

AMED-CREST/PRIME

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

# News Letter vol. 8

December 2021



## Contents

研究開発副総括挨拶	02
研究開発支援拠点について	03
領域内研究者より	05
サイトビジット報告	09
領域内研究者の受賞	11
論文プレスリリース紹介	12
領域アドバイザーより	13
領域会議、成果発表会及び関連集会のご案内	14
離任・着任の挨拶	15
関連学会年会情報	16

### ニュースレターvol.8の発刊にあたり

**大野博司（理化学研究所生命医科学研究センター）**

AMED-CREST「微生物叢」領域のニュースレター第8号の刊行にあたり、一言ご挨拶を申し上げます。

本領域は2016年に発足して以来既に5年余りとなり、ソロタイプPRIMEは早いもので第3期に採択された先生方の期間もあと半年程となって参りました。この間、多くの業績を出して頂くとともに、AMEDに限らず次のステップへと発展されている研究も多く見られ、うれしい限りです。

2020年初頭から猛威を振るってきた世界的なCOVID-19感染も、本邦では今夏のデルタ株の大流行を克服し、緊急事態宣言も解除され、その後も感染の再拡大も見られず、何とか日々の生活を取り戻しつつあるかのようです。しかし、最近のオミクロン株の出現と共に、各国とも警戒を強めており、我が国も全ての海外からの入国を当面禁止する措置が取られており、まだ予断を許さない状況が当面は続くことが懸念されます。本領域の行事に関しましても、昨年来全ての会議や審査、サイトビジットはオンラインとなり、何とか対面形式で開催できないかと期待しておりました来年2月初旬に予定されております領域会議も、完全オンラインでの開催となってしまいました。

しかし、ワクチンに加え経口治療薬も複数の開発が進められており、使用開始目前まで来ているようです。このような対策や治療が功を奏し、1日も早く日常生活を取り戻せることを期待しております（とは言え、コロナ前の生活にもどるのか、あるいはいわゆる「ニューノーマル」と言われる以前とは違った生活様式に落ち着くのか、予想できませんが）。

いずれにしましても、皆様におかれましては、感染防止に配慮しながらも、粛々と研究を推進され、よい結果を出されますように祈念しております。



## 研究開発支援拠点について

### ヒトマイクロバイーム研究開発支援拠点について

豊田敦<sup>1</sup>, 森宙史<sup>1</sup>, 有田正規<sup>1</sup>, 國澤純<sup>2</sup>

(1. 国立遺伝学研究所,

2. 医薬基盤・健康・栄養研究所)

本支援拠点は、4つのグループが密接に連携しながらヒトマイクロバイーム研究の基盤を構築することを目的として、[1] シーケンシングおよび情報解析の支援、[2] 領域内のデータ共有システムの構築、[3] ヒトマイクロバイーム統合データベースおよびデータショーケース・ポータルサイトの構築、[4] 倫理指針の策定、[5] ヒトマイクロバイーム研究の実験・情報解析の推奨プロトコルの提案、[6] 実験・情報両面での支援に資する高度技術開発、という6つの課題に取り組んでいます。

シーケンシング支援は、糞便などからのDNA抽出やMiSeqを用いたアンプリコンシーケンシングを医薬基盤・健康・栄養研究所・國澤グループが担当しています。国立遺伝学研究所（遺伝研）・豊田グループでは、主にNovaSeq6000/HiSeq2500を用いたショットガンメタゲノムやメタトランスクリプトーム解析を行っています。さらに、PacBio Sequel IIやNanopore GridIONの長鎖型シーケンスシステム、および、クロマチンの相互作用(高次構造)を検出するHi-C法などを活用して、個別菌の新規ゲノム解析やメタゲノムシーケンシングの支援も実施しています。昨年度は夏に、初の試みである支援依頼者側シーケンシング費用負担無しでのシーケンシング支援の公募を行い、それらをあわせると昨年度一年間で約20件の支援を行いました。今年度も、アンプリコンやショットガンメタゲノムシーケンシング等をいくつか新規に支援をしております。支援依頼者側シーケンシング費用負担有りでシーケンシング支援や、情報解析支援（情報解析支援は費用負担はありません）を引き続き受け付けておりますので、数多くの支援依頼をお待ちしております。得られた配列データの情報解析支援は、遺伝研・森グループが担当しており、領域内のグループからの依頼により個別菌のゲノム配列や糞便等のアンプリコン、メタゲノムデータの解析支援を数多く行なっています。また、マイクロバイームのメタボローム解析の技術相談やデータ共有の支援などについては、遺伝研・有田グループが担当しています。

なお、支援を行った各研究に最後まで責任を持つために、基本的には共同研究形式で実施しております。倫理面に配慮が必要なサンプルに関しては、本支援拠点のメンバーを含んだ倫理計画書やインフォームドコンセントの説明文書の変更手続きが必要となります。同様に、遺伝研や医薬基盤・健康・栄養研究所においても、所内の倫理審査に申請が必要です。倫理指針が今年度改定されたこともあり、昨年度までとは倫理審査に必要な手続きが異なり、申請後承認まで多くの時間がかかることもありますので、支援を少しでも考えておられる領域内の先生におかれましては、お早めにご相談いただければ幸いです。

支援で得られた配列データは、個々の研究に特化した情報解析とは別に、遺伝研のスパコン上にて同一パイプラインで情報解析を行い、得られた属組成やKEGG Orthologyな

## 研究開発支援拠点について

---

どの遺伝子機能組成の統計情報を統合データベースに格納して、本領域内で得られるヒトマイクロバイオームデータを領域内外での積極的な共有を進めていきますので、配列に付随するサンプルのメタデータの提供等のご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

マイクロバイオームのシーケンシング・情報解析支援・メタボローム解析等についてのお問い合わせ・ご相談につきましては、森にご連絡(hmori@nig.ac.jp)いただくか、支援拠点で運営しております領域Webページのフォーム(<http://hmportal.org/contact>)に入力をお願い致します。

次に、ヒトマイクロバイオーム統合データベース(HMGDB: Human MetaGenome Database)ですが、公開済の約51万サンプルのヒトとマウスのマイクロバイオームデータを森グループが中心となって収集・整理・再解析し、系統組成や遺伝子機能組成などの統計情報の閲覧や病気や年齢などでサンプルの検索が可能なサイトを構築しています。ヒトマイクロバイオームに特化はしていない、海水や土壌等のマイクロバイオームデータも含んだデータベースは、JSTのプロジェクトで構築し<https://microbedb.jp/analysis/metagenome>から公開済みですのでご活用ください。一方HMGDBでは、特にDDBJから公開済みの日本人のマイクロバイオームデータの収集とメタ情報などの整備を重点的に進めており、約20000件（アンプリコン約19000件、ショットガン約1000件）の日本人のマイクロバイオームデータを整理して構築中のサイトからも公開準備中です。また、ヒトマイクロバイオームを含む広範なメタボローム解析の生データを登録および公開して共有できるレポジトリも有田グループが整備を行いMetaboBank (<https://mb.ddbj.nig.ac.jp>)として運用を開始しましたので、ご要望などございましたら是非ご連絡ください。

ヒトマイクロバイオームの推奨プロトコルについては、日本人の腸内マイクロバイオームのmockコミュニティを大野先生や領域アドバイザーの先生方と共に準備していただきました。豊田グループでシーケンシングを行って得られたシーケンスデータについて、様々な情報解析手法間の系統組成の比較解析を森グループで行ない、論文投稿中です。このサンプルを用いて実験および情報解析手法の検討を行うことで、アンプリコン・メタゲノム解析のプロトコルを今後提案したいと考えております。

最後に、支援に資する高度技術開発については、ロングリードやHi-C法を用いたメタゲノムデータからの高精度なゲノム配列決定手法の開発を進めるとともに、さまざまな実験手法で得られたアンプリコンやメタゲノムデータを用いて機械学習の技術を利用したデータブリッジングのプログラムの開発を進めており、マイクロバイオーム研究の更なる発展に貢献したいと考えています。今後ともどうぞよろしくお願い致します。



## 領域内研究者より

### 大野 欽司（名古屋大学医学部 神経遺伝情報学講座）

平成28年度CREST第1期生に採択していただきました名古屋大学神経遺伝情報学の大野欽司と申します。本研究領域において多大なご支援をいただきました研究開発総括の笹川千尋先生、副総括の大野博司先生、領域アドバイザーの先生方、研究開発支援拠点の先生方、AMEDのご担当者様に心より感謝申し上げます。加えて、領域内研究者の先生方にもいろいろとご指導をいただき感謝申し上げます。



パーキンソン病(PD)は中脳黒質緻密層のドパミン神経細胞に $\alpha$ -synucleinが異常蓄積し(レビー小体)、神経細胞死に到る神経変性疾患です。PDは腸管神経叢 $\alpha$ -synuclein異常蓄積を起源とするプリオン様疾患であることが以下の5つの知見により確立してきました。

(i) 剖検脳の解析により、レビー小体が迷走神経背側核から青斑核、黒質に上行することがわかりました。(ii) 便秘、REM睡眠行動障害(RBD)、鬱がPD発症のそれぞれ20年、10年、5年前から認められることは、レビー小体病変の迷走神経背側核からの上行に合致します。(iii) PD患者の大腸バイオプシーでほぼ全例に腸管神経叢において $\alpha$ -synuclein異常蓄積が認められます。(iv) レビー小体はプリオンの性質を有しており、異常蓄積 $\alpha$ -synucleinは正常 $\alpha$ -synucleinの異常蓄積を誘導します。(v) デンマークとスウェーデンの疫学調査で、十二指腸潰瘍治療目的で迷走神経全切除術を受けた人のPD発症率は50%低下します。特に最後の北欧の疫学研究はPDの少なくとも半数において迷走神経経由で発症することを強く示唆しています。

加えて、腸内細菌叢の腸管神経叢 $\alpha$ -synuclein異常蓄積への関与が以下の3つの知見から示されています。(i) PDでは腸管の透過性が亢進しており、PDにおける血中lipopolysaccharide (LPS)-binding protein (LBP)の低下を我々も報告しております。(ii) 正常マウス腹腔内への異常 $\alpha$ -synuclein fibrilsならびにLPSの投与により異常 $\alpha$ -synucleinが迷走神経背側核に蓄積します。(iii)  $\alpha$ -synuclein過剰発現PDモデルマウスを無菌化することにより運動障害・便秘が軽くなり、同マウスにPD患者便を移植すると運動障害が重症化します。

これらの知見に基づいて世界最多のPD患者、ならびに、PD前駆病態のRBDの腸内細菌叢解析をこのプロジェクトで行わせていただきました。水素産生菌の低下、短鎖脂肪酸産生菌の低下、ムチン破壊菌の上昇を認めております。解析の過程で16S rRNA-seqのデータに基づく代謝パスウェイ解析ツールの開発、ならびに腸内細菌は互いに共生関係にあることがテキストマイニングツールにおける単語間の相互依存関係に類似していることに基づき3種類の腸内細菌叢解析ツールの開発も行なってきました。加えて、ノンパラメトリックデータのメタ解析を可能にする工夫をして世界各国のPDの腸内細菌叢のメタ解析を可能にしました。今回同定をしたメタボロームの変化をPD発症につなげる神経解剖学的な遺伝子改変狂犬病ウイルスを用いて明らかにするとともに病態伝播の機能解明を鋭意行っております。今後、プレ・プロ・ポストバイオティクスによる治療介入に向けた研究を続けていきたいと思っております。今後ともご支援をよろしくお願い申し上げます。 5

## 領域内研究者より

金井 隆典 (慶應義塾大学消化器内科)

研究室Webサイト <http://www.keio-med.jp/gastro/>

栄誉あるAMED-CREST微生物叢の第一期に採択していただきました慶應大学の金井です。本邦を代表する錚々たる腸内細菌研究者と共に歩み、研究を推進できたことを大変光栄に思っております。平成28年度に採択された本課題研究は、年号を跨过早くも6年が過ぎようとしております。思い返せば約2年前の2020年から世界はがらりと様変わりし、未知のウイルスの恐怖との戦いが始まり混沌とした世の中になってしまいました。実際に我々医局員は中でも臨床の現場の最前に立ち、さらには研究を続けていかなければならないという過酷な状況にありました。現在もCOVID-19の問題を完全に克服したとは言いがたく予断を許さない状況ですが、本研究事業の皆様をはじめ多くの仲間達にご支援や励ましの言葉をいただき、なんとか本研究事業の歩みを止めることなく前進して来られたと思っております。この場をお借りして御礼を申し上げます。



本事業において課題研究を開始するに当たり、我々は宿主-腸内細菌相互作用の中でも、特に腸管上皮と腸内細菌の直接的な相互作用に着目して研究を行ってきました。本課題研究を推進するにあたり、消化器内科医を中心とする我々の研究開発チームは、①大腸癌、②原発性硬化性胆管炎、③潰瘍性大腸炎の疾患に注目し、これらの疾患が腸内細菌依存的に発症するメカニズムの解明や腸内細菌を標的とした新規治療法の開発を目指してきました。本事業にご支援を受けました5年半の間、慶應大学病院と連携しながら患者検体（糞便や腸管上皮細胞）の採集し、各種オミックス解析を組み合わせた基礎と臨床の繋ぐ橋渡し研究の基盤を整理し、実際に推進することができました。本事業からの一番大きな恩恵は、我々の研究室においても無菌マウスの施設を整備することができ、実際に患者糞便を投与することで“ヒト腸内フローラ化マウス”を作製することができるようになったことです。このヒト腸内フローラ化モデルマウスによる*in vivo*解析に加え、ヒト組織幹細胞培養法オルガノイドによる*ex vivo*解析を融合させるといった、世界でも希有な研究室を創生できたことは我々の研究室においても大きな進歩となりました。事実、各種疾患ごとにNatureを始め、Cell Stem Cell, Nature microbiology, Gastroenterologyなど、世界的に権威ある雑誌に受理されました。特に、本事業の成果で2019に報告した原発性硬化性胆管炎と腸内細菌に関する論文は、2年間で120以上も引用されるなど、世界的に高い注目を集めています。実際に本研究成果については、特許を取得するだけでなく、企業への導出へも成功し、現在では国際共同研究にまで発展しております。さらに炎症性腸疾患に関しては、従来の大腸組織の局所の研究から大きく脱却して、肝臓や脳などの臓器相関による発症メカニズムの一端を明らかにすることができました。この臓器相関を介した腸炎発症要因を神経ネットワークで繋いだという成果についても高い評価を受けることができ、令和3年度から新規に開催されるAMED-CRESTマルチセンシングの研究開発代表として採択されることができました。

最後になりますが、本AMED-CRESTを引率くださいました笹川千尋先生、大野博司先生をはじめ事務局の関係者の皆様には大変お世話になりましたことをこの場をお借りして御礼申し上げます。今後も我々の研究グループはbench-to-bedside研究を推進し、少しでも腸内細菌叢を標的とした革新的な疾患治療法を開発していければと思っておりますので、これからも皆様からのご指導ご鞭撻のほどよろしくお願いいたします。

## 領域内研究者より

### 竹田 潔（大阪大学大学院医学系研究科・免疫学フロンティア研究センター）

平成28年度より1期生として、「微生物叢」をキーワードに様々な分野で最新の研究を展開している研究者が参集するCREST「微生物叢」に参加させていただいています。本領域では、自分自身のこれまでの宿主を対象とした生物学研究に加えて、様々な研究分野の研究者との議論や協働の中から微生物側の生物学的・遺伝学的解析を取り入れることができ、研究を進めることができました。自らの研究を進めることができただけでなく、「微生物叢」をキーワードとする研究領域の裾野の広さを実感し、自らの視野を大きく広げることができました。本当に感謝しております。



CREST「微生物叢」の研究者が一堂に会する領域会議が東京で開催された際、私のチームのメンバーだけで懇親会後の二次会を、何事にもアクティブな中村昇太先生（大阪大学微研）に企画してもらっていたのですが、輪がどんどん広がり、用意していた会場に入りきらないほどの大勢の研究者が集い、交流を深めるとともにそこから新たな共同研究が生まれてきたように感じています。翌年大阪で開催された折にも、中村先生が大活躍され、二次会にはADの先生方にもご参加いただき、輪がさらに広がるとともに、「微生物叢」メンバーの絆がさらに強固になっていくことが期待され、次回の領域会議を大変楽しみにしていました。しかしながら、その後2020年に新型コロナウイルス感染症が拡大し、皆さんが一堂に会する領域会議が開催できなくなりました。「微生物叢」メンバーの絆が深まり、皆で一緒に本分野の研究をさらに発展させていくことができることを期待していた私にとっては、それが残念でなりません。

しかし、「自分たちで自由に研究を進めてください」といつも心優しくお言葉をかけていただいたPSの笹川千尋先生といつもの的確なコメントをしていただけるPOの大野博司先生のもと、自分自身の研究を推し進めることができました。この場を借りまして感謝申し上げます。「微生物叢」メンバーの絆をさらに深めていくことは将来に取っておきたいと思います。



## 領域内研究者より

天谷 雅行（慶應義塾大学医学部皮膚科）

研究室WEBサイト <https://www.derma.med.keio.ac.jp/derma/>

[https://www.riken.jp/research/labs/ims/cutaneous\\_immun/index.html](https://www.riken.jp/research/labs/ims/cutaneous_immun/index.html)



平成28年度CREST第1期に採択頂きました慶應義塾大学医学部皮膚科の天谷雅行です。時が経つのは、本当に早いもので、残り半年で研究期間を満了する予定です。5年間の研究活動において、常に暖かいご指導と励ましを頂いた研究開発総括の笹川千尋先生、研究開発副総括の大野博司先生、ならびにアドバイザーの先生方に心より感謝申し上げます。コロナの影響により、ここ2年間は微生物叢AMED-CREST/PRIMEメンバーとのFace-to-Faceでの密な交流ができなかったことは、大きな心残りです。

私達の研究チームは、角層の微小環境と皮膚細菌叢との関係を解析することにより、健全なSymbiosisの状態から、皮膚炎を誘導するDysbiosisに至らせる角層微小環境の変化を分子レベルで詳細に解明することを目的としています。その目的を達成するために、1) 微生物側から、2) 宿主側から、3) 微生物・宿主双方を合わせた統合的アプローチの3本を柱として研究計画を立案しています。理化学研究所の松井毅副チームリーダー（現東京工科大学教授）と広島大学細菌学の菅井基行教授（現国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター センター長）が分担研究者として加わり、密に連携をとりながら研究活動を展開しています。

微生物側からアプローチとしては、菅井さんの研究グループが、アトピー性皮膚炎患(AD) 者由来の黄色ブドウ球菌を単離培養し、細胞株のバンク化を進め、250名強の対象者より6400株を超える菌株を取得をしています。黄色ブドウ球菌のゲノム配列情報を比較すると、健常人、他の疾患から分離される黄色ブドウ球菌とは異なるAD特有の株が存在することが確認されています。また、AD患者より分離される株の経時的な検討により、細菌側のゲノムもダイナミックに変化しており、AD悪化に関与している可能性が示唆されました。

宿主側からアプローチとしては、松井さん等が角層形成機序を解析する中で、表皮細胞の細胞死の過程において、長期細胞内Ca<sup>2+</sup>の上昇（約60分間）後、細胞内酸性化が起こることを明らかにしました。酸性化がないと、核の消失、ケラトヒアリン顆粒の消失が起こりませんでした。この細胞死の過程は、ネクローシス、アポトーシスとは異なり、細胞死を起こした後の細胞体を角層形成のため機能的に利用する独自性の高いものであり、コルネオトーシスと命名しました。角層形成過程を、pHの観点から細胞生物学的に詳細に検討することにより、微小環境を制御することで皮膚微生物叢を制御する新たな治療戦略が開発されることが期待されます。

統合的アプローチとして、皮膚細菌叢、角層pHを同時に*in vivo*イメージングすることにより、角層における皮膚細菌叢のエコシステムの解明を目指しています。特定の菌に蛍光蛋白を遺伝子導入し、安定に発現するクローンを樹立する、皮膚炎発症ノトバイオートマウスを無菌マウス飼育環境で、1週間程度持続的に観察する、などいくたの課題を克服して来ました。同時イメージングにより、角層と皮膚細菌叢の新たな関係が見えてくることを期待しています。

後半年で微生物叢AMED-CREST/PRIMEコミュニティを卒業しますが、今後も様々な形で皆様と共同研究ができる機会を楽しみにしております。私達の研究内容に興味がある方はいつでもご連絡ください。これからもよろしくお願い申し上げます。



## サイトビジット報告

研究開発進捗や今後の研究方針についての議論、意見交換を行う場として、笹川総括、大野副総括およびAMED担当者でサイトビジットを実施しています。今年度もコロナの影響を受け、引き続きwebサイトビジットとさせていただいております。

- 8月17日 新藏先生（東京大学）
- 8月26日 天谷先生（慶應義塾大学）
- 8月31日 西川先生（国立がん研究センター）
- 10月21日 中司先生（慶應義塾大学）
- 11月11日 玉木先生（産業技術総合研究所）

各先生方は、これまでの研究開発に関する発表の後、笹川総括や大野副総括と研究開発の方向性や研究成果のアウトプットなどについて、ディスカッションされました

サイトビジットには、研究に参加されている若手研究者もご出席可能です。鋭意ご参加いただき、意見交換をお願い致します。今後も実施の予定ですので、ご協力をお願い申し上げます。

8/17, 新藏先生



8/26, 天谷先生



## サイトビジット報告

8/31, 西川先生



10/21, 中司先生



11/11, 玉木先生



## 領域内研究者の受賞

### 【受賞】

今夏から年末の間に領域副総括の大野博司先生が受賞されました。おめでとうございます。ご紹介致します。

理化学研究所 大野 博司 先生（領域プログラムオフィサー）：

### 2021年度持田記念学術賞

受賞タイトル「健康と病態に関わる宿主-腸内細菌相互作用の包括的理解」

（財団プレスリリース：[https://www.mochidazaidan.or.jp/r\\_list.html](https://www.mochidazaidan.or.jp/r_list.html)）

前号のニュースレターでPRIME1期の岡田随象先生の第17回学術振興会賞の受賞を紹介いたしました。岡田先生からのご寄稿をいただきましたので、掲載させていただきます。

### AMED理事長賞を受賞させて頂いて

岡田 随象

大阪大学大学院医学系研究科

理化学研究所生命医科学研究センター



この度、遺伝統計学を駆使した「ゲノム個別化医療」への貢献、というテーマにて、2020年度のAMED理事長賞を受賞させて頂くことができました。ご指導を頂きました皆様に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

遺伝統計学は、遺伝情報と形質情報の因果関係を統計学の観点より評価する学問分野になります。古くは集団内における遺伝情報の伝播をモデル化する理論学問として誕生した学問でしたが、現在では、ヒト集団由来の大規模オミクス情報を、機械学習手法を駆使して解読するデータ解析学問としての側面が強くなってきています。私は大学院博士課程の頃より、疾患ゲノム解析に携わってきました。ゲノムワイド関連解析の解析手法開発を通じて、疾患感受性遺伝子の同定が可能となりましたが、次第にゲノム情報以外のオミクス情報の解析も行ってみたいな、と考えるようになりました。

AMED PRIMEに「遺伝統計学が紐解く微生物叢・宿主・疾患・創薬のクロストーク」という研究課題で採択して頂いたのは、そんな折でした。正直に申し上げますと、それまで微生物叢の研究は一切したことがなかったのですが（PS・POの先生方、すみません！）、勢いと気合と声の大きさ（？）で何とか採択に漕ぎつけました。丁度、大阪大学に着任した頃の頃で、果たして自分に研究室を主宰していけるのか不安に感じていた時期でもありました。着任後初めて取得したグラントとなり、とてもありがたく感じたのを覚えております。

研究課題の主要テーマとして、次世代シーケンス技術を用いて微生物叢のゲノム情報を網羅的に取得するショットガンシーケンス解析に取り組みました。Species (L7)



## 領域内研究者の受賞

---

レベルの解像度での日本人集団腸内細菌叢の菌種・遺伝子産物・パスウェイの定量化を行う解析パイプラインを構築し、疾患群と対照群で微生物叢を比較するメタゲノムワイド関連解析の実装を行いました。関節リウマチ・多発性硬化症・全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患に対するメタゲノムワイド関連解析の実施により、疾患特異的な微生物叢の特徴や血中代謝物との関わりを報告することができました（例：関節リウマチ患者腸内における *Prevotella* 属の増加、全身性エリテマトーデス患者腸内における *Streptococcus* 属の増加と血中アシルカルニチンの上昇、Ann Rheum Dis 2020, Front Cell Infect Microbiol 2020, Ann Rheum Dis 2021）。最近は、腸内ウイルス叢の研究にも取り組み始めています（Ann Rheum Dis In Press）。メタゲノム情報の中には当初考えた以上の膨大な情報が眠っているようです。いつのまにか掘り出し作業の魅力に取りつかれてしまったというか、すっかり「沼」にはまってしまった感じでしょうか。お蔭様で、後継開発課題をAMED FORCEにも採択して頂き、研究を継続させて頂いております。

バイオインフォマティクス若手人材の育成を目標に始めた「遺伝統計学・夏の学校@大阪大学」も、本年度で6回目の開催となりました。お蔭様で、高校生から名誉教授の先生方まで幅広い年齢層・バックグラウンドの方が参加する会となっております。大阪大学医学部の実習カリキュラムへの採用や、書籍の出版（「ゼロから実践する 遺伝統計学セミナー」、羊土社）など、思っていた以上の反響がありました。興味を持たれた方は、是非ともご参画頂きますと幸いに存じます。

## 論文プレスリリース紹介

---

東京工業大学 梶谷嶺先生の本領域での研究に関する論文が、Nucleic Acids Research (9月21日) に掲載となりました。時間の関係で、AMEDからは成果情報掲載を行わせていただきました。

**微生物叢中のゲノム配列を長く正確に決定する新手法—未知の種や変異株のゲノム配列決定を促進—**

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20211101-01.html>

神戸大学 山下智也先生の本領域での研究に関する論文が、iScience (10月24日) に掲載となりました。時間の関係で、AMEDからは成果情報掲載を行わせていただきました。

**褐色脂肪組織に着目した腸内細菌と肥満との新たな関連を解明**

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20211117.html>

先生方のご活躍にお慶びを申し上げます。

## 領域アドバイザーより

### 微生物叢研究に思うこと

土肥多恵子

慶應義塾大学薬学部 客員教授



古い話で恐縮だが、まだデジタルではなかった消化管内視鏡のレンズを通して実際に潰瘍や腫瘍などを見て、これはいったい何が起きているのか？という素朴な疑問から、私は消化器病学の世界に入った。そして、当時なすすべのなかった進行癌の患者さんを研修医として何人も受け持ったあと、基礎研究領域に足を踏み入れた。それ以降、消化器病学の領域で働かせてもらっているが、画期的な進歩、いわゆるブレイクスルーが何度か巡ってきた。

ピロリ菌が発見されて、多くの日本人を悩ませてきた胃疾患のほとんどがこの感染症であるとわかった時は驚いた。当時日本では胃癌の研究者が多かったにもかかわらず、そんなことは誰も考えていなかった。近年は、消化管以外の内臓組織にも微生物叢の存在が確認され、発癌や癌の進行との関わりも示唆されている。長い間、なすすべもないとされていた癌に、免疫チェックポイント療法が有効とわかった時も驚いたが、さらにその有効性に微生物叢の存在が大きく影響していると報告されたのには重ねて驚いた。消化器疾患の領域を超えて、ヒトの肥満や耐糖能異常がマウスへの糞便移植で再現されたことも驚きだった。当初、疑いがないでもなかったが、確信となったのは、いわゆるヒトでの減量手術bariatric surgeryの効果だった。肥満の究極の治療として始められたバイパス手術で、小腸管腔を食物が通過しないようにすると、体重が減少し始めるよりはるかに早く術直後から耐糖能が改善するという。糖尿病とは、消化管の病気だったのか。管腔内微生物叢が重要な役割を担っていて当然である。さらに、近年の研究成果を見ると、消化管微生物叢の存在は、全身の臓器のホメオスターシスや免疫に影響を及ぼしているだけでなく、宿主の行動様式にも関わっているらしい。視点を変えてこれらの研究結果を見てみると、どうも我々宿主は、微生物が生存を続けるためのvehicleとして利用されているだけかもしれないと思えてくる。ヒトが進化して道具を持つようになり、さらに農業まではじめてcalorie densityの高い食物を好きなだけ摂取するようになったのは、特定の微生物叢には有利だったろうが、ヒトの健康にとって本当に有利だったのか？

先日大河ドラマでは渋沢栄一の妻お千代さんがコレラで亡くなってしまった。輸液と抗生物質があればと思うと辛くて見ていられなかった。抗生物質は、vehicleであったヒトが微生物に対して反逆を始めた最初のステップだったが、相手は手強い。しかし、今後微生物叢の理解がさらに進めば、ヒトの本当の健康を地球規模で考えられるようなブレイクスルーがあるだろうと、次なる驚くべき研究成果に期待を寄せている。

## 「微生物叢」領域会議、成果発表会及び関連集会のご案内

### 令和3年度予定の会合等

#### ○H29年度採択（2期）課題評価会（コロナによる繰越課題）

PRIME課題事後評価会 11月8日（月）午後

#### ○H30年度採択（3期）課題

AMED-CREST課題中間評価会 12月13日（月）午後  
に行われました。

また、

#### ○H30年度採択（3期）課題

PRIME課題事後評価会 令和4年5月下旬～6月上旬

#### ○H28年度採択（1期）課題

AMED-CREST課題事後評価会 令和4年5月下旬～6月上旬  
を予定しております。評価を受けられる先生方、ご準備お願い致します。

#### ○領域会議

令和4年2月4日(金)～5日(土) 午前中

感染症対策の観点から、本年度もオンライン開催で予定しております。多数のご参加をお願いいたします。各課題の参加者リストに記載されている方のご参加が可能です。また、非公開会議のため、事前に登録用URLからの参加申し込みをいただく必要がありますのでご注意ください。

※登録用URLの準備ができましたら、事務局より領域全体へご連絡いたします。

### 【令和3年度若手の会を開催しました】

研究発表、相互の情報・意見交換、交流を通じて、研究者間の共同研究や協力体制の増加・加速や、微生物叢研究の次世代を担う若手人材の成長を促すことを目的として、8月27日に若手の会を開催しました。コロナ拡大の影響で昨年実施できず、本年度もオンライン会議とさせていただきました。会議では、PRIME代表者11名の先生からのご発表と、領域副総括の大野先生からご講演「自己免疫疾患と腸内細菌叢」を行っていただきました。研究開発課題に参画の先生方、アドバイザー先生方、58名のご参加をいただき、活発な討議が行われました。

今後も、できればオンサイト開催を目指して参りたく存じます。



## 離任・着任の挨拶

---

### 離任のご挨拶

#### 水口 克彦

9月末をもちまして、出向完了となり、AMEDを離任致しました。3年間、事務局を務めさせていただきました。企業所属の私にとって初めての業務で、到らぬ点もあったかと存じますが、笹川先生、大野先生、評価委員の先生方には数々のご指導を賜り、心より御礼申し上げます。研究開発代表者、分担者ならびに参加者の先生方には、いつも事務局のお願いに丁寧に対応いただき、おかげさまで持ちまして滞りなく業務を行うことができました。深く感謝申し上げます。また、遺伝研の森先生には、ニュースレターの発行やその他、大変お世話になりました。お礼申し上げます。

任期後半のちょうど半分がコロナ禍となり、領域の先生方に集まっていたく機会を持てなかったことは、事務局担当としても、とても寂しいことでした。先生方におかれましては、また近いうちに、みなさまで集い、交流を行っていただけるようになれば、と思うばかりです。

10月から、NEDOに出向し、異なる分野の業務に就いておりますが、先生方のご活躍、微生物叢領域の発展をホームページやニュースレターで続けて拝見し、応援して参ります。

皆さま、どうぞお体には気をつけて、ご健勝とご活躍をお祈り申し上げます。

ありがとうございました。

水口様、領域の事務局として様々な面で大変お世話になりました。誠にありがとうございました。

### 着任のご挨拶

#### 我妻 孝則

微生物叢領域の皆さま、いつも大変お世話になっております。

本年10月1日付で当研究開発領域事務局に着任しました、我妻 孝則（わがつま たかのり）と申します。本年度 AMEDに入構し、当研究事業に配属となりました。

前職では AMED/経産省事業等にて研究事業に従事、慶應義塾大学医学部、産業技術総合研究所、国立国際医療研究センターを中心拠点として研究活動を展開しておりました。これまで、タンパク質翻訳後修飾(糖鎖修飾)の観点から、感染症、がん・病理学等における診断・創薬基盤技術の研究開発を行っております。

前任の水口より、本領域では「微生物叢」をキーワードに多様な分野の先生方が集まることで、多面的多角的な研究アプローチが実現されていると伺っております。今後、皆様の研究展開・本領域の発展に微力ながら貢献できるよう、事務局の大仁とともにサポートさせていただきますので、ご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

また、研究課題の遂行や運営面等で何かお気づきのことがございましたら、いつでも事務局までご連絡いただければと思います。

## 関連学会年会情報

昨今の事情により、多くの国内・国際学会が中止・延期・Webのみでの開催になっております。下記に、2021年12月末時点での関連各学会大会の開催予定をリスト化しました。あくまで、12月末時点の情報であり、最新情報はそれぞれのリンク先でご確認いただけますと幸いです。

イベント名	現在の開催日程	状況	Conference site URL
第16回日本ゲノム微生物学会年会	2022年 3月2-4日	WEB 開催	<a href="https://www2.rikkyo.ac.jp/web/sgmj2022-rikkyo/">https://www2.rikkyo.ac.jp/web/sgmj2022-rikkyo/</a>
日本農芸化学会2022年大会	2022年3月 15-18日	WEB 開催	<a href="https://www.jsbba.or.jp/2022/">https://www.jsbba.or.jp/2022/</a>
第95回日本細菌学会総会	2022年 3月29-31日	WEB 開催	<a href="https://www2.aeplan.co.jp/jsb2022/">https://www2.aeplan.co.jp/jsb2022/</a>
ASM Microbe 2022 (American Society for Microbiology)	2022年 6月9-13日	現地開催 (ワシントンDC)を 予定	<a href="https://asm.org/Events/ASM-Microbe/Home">https://asm.org/Events/ASM-Microbe/Home</a>
ISME18 (International Symposium on Microbial Ecology)	2022年 8月14-19日	現地開催 (スイス)を 予定	<a href="https://isme18.isme-microbes.org/">https://isme18.isme-microbes.org/</a>
The International Human Microbiome Consortium Congress 2022	2022年 11月8-10日	現地開催 (神戸)を 予定	<a href="https://ihmc2022.jp/index.html">https://ihmc2022.jp/index.html</a>

### AMED-CREST/PRIME 微生物叢 News Letter Vol.8

発行：2021年12月31日

編集者：AMED-CREST「ヒトマイクロバイオーム研究開発支援拠点の形成」豊田敦  
：チーム

連絡先：大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 情報研究系  
ゲノム多様性研究室 森宙史

〒411-8540 静岡県三島市谷田1111 TEL：055-981-9438

E-mail：hmori@nig.ac.jp