワクチンの概念を用い、肥満や糖尿病との関連が報告されている腸内常在細菌 (*Clostridium ramosum*) に対する免疫応答をワクチン接種により誘導したところ、ヒト肥満者の糞便を定着させたノトバイオートマウスに高脂肪食を与えることで誘導される肥満や糖尿病症状が改善していた²⁶⁾。このように抗生物質に変わる特異性の高い腸内細菌制御の可能性が見えてきている。機能細菌の同定には、ノトバイオート技術と嫌気性菌培養技術を組み合わせた解析システムが極めて有効である。すなわち、メタゲノム解析などデータ駆動型のトップダウン的戦略に対して、個々の細菌種を単離培養し、マウスへの投与によってその実験データを1つ1つ獲得するボトムアップ型の研究である。そのためには日本が得意とする培養技術の高度化も重要な課題である。同定された機能的細菌種・その遺伝子・代謝物質は、疾患と細菌叢との関係や発症メカニズムの解明、さらには疾患の予防や治療法の開発につながると期待される。

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 基礎基盤科学技術組織
 (生理・恒常性)

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

腸管粘膜に局在する制御性T細胞の分化誘導機構では、まず*Clostridia*目菌群が食事成分から代謝産する短鎖脂肪酸、なかでも酪酸が重要な役割を果たすことが示された。さらに、腸内細菌により修飾され産生される二次胆汁酸が制御性T細胞の分化に関わることが示された^{27), 28), 29)}。また、金井（慶応大）らは、腸管粘膜に局在する制御性T細胞の分化が迷走神経の肝臓枝からの刺激により制御を受けており、腸-脳-肝の連関が関わることを示した³⁰⁾。このように、腸内細菌による制御性T細胞の腸管粘膜での分化は、複雑な制御を受けていることが明らかになっている。

腸内細菌が作り出す代謝物質では、酢酸などの短鎖脂肪酸が腸管上皮細胞に作用することが示されていたが、さらにコハク酸が腸のユニークな上皮細胞であるタフト細胞に作用し、2型免疫応答を惹起することが示された³¹⁾。また、乳酸が、腸内細菌依存的に腸管腔内で代謝産され、腸管上皮や腸管粘膜のミエロイド細胞に作用することが示された³²⁾。このように、腸内細菌の作り出す代謝物質の生理作用が次々と明らかになっている。このような中、腸内細菌の作り出す代謝物質の疾患との関わりも示唆されている。コリンの腸内細菌依存的代謝物質のトリメチルアミンが肝臓で代謝されて産生されるトリメチルアミン-N-オキシドが動脈硬化の誘導に関わることが以前に示されていたが、近年、筋萎縮性側索硬化症でdysbiosisが認められ、その結果、血中のニコチンアミド濃度が低下することがその病態に深く関わることも示されている³³⁾。

また最近の研究から、薬の効果も腸内フローラの影響を受けることが判明してきた。例えば、免疫チェックポイント阻害薬は新たな抗がん療法の1つとして期待されているが、薬価の高さに加え、有効性が個人により異なることが課題となっている。それに関し、最近の報告によると腸内フローラの構成によりその薬効が異なることが報告されている。また古くから漢方薬は腸内フローラによる代謝を受けることで薬効を示すことが知られているが、腸内フローラの違いにより薬効が異なることが予想される。また腸内フローラや発酵食品に使用されている微生物の一部は代表的な薬の代謝酵素であるシトクロームP450を持つことが知られている。シトクロームP450は多くのサブタイプと遺伝子多型が存在し、その違いにより薬効が異なることが知られているが、微生物もこれら酵素を有することを考えると各種薬品の示す薬効に腸内細菌が関与することは十分にあり得ると考えられる。シトクロームP450ではないが、薬物代謝に関連し、パーキンソン病治療薬であり脳内でドーパミンに変換されるプロドラッグとして経口投与されるL-dopaにおいて、観察される効果や副作用の個人差を説明する一因として、腸内細菌叢の関与が示されている³⁴⁾。この研究では、腸内細菌の一種である*Enterococcus faecalis*が腸内でL-dopaをドーパミンに変換すること、さらに*E. lenta*がドーパミンをtyramineにまで変換すること、さらには腸内細菌によるL-dopaからドーパミンへの変換を選択的に抑制可能な創薬の可能性が示されている。これらの知見から、腸内細菌叢の測定により薬剤の投与必要量を推定する臨床検査法や腸内細菌による薬物代謝活性制御を標的にした薬剤開発が期待される。また近年の研究から、これら腸内フローラや食品に含まれる微生物は、食品の代謝にも関わることを示されており、その実効代謝物質も同定されている。これらを勘案すると、摂取した食品がどのように代謝され、どのような効果を発揮するのかも、腸内フローラの影響を受けると考えられる。このような腸内フローラを介した薬効、食事の効果の個体差を考慮することは、個別化医療や個別化栄養の観点からも重要であると言える。

マイクロバイオームが主に細菌のゲノム解析を指すのに対して、バイローム (virome) は常在ウイルスに関するメタゲノム解析を指す。常在する細菌には、とくにバクテリオファージが多数感染しており、それらが有する遺伝子は細菌の10倍とも言われている。ファージの存在は、細菌叢の構造を変え、多様性を増加させると考えられる。米国ワシントン大学のグループが、双子の子どもとその母親の腸内細菌に寄生しているウイル

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

スのメタゲノム解析を行い、バイロームは遺伝的なつながりに関わらず1人1人でユニークなパターンをとっており、環境によってもほとんど変化せず安定である事を報告している³⁵⁾。米サンディエゴ州立大学のグループは、12人の被験者から提供された便サンプルに含まれるDNAを解析し、*Bacteroides*属菌に寄生しているウイルスを発見し、「crAssphage (クラスファージ)」と名付けている³⁶⁾。また宿主細胞に潜伏感染するノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスやヘルペスウイルスなどが宿主の常在菌に対する応答性を変化させることも報告されており、今後、常在ウイルスと宿主の生理機能や疾患との関連についてさらに研究が進むものと考えられる。ファージにより腸内細菌叢をコントロールする戦略の可能性も提唱されている。例えば、アルコール性肝炎の患者で増加している*Enterococcus faecalis*に特異的なファージを投与することで、アルコール摂取により腸内で増加した*E. faecalis*の比率が低下すると共に、肝炎症状が改善することが示されている³⁷⁾。“Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)” (胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに影響を及ぼすという概念) が提唱されている³⁸⁾。この「環境因子」としての腸内フローラの重要性が増している。例えば、胎盤や羊水における細菌叢の存在が報告されている³⁹⁾。また、腸内常在性のビフィズス菌が母子間で垂直伝播することも報告されている⁴⁰⁾。乳児における腸内フローラの形成は生後直後から始まり、いわゆる成人型に安定する3歳ころまで、急激な変化を遂げる^{41), 42)}。生後直後の腸内フローラをよりよく制御することが、児のその後の健康な成長に重要であることは想像に難くない。特に、乳児期間の主たる栄養である母乳に含有される母乳オリゴ糖の種類の利用能によって腸内に生着するビフィズス菌の種類が遷移することもわかってきた⁴³⁾。プロバイオティクスの介入研究として、2001年にKalliomäkiらが、アトピー性皮膚炎の家族歴を有する妊婦による周産期のプロバイオティクスの摂取により児のアトピーの発症率が有意に減じた、と報告⁴⁴⁾して以来、同様の多くの臨床研究が実施されている⁴⁵⁾。木村 (東京農工大)、長谷 (慶応大) らは、様々な生理活性を有している腸内細菌の代謝物質である短鎖脂肪酸が、妊娠時に母体から胎児の血流に入り、GPR41, GPR43を介し、胎児の代謝、内分泌系の発達を促し、成長時のエネルギー代謝を調節することを明らかにした⁴⁶⁾。

2.3 [注目すべき国内外のプロジェクト]

【海外】

健康者あるいは疾患に関連する細菌叢をメタゲノム解析し比較するには、効率良く多数の被験者からサンプルを収集し、データ解析を行う必要がある。それには多施設共同の大規模共同研究が必要である。そこで、2004年頃から世界で議論が開始され、米国においてヒトマイクロバイオームプロジェクト (HMP) が、そして欧州においてはMetaHITが、2008年にそれぞれ開始された。

米国 HMP は、米国 NIH 主導で総額約2億ドル、8カ年計画であり、第一期 HMP (FY2008～FY2012) では、健康者成人の、気道、皮膚、口腔、消化器系および腔からサンプルを採取し、マイクロバイオームのゲノムリファレンスデータセットを収集し、最大級の「健康な遺伝子カタログ」作成を目標とした16S解析およびメタゲノム解析が進められた。HMPでは単にシーケンス解析を行うだけではなく、パイプラインとよばれる計算機ツールの開発も進められた。このために、データ解析・調整センター (Data Analysis and Coordination Center : DACC) が設立され、解析ソフト/サンプリングプロトコル/リファレンスゲノムをHMPメンバーで共有し、配列解読/データ取り込み/統計解析を中央拠点化する体制が整えられた。またDACCはマイクロバイオームのデータをグループ共通の情報源とするため、倫理的・法的関連事項を整備し、得られた統合データセットを、即座に公共のデータベースに公開する方針をとっている。これまでに、健康者成人300名の15 (男性) あるいは18 (女性) の部位から採取されたサンプルのマイクロバイオーム解析が行

われ、非常に大きなゲノムリソースが構築され、約500万個の遺伝子が「カタログ化」された⁴⁷⁾。この解析で明らかとなった1つの主要な結果は、構成細菌種は個人差が大きい、フローラ全体としてもつ遺伝子の潜在的な代謝能力に個人差はあまりないということである。さらに第二期 HMP (FY2013～FY2016) では、クローン病、潰瘍性大腸炎、小児炎症性腸症候群、新生児壊死性腸炎、食道腺がん、肥満、などの各疾患に関連づけられたマイクロバイオームの特性を評価するため、フローラと宿主の両方に関する生理学的特徴の「統合的データセット」作製を目指した研究が進められた。HMPの最終年度である2016年、米国ホワイトハウスは、National Microbiome Initiative (NMI)⁴⁸⁾と題して、約120億円を2016年と2017年の国費から支出し、さらに大学・企業に対して合計約400億円をマイクロバイオームに関する研究に要請し、合計500億円以上がマイクロバイオーム研究に投入された。

欧州ではMetaHIT (Metagenomics of Human Intestinal Tract) が2008年に発足し、4年半で公的資金 (European Commission) 1,140万ユーロを含む計2,120万ユーロ (28億円) を投資し、比較的小規模な研究体制でありながら、多くの成果をあげている。このプロジェクトでは中国と欧州の協力体制のもと、8カ国の14研究・産業機関からの50名以上の研究者からなるコンソーシアムが形成され、特に腸内フローラに関するマイクロバイオーム解析が推進された。この結果、124名の欧州人からの糞便DNAサンプルをシーケンスし、アセンブルし、330万の遺伝子カタログを得ている⁴⁹⁾。また、定量的メタゲノム解析法を開発し、例えば、ヒト集団が腸内フローラ組成に基づいて3つのグループ (エンテロタイプと名付けた) に分類できることを報告している⁵⁰⁾。エンテロタイプは、*Bacteroides*タイプ、*Prevotella*タイプ、*Ruminococcus*タイプに分けられ、この3タイプは地域に依存せず存在することが示されている。またMetaHITでは、炎症性腸疾患、2型糖尿病、肥満、肝硬変などの疾患患者の便サンプルをメタゲノム解析し、遺伝子カタログを作成している。いずれの疾患においてもdysbiosisが観察され、全体として保有する遺伝子数が減少し、機能的に劣った菌の構成となっていることが示された。疾患それぞれにdysbiosisの特徴があり、関連する細菌種と遺伝子が存在することが明らかとなり、それら遺伝子の将来的なバイオマーカーとしての活用が期待されている。現在、MetaHITはフランス政府によってサポートされるMetaGenoPoliSプログラムへ引き継がれ、健康と疾患に関連するマイクロバイオーム解析が継続して行われた。国際協力の取り組みとしては、2008年にThe International Human Microbiome Consortium (IHMC) が設立された。これは、腸内細菌研究を各国で散発的に行うのではなく、一定の基準、条件の下でデータ取得を行い、共通データベースを構築することで、国際協力による研究の効率化を高めることを目的としている。わが国からは、服部 (早大) が中心となって設立した Human MetaGenome Consortium Japan (HMGJ) が参加しており、さらに、服部、大野 (理研)、Taylor (理研) がIHMCのsteering committee memberとなっている。

これら世界的な大型プロジェクトの成果もあり、世界経済フォーラムが2014年の「新興技術トップ10」の1つに、「ヒトマイクロバオーム治療薬」を挙げている⁵¹⁾。マイクロバイオーム研究は、健康・医療戦略の観点からも非常に注目されていると言える。腸内フローラ改善としては、乳酸菌やビフィズス菌と言ったいわゆるプロバイオティクスが古くから用いられてきた。しかしプロバイオティクスとして用いられている細菌種は、「単独」投与ではdysbiosisの特徴である多様性の減少・単純化を補うには至らず、臨床上的有効性が十分に確認されたものは少ない。こうした状況下で有望視されたのは、健康なヒトの便をそのまま投与する「便移植」である。難治性偽膜性腸炎のように、無作為抽出試験によって便移植の有効性が明らかになった疾患もあり⁵²⁾、便移植関連の学術論文数および登録臨床試験数はここ最近、急増している。2012年には、米国マサチューセッツ工科大学 (MIT) の研究者らが非営利組織OpenBiomeを設立し、簡便に、安く、安全に、便移植を行えるよう糞便バンク構築を目指しており、現場での体制は整いつつある。dysbiosisの特徴が多様

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

性の減少であるため、多様な菌が大量に含まれる便そのものを用いることは、ある意味理にかなっていると言える。しかし便移植は、病原体が含まれる危険性も有り、長期的には別の疾患（特に感染症）の発症を高めるかもしれないというリスクがある。このため米国食品医薬局（Food and Drug Administration: FDA）は、「便」は「New drug」と捉えるべきであり、便移植の実施には、新薬治験許可申請（Investigational New Drug Application: IND）が必要であると勧告している。FDAは、より好ましい方法として、便の中で中心的な役割を担っている有効な菌種、もしくはそれに由来する生理活性物質を同定し、便移植に代わるような治療法の開発を推奨している。

こうした状況を受けて、米国 Seres 社は、健康人糞便をエタノール処理した SER-109 を開発した。SER-109 は、第一相臨床試験において、Clostridium difficile 菌感染による腸炎に対して極めて高い治療効果を示し、FDA の「Break through therapy」として期待され、現在は第三相試験が進められている。

米国 Synlogic 社は、独自の技術を用いて、細菌が周囲のアミノ酸やフェニルアラニン濃度を検出して遺伝子の発現が誘導されるように改変した細菌の作製に成功している。それらを高アミノ酸血症や高フェニルアラニン血症治療に、臨床応用する取り組みも進められている。

【国内】

日本人の腸内フローラは、例えばビフィズス菌を多く保有する人の割合が多い、また海藻の多糖類を分解する酵素を保有する細菌種が存在するなど、独特の特徴があることが知られている。その為、マイクロバイオーム研究を医療や健康科学に応用する際、欧米のデータをそのまま利用できない事が予想され、海外プロジェクトとは一線を画した、わが国独自のマイクロバイオーム研究が必要である。しかしマイクロバイオーム領域において、特にメタゲノム解析において、わが国は欧米に大きく遅れを取っている。わが国でも2005年当時、黒川（東工大、現遺伝研）、服部、林（宮崎大、現九大）らが中心となって Human Metagenome Consortium Japan（HMGJ）が立ち上がり、日本人13人の腸内マイクロバイオーム解析が行われ、その結果が2007年に報告されている⁵³⁾。その後、個々の研究者が個別にサンプル収集と解析を行っている状況が続いた。そのような中、2016年3月にJST-CRDSから戦略プロポーザル「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」⁵⁴⁾ が刊行され、わが国がトップダウンで推進すべき、マイクロバイオーム分野の研究開発戦略のあるべき姿が提言された。その後、2016年4月にAMEDの新規CREST/PRIME領域「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明」（2016～2022年）が開始され、他にも大型のファンディングが官民で始まっている。さらに、このような動きと協調する形で、2017年4月に製薬企業を中心とした企業コンソーシアムが一般社団法人日本マイクロバイオームコンソーシアムとして設立され、解析の標準化および成果の応用展開における役割が期待されている。また上記のAMED-CREST事業において解析拠点の1つにもなっている医薬基盤・健康・栄養研究所においては、独自に立ち上げた複数のコホートを対象にした研究から、3,000名以上の健康人を対象に腸内細菌叢の16S rRNA解析とショットガンシーケンスを終えており、現在、健康診断データや疾患歴、食事や身体活動などの生活習慣、メタボローム、サイトカインなどのメタデータと付随したデータベースの構築が進められている。

わが国の「菌の単離培養技術」は世界的な定評がある。腸内フローラ研究の主体が「菌の単離培養に基づく生化学的性状による分類」であった時代より、光岡らによる先駆的培養法の確立など、わが国における腸内フローラ研究は世界をリードしていた。それら培養技術は、大学・研究所あるいは企業において、分散した比較的小さな研究コミュニティとして受け継がれており、世界的にみると充実した単離菌株ストックライヴ

ラリが存在しているが、それでもまだ腸内フローラ全体のカバー率から考えると低い。また、1968年に日本無菌生物ノトバイオロジー学会が発足しているように、わが国には無菌マウス、ノトバイオートマウス作成維持における長年の技術蓄積がある。理化学研究所・統合生命医科学研究センターには現在約50台のビニルアイソレーターが設置され、無菌マウスを用いた活発な研究が展開されている。海外でも大学や企業で無菌マウス飼育施設が配備されているが、微生物の混入事故がしばしば起こるなど、無菌マウスの維持が容易でない。これに対し、わが国の施設では、そのような事故はほとんど見受けられず、高い技術水準にある。

微生物叢と宿主（ヒト）との「相関関係」解析からさらに踏み込んで、詳細な因果関係の理解を進め、微生物叢の制御・治療技術を開発する取り組みがみられる。これまでの研究から、微生物叢は多種多様であるが、例えば宿主（ヒト）との相互作用において鍵となる微生物や生理活性物質はある程度絞られることがわかっている。このことから、ある表現型を指標として、関連性が強く示唆される微生物集団をノトバイオート技術によって絞り込み、その菌の培養へ挑戦する、というアプローチが非常に有効である。そして、わが国はこのアプローチにおいて、独自の手順を確立した世界トップレベルの技術を有するといえる。例えば、本田（慶大）は、ノトバイオート技術を用いたスクリーニングにより、インターロイキン-17を高産生するTh17細胞を特異的に誘導するマウス腸内細菌としてセグメント細菌を同定した⁵⁵⁾。セグメント細菌は、世界でもわが国のヤクルト中央研究所とフランスのパスツール研究所だけが単離していた菌であった。また、同様の技術を用い、免疫系恒常性維持に重要な役割を果たしている制御性T細胞（Treg細胞）を特異的に誘導する、クロストリジア属細菌種をマウスおよびヒトで同定することに成功している^{56), 57)}。このTreg細胞誘導性ヒト便由来クロストリジア属17菌株カクテル（VE202）に関する特許は、2015年にVedanta Bioscience社を介してJanssen Biotech, Inc.へ総額2億4,100万ドルで導出された。現在、Janssen Biotechによって、潰瘍性大腸炎に対するVE202のフェーズ1試験が開始されている。当該臨床試験が成功した場合、特定の生理機能を指標として単離した菌株による初めての臨床応用例となり、上述のSER-109よりも優れたTransformative medicineとして世界的にも注目されている。一方、福田真嗣（慶大）や大野らは、同研究を発展させ、Treg細胞誘導性クロストリジアが定着したマウスの腸内容物をメタボローム解析し、酪酸が大腸Treg細胞の分化を誘導する分子であることを報告している⁵⁸⁾。マイクロバイオーームに着目した創薬に関する国内のベンチャー動向としては、2015年に福田・山田（東工大）・石川（順大）らによる(株)メタジェンの設立、などが見られる。

(5) 科学技術的課題

個別の疾患研究（特定の疾患と常在菌の関係の解析）の際、健常人のデータベースとの比較参照が必須となることから、日本人の正常状態の常在微生物叢データが必要である。現在、日本人の正常状態の常在微生物叢の組成・機能情報を集積した標準データベースの作成が進められているが、各疾患の発症年齢の違いおよび菌叢が年齢に沿って変化するという常在菌叢の性質から乳幼児から超高齢者にいたる各年代別の、一定数の健常人試料を収集し、解析する必要がある。特に各地域で食生活や生活習慣が異なることから、日本人独自のマイクロバイオーーム解析においても、特定の地域に限定せず、地域特性を加味したレファレンスデータベースの構築が必要である。その際の試料収集では施設ごとの差異を最小とし、高品質のデータベースを健康診断情報や食事などの生活習慣情報と共に蓄積することが重要である。

また、微生物の個別のレファレンスゲノムデータも重要となり、難培養性微生物の培養法の確立、微生物バンクの整備も並行して行う必要がある。日本人由来の個別細菌株のゲノム情報はレファレンスゲノムデータ以外に、外国人由来の同一菌種との比較から水平伝播による日本人に特徴的な機能遺伝子を見つける上にも有

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
 基礎・盤科学技術組織
 (生理・恒常性)

効である。例えば、海苔やワカメの多糖類分解酵素の遺伝子は欧米人よりも日本人に多く保有されており、食文化が腸内細菌叢の機能獲得と維持に大きく関係することが示唆されている。この際、メタゲノム解析のみならず、一細胞リアルタイムシーケンサーを用いた長鎖DNA解析法の開発とそれによる個別の高精度・高品質の微生物ゲノム解析や一細胞メタボローム解析、細菌叢のメチローム解析、およびそれらのデータベース化も重要である。特に一細胞解析は、今後有用菌を株レベルで選定する際に必要となる重要な情報を提供し、例えば、製品化過程における有効物質の産生経路の欠失の有無を確認できるなど、品質保証の観点からも重要となる。さらには単一菌のみならず、「菌-菌」の相互作用による共生関係構築とそのメカニズム解明も重要な課題である。このような大規模な試料収集と解析、データベース化を個別研究において行うことは非現実的であり、拠点を整備して行うことが適当と考えられる。

常在の腸内フローラ構成菌群の主体は偏性嫌気性菌であり、従来の培養方法でこのすべてを単離培養することは困難である⁵⁹⁾。培養の際は、腸内における多様な菌群の相互依存性（共生関係）などの要素も考慮しなければならない。現在、環境微生物学領域などでは、土壌や海洋などに生息する微生物群のシングルセルゲノム解析のための微生物単離法（マイクロマニピュレーション、マイクロ流路、セルソーターなどを使用）が開発されている⁶⁰⁾。腸内微生物においてすでに確立されている嫌気培養法にこのようなアイデアを融合させることで、難培養微生物の単離培養の実現が加速する。

世界的な大規模マイクロバイオーム研究が進められているにも関わらず、病態悪化の原因となる菌種や、逆に病態改善へとつながるcausativeな菌種を同定できた例は殆どなく、菌株として治療へ応用出来ている例は見当たらない。それは、細菌の単離・培養研究が進んでいないことに大きな要因があると考えられる。すなわち、メタゲノム解析によってマイクロバイオーム全体を俯瞰する大規模研究を、データ駆動型のトップダウン戦略とすれば、個々の細菌種を単離し、培養やマウスへの投与によってその実験データの一つ一つ獲得して行くボトムアップ戦略が不足していると考えられる。例えば、感染症で原因微生物を特定する際には、病巣から微生物を分離し、分離した微生物を動物に感染させて同じ病気を起こせるかどうかを検討するのが定石である。

腸内細菌叢研究は、メタゲノムなどのデータ収集が先行し、構成する菌種の多くは未分離未培養のまま取り残されており、それぞれの特徴付けがなされておらず、「Cause and Effect関係」が明確ではない状況にある。しかも、わずか1種類の病原菌で発症する感染症とは異なり、腸内細菌叢の生理機能は複数の細菌種からなるコミュニティとして発現されることが多い。それにも関わらず、どの細菌種の組み合わせが機能的コミュニティとしての最小単位を構成しているのかは、いまだほとんどわかっていない。さらに、糞便中の菌群は容易に検体を採取できるため比較的解析が進んでいるが、小腸などの生体内部や粘膜表層のようにサンプル採取自体が難しい部位の菌叢はほとんど手付かずである。病態悪化の原因となる菌種や、逆に病態改善へとつながる鍵となる働きをする菌種を同定し、機能的腸内細菌菌株コミュニティを理解して行けば、新たな疾病対策・治療開発に結びつく可能性が高い。

内在性微生物の宿主に対する有効性を評価可能なバイオマーカー（宿主因子および微生物因子）の確立が重要である。例えば、既に盛んに取り組まれている腸内環境の改善、腸管運動の亢進、腸管バリアの維持、腸管免疫の調整、などに加え新規な有効性訴求ポイントが期待される。微生物因子においては、菌体の代謝のみならず、菌体構造や成分、さらにはこれに関連する遺伝的な要素の詳細な解析も必要となる（ゲノムとメタボロームの統合解析はこの意味で極めて有望な研究領域である）。加えて、高分子化学の技術を用いた有効な菌体構造の再構築や成分合成なども発展性が高い。宿主因子として、特に発展の目覚ましい免疫学的な因子（例えば自然免疫：自然免疫リンパ球系（ILC1～3）も注目される）の特定が肝心である。腸管神経系に及ぼす作用の確かなマーカー（例えば、有機酸レセプターなど^{61), 62)}）も重要である。

臨床領域でのホットトピックである糞便微生物移植 (FMT) の今後の方向性も重要である。最初に、*C. difficile* を病原とする反復性下痢症 (CDAD) に対する顕著な有効性が報告⁶³⁾ されて以来、FMT は極めて短期間に世界中に広まった。CDAD にとどまらず、現在では腸内フローラの dysbiosis が関与すると考えられている様々な慢性疾患に対する FMT の有効性が検証されている。現状は症例ごとにドナーが異なるのが通例であるが、将来的には、個別の便 (正しくは、便懸濁液上清) ⇒ 共通便 ⇒ 共通する有効な菌群を含む精製画分 ⇒ 単離された多種の有効微生物のカクテル、といった方向で移植法が進化すると考えられる。最終段階で単離された有効微生物の安全性が確立されれば、新規なプロバイオティクスとして受け入れられる可能性がある。もっと先には、健康な状態でさまざまな疾病予防のための予防的な腸内フローラ制御法 (腸内フローラワクチン) まで進めることが可能かもしれない。

(6) その他の課題

マイクロバイオーム研究では、新型シーケンサーを用いた大量のメタゲノムデータとそのバイオインフォマティクス解析、各種の無菌化・ノトバイオ動物など、ライフサイエンス研究では一般的と言い難い特殊な技術、実験動物が不可欠である。また、メタボローム解析などの大型機器を必要とする実験も多い。解析データを共有し、着実に知見を積み重ねていくために、サンプル採取、その後のシーケンス解析やサンプル保存法などのプロトコルの統一、標準化が特に重要なテーマとなる。HMP の DACC と同様に、倫理的・法的関連事項も整備する必要もある。

これらをわが国で効果的・効率的に推進するためには、一連の技術・解析法やプロトコル等を全国バラバラに独自に取り組むのではなく、拠点化し長期的な視点に立った支援・ファンディングの実施が効果的と考えられる。微生物学、免疫学、ゲノム科学、バイオインフォマティクス、メタボロミクス、公衆衛生の研究者、ならびに医師、法律家などが集結し、先導的なマイクロバイオーム研究組織を立ち上げることが必要である。一方で、当領域研究に必要な設備を拠点化・整備することで、個別研究が飛躍的に加速され、様々な疾患に対する微生物叢に着目した新機軸の診断・予防・治療法の開発の加速につながると期待される。既に各機関で個別に取得しているデータが存在する。標準化したプロトコルでゼロからデータを取得するだけでなく、異なるプロトコルで取得した複数のデータの互換性をもたせるいわゆるブリッジング手法の開発も急務である。

さらに、このような拠点の整備と新規解析法の開発は、疾患研究の加速に留まらない。家畜微生物叢の解析は畜産領域、魚類や海水の微生物叢の解析は水産や環境領域、土壌や植物の微生物叢の解析は農業領域へとつながり、大きな波及効果が見込まれる。また、海洋環境、極限環境 (海底の熱水、極地など) などの解析は貴重な知財を生み出す蓋然性も高い。このような理由から、微生物ゲノムの包括的・網羅的解析拠点ならびにデータベース拠点の整備事業はライフサイエンスの基盤となる事業であり、わが国が主導して進めるべき施策である。

レギュラトリーサイエンスの観点から、わが国では、保健機能食品 (特定保健用食品、栄養機能食品 (ビタミン、ミネラル)、機能性表示食品 (2015 年 4 月より施行) といった枠組みにおいて、食品の保健機能を個々の製品について謳うことが可能である。プロバイオティクスについても同様であり、さまざまなプロバイオティクス菌株を用いた食品やサプリメントが上市されている。一方、諸外国における食品の健康機能表示に関する行政の規制は異なる。EU では、食品の健康機能を謳うことは許可制とされており、欧州食品安全機関 (EFSA) により個別の許可申請が審査される。プロバイオティクスについてもすでに多くの申請がなされているが、これまでに EFSA の審査をクリアしたものは 1 件もない⁶⁴⁾。EFSA の審査ガイドラインにおいて強調されている主な点は、適切に実施された複数のヒト臨床研究の証拠が明確に示されること、および臨床的な効

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎基盤科学技術組織
(生理・恒常性)

果を説明する作用メカニズム (cause-effect-relationship) が明解に示されること、である⁶⁵⁾。より最近の改訂版では、いわゆる”disease risk factor reduction”の考え方が取り入れられている。例えば、疾患と因果関係の明確なrisk factor (例えば、抗生物質誘導下痢症と*C. difficile*、細菌性膣症と病原菌*Gardnerella*など) については、これが低減されることのみ (すなわち臨床症状の改善を必ずしも示さなくとも良い) での証拠の提示が受け入れられる、と記述されている⁶⁶⁾。また、米国では、食品の構造・機能に関する作用を標榜するためのヒト臨床試験実施の際にも、INDの申請が必要となっている (FDAのガイダンス: 2013年9月)⁶⁷⁾。このため、本来食品やサプリメントを意図して開発されるプロバイオティクスにおける臨床研究の実施を極めて困難にしている。これについても、最近のpublic opinionの調査を受けた改訂版では、一部食品についてのIND申請の必要性に関する記述が“STAY” (凍結) とされたが、プロバイオティクスがこの範囲に含まれるか明確に記載されていないところである⁶⁸⁾。

このように、国際的な法規制の状況はさまざまであるが、プロバイオティクスの食品としての有効性およびその作用メカニズムを適切に訴求するためのさらなる科学的証拠の蓄積は世界的に共通する今後の重要な課題である。プラセボ対照の二重盲検試験のような医療技術レベルの高度なエビデンス構築、多数の臨床研究結果のシステマティックレビューやメタアナリシスによる有効性の検証を進め、evidence-based medicineならぬevidence-based application of probioticsの実現が期待される。また医薬品開発と同様、製品の均一性や安全性などの規格についても従来の化学物質を対象としたものとは異なるガイドラインがあることが望ましい。現在、プロバイオティクスに関する多くの学術機関が設立されており⁶⁹⁾、これらの科学団体がより緊密な連携の下にグローバルな影響力を発揮することも重要である。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↗	・ マイクロバイームと免疫系や発がんに関する研究において、特筆すべき成果が出ている。
	応用研究・開発	△	→	・ 便移植の治験が開始されたが、乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクス研究から脱却できていない。 ・ 企業は乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスに依然として大きく依存している。
米国	基礎研究	◎	↗	・ 便移植の治験が開始され潰瘍性大腸炎に対する一定の効果は得られているものの、全体としては乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクス研究から脱却できていない。 ・ 企業は乳酸菌やビフィズス菌などのプロバイオティクスに依然として大きく依存している。 ・ 腸内フローラの機能理解に向けたベンチャー企業がいくつか設立されているものの、創薬に向けた動きは少ない。
	応用研究・開発	◎	↗	・ 機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がっている。Seres Health社 (2011年設立) は重要な微生物群を選抜する独自アルゴリズム、難治性 <i>C. difficile</i> 感染・代謝疾患・炎症性疾患に向けた研究開発。Vedanta Biosciences社 (2010年設立) はJohnson & Johnson社と連携、本田らが同定した微生物カクテルの開発。Second Genome社 (2009年設立) は、Pfizer社やJohnson & Johnson社と提携し、腸内細菌叢と肥満や代謝疾患の関係を検討 ^{70), 71)} 。

欧州	基礎研究	◎	↗	・ MetaHIT プロジェクトの成功のあと、その後継プロジェクトとして MetaGenoPolis 計画がフランス政府によって支援された (2012-2019)。MetaHIT の中心研究者 D. Ehrlich (INRA) による研究チームが、健康と疾患に関連するマイクロバイオーム遺伝子カタログ作製を進めている。
	応用研究・開発	◎	↗	・ Enterome や Metabogen など、MetaHIT プロジェクトに貢献した研究者によって、機能性細菌種探索やバイオマーカー探索に関するベンチャー企業が多く立ち上がり、10 億ユーロ以上の資金が集まっている。 ・ Janssen 社や DANONE 社など、大企業がマイクロバイオーム研究に投資し、その成果を臨床応用する取り組みが進んでいる。
中国	基礎研究	◎	↗	・ 欧州 MetaHIT プロジェクトに BGI が参画し、124 名の炎症性腸疾患を含む欧州人のマイクロバイオーム結果を報告した ⁷²⁾ 。また、Zhejiang University のグループは、IHMC の主要メンバーとして活動しており、肝硬変に関するマイクロバイオーム研究を Nature に報告した ⁷³⁾ 。
	応用研究・開発	-	-	特記事項無し
韓国	基礎研究	○	↗	・ National Research Foundation による支援 (2010～2015、約 2 億円) のもと、Gwang Pyo Ko (Seoul National University) を中心に、韓国双子コホートを利用した、韓国人の上皮に存在する健康と疾患に関連するマイクロバイオーム解析が行われた。
	応用研究・開発	-	-	特記事項無し

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

参考・引用文献

- 1) Lederberg J., "Infectious history," *Science*. 288, no. 5464 (2000) : 287-93. DOI : 10.1126/science.288.5464.287
- 2) Ridaura VK, et al., "Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice.", *Science*. 341, no. 6150 (2013) : 1241214. DOI : 10.1126/science.1241214
- 3) van Nood E, et al., "Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.", *NEJM*. 368, no. 5 (2013) : 407-41. DOI : 10.1056/NEJMoa1205037
- 4) Jonathan Scheiman E, et al., "Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism.", *Nat Med*, 25, no. 7 (2019) : 1104-1109.
- 5) De Filippo C, et al., "Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.", *Proc Natl Acad Sci USA*. 107, no. 33 (2010) : 14691-6. DOI/10.1073/pnas.1005963107

- 6) Subramanian S, et al., “Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children.”, *Nature*. 510, no. 7505 (2014) : 417-21. DOI : 10.1038/nature13421
- 7) David M Keohane, et al., “Microbiome and health implications for ethnic minorities after enforced lifestyle changes.”, *Nat Med*, 26, no. 7 (2020) : 1089-1095. DOI : 10.1038/s41591-020-0963-8
- 8) Reid G, et al., “New scientific paradigms for probiotics and prebiotics.”, *J Clin Gastroenterol* 37, no. 2 (2003) : 105-118. DOI : 10.1097/00004836-200308000-00004
- 9) Hill C, et al., “Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.”, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11, no. 8 (2014) : 506-514.
- 10) 市場調査レポート , *The Probiotics Market: Ingredients, Supplements, Foods* (Wellesley, MA : BCC Research, 2016) . <https://www.bccresearch.com/market-research/food-and-beverage/probiotics-market-fod035d.html> (2021年1月4日アクセス)
- 11) “Clinical Guide to Probiotic Products Available in Canada” (<http://www.probioticchart.ca>, 2020年12月アクセス)
- 12) Hill C, et al., “Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 11, no. 8 (2014) : 506-514. DOI : 10.1038/nrgastro.2014.66
- 13) Pfefferle PI, Renz H., “The mucosal microbiome in shaping health and disease.”, *F1000Prime Rep*. 6, no. 11 (2014) : 6-11. DOI : 10.12703
- 14) Russell SL, et al., “Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma.” *EMBO Rep*. 13, no.5 (2012) : 440-7. DOI : 10.1038/embor.2012.32
- 15) Hsiao EY, et al., “Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders.” *Cell*. 155, no. 7 (2013) : 1451-63. DOI : 10.1016/j.cell.2013.11.024
- 16) Yoshimoto S, et al., “Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome.” *Nature* 499, no. 7456 (2013) : 97-101.
- 17) Sokol H, et al., “Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients.” *Proc Natl Acad Sci USA*. 105, no. 43 (2008) : 16731-6. DOI : 10.1073/pnas.0804812105
- 18) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature* 464, no. 7285 (2010) : 59-65.
- 19) Qin J, et al., “A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes.” *Nature* 490, no. 7418 (2012) : 55-60.
- 20) Qin N, et al., “Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis.” *Nature* 513, no. 7516 (2014) : 59-64. DOI : 10.1038/nature13568
- 21) Scher JU, et al., “Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis.” *elife* 2 : e01202 (2013) .

- 22) Atarashi K, et al., “Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota.” *Nature* 500, no. 7461 (2013) : 232-6. Doi : 10.1038/nature12331
- 23) Fukuda S, et al., “Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate.” *Nature* 469, no. 7331 (2011) : 543-7. DOI : 10.1038/nature09646
- 24) Rubinstein MR, et al., “Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin.” *Cell Host Microbe*. 14, no. 2 (2013) : 195–206. DOI : 10.1016/j.chom.2013.07.012.
- 25) Wu S, et al., “A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses.” *Nat Med*. 15, no. 9 (2009) : 1016-22. DOI : 10.1038/nm.2015
- 26) Kosuke Fujimoto, et al., “Antigen-Specific Mucosal Immunity Regulates Development of Intestinal Bacteria-Mediated Diseases.”, *Gastroenterology* 157, no. 6 (2019) : 1530-1543.e4. DOI : 10.1053/j.gastro.2019.08.021
- 27) Saiyu Hang, et al., “Bile acid metabolites control T H 17 and T reg cell differentiation.”, *Nature* 576, no. 7785 (2019) : 143-148. DOI : 10.1038/s41586-019-1785-z
- 28) Clarissa Campbell, et al., “Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells.”, *Nature* 581, no. 7809 (2020) : 475-479. DOI : 10.1038/s41586-020-2193-0
- 29) Xinyang Song, et al., “Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ + regulatory T cell homeostasis.”, *Nature* 577, no. 7790 (2020) : 410-415. DOI : 10.1038/s41586-019-1865-0
- 30) Toshiaki Teratani, et al., “The liver-brain-gut neural arc maintains the T reg cell niche in the gut.”, *Nature* 585, no. 7826 (2020) : 591-596. DOI : 10.1038/s41586-020-2425-3
- 31) Marija S Nadjisombati, et al., “Detection of Succinate by Intestinal Tuft Cells Triggers a Type 2 Innate Immune Circuit.”, *Immunity* 49, no. 1 (2018) : 33-41.e7. DOI : 10.1016/j.immuni.2018.06.016
- 32) Yong-Soo Lee, et al., “Microbiota-Derived Lactate Accelerates Intestinal Stem-Cell-Mediated Epithelial Development.”, *Cell Host Microbe* 24, no. 6 (2018) : 833-846.e6. DOI : 10.1016/j.chom.2018.11.002
- 33) Eran Blacher, et al., “Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice.”, *Nature* 572, no. 7770 (2019) : 474-480. DOI : 10.1038/s41586-019-1443-5
- 34) Vayu Maini Rekda, et al., “Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism.”, *Science* 364, no. 6445 (2019) : eaau6323. DOI : 10.1126/science.aau6323
- 35) Reyes A, et al., “Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers.”, *Nature* 466, no. 7304 (2010) : 334-8. DOI : 10.1038/nature09199
- 36) Dutilh BE, et al., “A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes.” *Nat Commun*. 5, no. 4498 (2014) : 1-11.
- 37) Yi Duan, et al., “Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
基礎・盤科学技術組織
(生理・恒常性)

- disease.”, *Nature* 575, no.7783 (2019) : 505-511. DOI : 10.1038/s41586-019-1742-x
- 38) Hanson M, Gluckman P, “Developmental origins of noncommunicable disease : population and public health implications.”, *Am J Clin Nutr.* 94, 6 Suppl (2011) : 1754S-1758S. DOI : 10.3945/ajcn.110.001206
- 39) Collado MC, et al., “Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid.”, *Sci Rep.* 6, no. 23129 (2016) : 1-13. DOI : 10.1038/srep23129
- 40) Makino H, et al., “Transmission of Intestinal Bifidobacterium longum subsp. longum Strains from Mother to Infant, Determined by Multilocus Sequencing Typing and Amplified Fragment Length Polymorphism.”, *Appl Environ Microbiol.* 77, no. 19 (2011) : 6788-6793. DOI : 10.1128/AEM.05346-11
- 41) 野本康二, 辻浩和, 松田一乗「腸内フローラ解析システム YIF-SCAN®」『腸内細菌学雑誌』29巻1号 (2015) : 9-18. DOI : 10.11209/jim.29.9 (2021年1月3日アクセス)
- 42) Yatsunenken T, et al., “Human gut microbiome viewed across age and geography.” *Nature* 486, no. 7402 (2012) : 222-7. <https://www.nature.com/articles/nature11053> (2021年1月3日アクセス)
- 43) Matsuki, T. et al., “A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development.”, *Nature Commun.* 7, no. 11939 (2016) : 1-12. DOI : 10.1038/ncomms11939
- 44) Kalliomäki M, et al., “Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomised placebo- controlled trial.”, *Lancet* 357, no.9262 (2001) : 1076-1079. DOI : 10.1016/S0140-6736 (00) 04259-8
- 45) Zhang GQ. et al., “Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood : A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Medicine (Baltimore)* . 95, no.8 (2016) : e2562. DOI : 10.1097/MD.0000000000002562
- 46) Ikuo Kimura. et al., “Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice.”, *Science* 367, no. 6481 (2020) : eaaw8429. DOI : 10.1126/science.aaw8429
- 47) The Human Microbiome Project Consortium, “A framework for human microbiome research”, *Nature*. 486, no. 7402 (2012) : 215-221.
- 48) Briefing Room “FACT SHEET : Announcing the National Microbiome Initiative” The White House, (May 13, 2016) <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2016/05/12/fact-sheet-announcing-national-microbiome-initiative> (2020年12月アクセス)
- 49) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.”, *Nature* 464, no.7285 (2010) : 59-65.
- 50) Arumugam M, et al., “Enterotypes of the human gut microbiome.” *Nature* 473, no. 7346 : 174-80 (2011)
- 51) Noubar Afeyan, “Top 10 emerging technologies for 2014” World Economic Forum, <https://www.weforum.org/agenda/2014/09/top-ten-emerging-technologies-2014/> (2020年12月ア

クセス)

- 52) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *NEJM*. 368, no. 5 (2013) : 407-15. DOI : 10.1056/NEJMoa1205037
- 53) Kurokawa K, et al., “Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes.” *DNA Res.* 14, no. 4 (2007) : 169–181. doi : 10.1093/dnares/dsm018
- 54) JST-CRDS 戦略プロポーザル『微生物叢（マイクロバイーム）研究の統合的推進 ～生命、健康・医療の新展開～』CRDS-FY2015-SP-05（2016年3月）<https://www.jst.go.jp/crds/report/report01/CRDS-FY2015-SP-05.html>（2020年12月アクセス）
- 55) Ivanov II, et al., “Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria.” *Cell*. 139, no. 3 (2009) : 485-98. DOI : 10.1016/j.cell.2009.09.033
- 56) Atarashi K, et al., “Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species.” *Science*. 331, no. 6015 (2011) : 337-41 (2011) . DOI : 10.1126/science.1198469
- 57) Atarashi K, et al., “Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota” *Nature* 500, no.7461 (2013) : 232-236.
- 58) Furusawa Y, et al., “Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells.” *Nature* 504, no. 7480 (2013) : 446-50.
- 59) Browne HP, et al., “Culturing of ‘unculturable’ human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation.” *Nature* 533, no. 7604 (2016) : 543–6.
- 60) 雪昌広、大熊盛也「シングルゲノム解析技術の現状と展望」『難培養微生物研究の最新技術III -微生物の生き様に迫り課題解決へ』大熊盛也、野田悟子監修（東京：シーエムシー出版 2015）：30-40
- 61) Kimura I, et al., “Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41)” *Proc Natl Acad Sci USA*. 108, no. 19(2011) : 8030–5.
- 62) Kimura I, et al., “The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43” *Nat Commun*. 4, no. 1829 (2013)
- 63) van Nood E, et al., “Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*.” *NEJM*. 368, no. 5 (2013) : 407-15.
- 64) Claudiode Simone, “The Unregulated Probiotic Market”, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17 (2019) : 809–817.
- 65) EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies “Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function”, *EFSA Journal* 9, no. 4 (2011) : 1984-1995. doi : 10.2903/j.efsa.2011.1984
- 66) EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) “Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms.” *EFSA Journal* 14, no. 1 (2016) : 469-491. DOI : 10.2903/j.efsa.2016.4369
- 67) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration “Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs: Investigational New Drug Applications (INDs)

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
（生理・恒常性）
基礎・盤科学技術組織

- Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND.” (2013) [http:// www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM229175.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM229175.pdf) (2020年12月アクセス)
- 68) U.S. Department of Health and Human Services et al., “Investigational New Drug Applications (INDs) - Determining Whether Human Research Studies Can Be Conducted Without an IND”. <https://www.fda.gov/media/79386/download> (2021年1月4日アクセス)
- 69) International Scientific Association for Probiotics (ISAPP) HP, <http://isappscience.org/> (2020年12月アクセス)
- 70) Reardon S. “Microbiome therapy gains market traction” *Nature* 509, no. 7500 (2014) : 269-70. DOI : 10.1038/509269a
- 71) Olle B. “Medicines from microbiota.” *Nature biotechnol* 31, no. 4 (2013) : 309-15. DOI : 10.1038/nbt.2548
- 72) Qin J, et al., “A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing.” *Nature* 464, no. 7285 (2010) : 59-65.
- 73) Qin N, et al., “Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis.” *Nature* 513, no. 7516 (2014) : 59-64. DOI : 10.1038/nature13568

2.3

俯瞰区分と研究開発領域
(基礎・応用・先端)
(生理・恒常性)
基礎基盤科学技術組織