

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. 6

December 2020



Contents

研究開発副総括挨拶	02
研究開発支援拠点について	03
領域内研究者の紹介	05
サイトビジット報告	07
領域内研究者の受賞・昇進・異動等について	10
論文プレスリリース紹介	12
領域会議、成果発表会及び関連集会のご案内	13
関連学会年会情報	14

ニュースレターvol.6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6号の発刊にあたり、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4年半が経過し、領域終了（2024年3月）までの折り返し点もすでに通過しております。初年度に採択されたソロタイプPRIMEは早いもので本年3月を持って終了しております。PRIME一期生の先生方には、多くの業績を出して頂き、感謝しておりますとともに、本領域に参加頂いたことが先生方の今後の研究の発展に少しでもお役に立てれば幸甚に存じます。領域研究は終了したとは申しましても、ここで培った人間関係はこれからも続きますので、是非とも先生方の今後の更なる飛躍の糧にしていただければ幸いです。

前号でプログラムスーパーバイザーの笹川先生も述べておられましたように、本年度は初頭から世界的なCOVID-19の脅威に曝され、約2ヶ月の緊急事態宣言などもあり、先生方の研究の進捗にも少なからぬ影響があったことと案じております。それは本領域の行事に関しましても例外ではございません。5月29、30日に予定されていましたが、PRIME研究代表者の皆様とお会いできることを楽しみにしておりました合宿形式のPRIME会議も残念ながら中止となり、また来年1月29、30日に予定されております領域会議も、当初はハイブリッド形式での開催も模索しておりましたが、昨今のCOVID-19の第3波も鑑み、安全第一ということでオンラインで開催することに致しました。直接対面での会議と異なり、ディスカッションや共同研究の模索などにはハードルが高いかと思いますが、時節柄致し方ない決断とご理解いただければ幸いです。研究代表者の先生方の研究室を訪問して研究進捗や研究を進める上での問題点について伺うと共に研究設備などを視察させていただくサイトビジットも、本年度は全てオンラインで行わせていただいております。

これから寒い季節をひかえ、COVID-19のさらなる拡大も懸念されておりますが、皆様におかれましては、感染防止に配慮しながらも研究を推進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の形成に向けて

豊田敦¹, 森宙史¹, 有田正規¹, 國澤純²

(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。一昨年度のシーケンシング支援実績は7課題であり、昨年度の支援実績は8課題でした。今年度は夏に、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ました。20件を超える数多くのご応募、誠にありがとうございます。予算等の関係で全ての応募をお受けすることはできず、不採択になった応募課題につきましては、申し訳ありませんでした。10を超える課題が同時に支援開始となったため、準備に手間取ってしまい支援に関するご連絡が遅れた支援依頼者の皆様には、大変ご迷惑をおかけいたしました。この場をお借りしてお詫び申し上げます。今後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は基本的に公募のみで行う予定ですが、支援依頼者側シーケンシング費用負担有りでのシーケンシング支援や情報解析支援は別途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

研究開発支援拠点について

す。倫理審査は申請後承認まで多くの時間がかかることがありますので、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(MeGAP3)で情報解析を行い、得られた属組成やKEGG Orthologyなどの遺伝子機能組成の統計情報を次ページで紹介する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たいと考えておりますので、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既に<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、ヒトやマウスマイクロバイオームに特化した検索が可能なサイトを別途現在構築中です。また、ヒトマイクロバイオームの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進めていますので、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（標準菌体試料）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。豊田グループで実施したシーケンスデータを用いて、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、間もなく論文投稿の予定です。このmockコミュニティ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開発などに活用することを計画しており、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。

領域内研究者の紹介

平安 恒幸（金沢大学 先進予防医学研究センター）

平成30年度PRIME第3期生に採択していただきました金沢大学先進予防医学研究センターの平安恒幸と申します。本研究領域において研究の機会を与えていただきました笹川千尋先生、大野博司先生、アドバイザーの先生方にはこの場をお借りして心より感謝申し上げます。領域内研究者の先生方との交流を通して、勉強させていただいております。



現代社会では、ダイバーシティ（多様性）の重要性が高まってきましたが、生物ははるか昔から多様性に富んでおります。生物多様性の中でも遺伝子の多様性は、個体差を生み出しますが、個々の遺伝子の違いがどのような個体差につながるのかについては、十分解明されておられません。そのような状況の中で私はヒトゲノム多様性に基ついた体質に興味があり、研究の世界に入りました。ヒトゲノムの中でも、白血球レセプター複合体（Leukocyte Receptor Complex）と呼ばれる遺伝子領域には、抑制化や活性化に関わる様々な免疫レセプターがコードされており、高度な遺伝的多様性を示します。多様性の例を挙げますと、白血球レセプター複合体を構成する遺伝子の一つであるLILRA3遺伝子は、日本人を含めた東北アジア人類集団において、約半数以上の人を持っていない遺伝子であります。このような遺伝子はヒトゲノム上の遺伝子を見渡しても稀であり、自然選択が東北アジアの人類集団において働いたことが示唆されますが、選択圧となる環境因子はまだ明らかとなっておりません。このように白血球レセプター複合体の多様性がどのような環境因子によって影響を受けるのかは、ほとんどわかっていないのが現状です。

一方で、白血球レセプター複合体の抑制化レセプターは、病原体や腫瘍細胞との相互作用が明らかとなってきましたが、微生物叢との相互作用は報告されておられません。そこで本研究領域では、白血球レセプター複合体と微生物叢との相互作用に着目し研究を行っております。本研究を通して、実際にいくつかの抑制化レセプターが常在細菌の一部を認識することがわかってきております。ヒトの免疫レセプターの多様性と微生物叢の多様性から健康の理解や疾患発症メカニズムの解明へつなげるために、現在研究に取り組んでいる次第であります。特にメタゲノム解析により免疫レセプターの多様性と常在細菌叢との関係を明らかにしたいと考えておりますが、メタゲノム解析については経験がなく、本研究領域の先生方のご助言をいただきながら、進めさせていただきたいと思っております。本研究領域におきまして成果が出せるように努めてまいりますので、今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

領域内研究者の紹介

山下 智也（神戸大学医学部附属病院 循環器内科）

研究室Webサイト

<https://www.med.kobe-u.ac.jp/im1/doctor/activity/acti02.html>



微生物叢PRIMEの第三期に採択いただきました、神戸大学医学部附属病院循環器内科の山下智也と申します。平素より、研究開発総括の笹川先生、副総括の大野先生、領域ならびに領域拠点の先生方、そしてAMEDの水口さま、大仁さま、昨年までいらした海老澤さまにはお世話になっており、心より感謝申し上げます。2018年10月から研究を開始してから2年間が経過しました。本年度は、新型コロナ感染拡大のために、研究室のメンバーがコロナ感染患者受け入れ病院へ1ヶ月程度診療サポートに行ったり、緊急事態宣言の時期に動物実験を途中で中止せざるを得なくなるなど、色々な影響がございました。しかし、現在は、研究室のみんな元気に研究を進めており、再びコロナ感染が広がってきておりますが、このまま大きな影響なく過ごせたら良いのになあと淡い期待をしております。

我々は、動脈硬化の基礎研究の中で、「腸から動脈硬化を予防する」という概念を提唱し、腸管などから免疫修飾にて動脈硬化を予防する研究を進めてきました。その「腸」に注目したことがきっかけで、腸内細菌に着目した臨床研究を実施しました。そして、正常者に比較して冠動脈疾患患者で顕著に少ない*Bacteroides vulgatus* と *dorei* という2菌種を見出し、その菌がマウスで動脈硬化抑制作用を持つことを示しました。本研究課題では、この*Bacteroides* 2菌種の抗炎症作用の機序を解明し、様々な炎症性疾患動物モデルに対しての治療効果を検証し、最終的に微生物製剤として開発するための研究を進めております。本年度より、元々AMED「微生物叢」研究に参画されている企業（株）NOSTERからの研究者に参入いただき、微生物製剤開発の共同研究を一緒に進めております。最近の成果としては、この菌に肥満抑制効果があることを見い出しており、分子機序を解明するべく研究を進めております。昨年度は、研究開発支援拠点の医薬基盤研 國澤先生との（厳密には本研究課題以前からの）共同研究にて「心房細動」と腸内細菌との関連調査結果を報告しました。本年度から拠点の遺伝研 森先生・豊田先生との共同研究として、「大動脈瘤」患者の腸内細菌叢の解析を実施させていただくことになりました。動脈瘤マウスモデルの研究も行っており、臨床基礎融合研究を進めることで、外科的治療しかない動脈瘤に対しての革新的治療法の提案に向けて研究を推進します。今後も本領域の先生方からご助言と御支援をいただきながら研究を進め、腸内細菌関連研究の成果にて患者さんに貢献できるよう努力して参ります。今後とも、どうぞよろしくお願い申し上げます。

サイトビジット報告

News Letter Vol.1・2・3・4・5にも掲載されておりますが、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担当でサイトビジットを実施しています。今年度はコロナの影響を受け、直接ご施設への訪問は行わず、web会議システムを用いてのサイトビジットとさせていただいております。

7月 3日 倉石先生、平安先生（金沢大）

7月31日 山村先生（国立精神・神経医療研究センター）

9月 4日 玉木先生、舘野先生（産業技術総合研究所）

10月30日 村上先生（大阪大）、大谷先生（大阪市立大）

11月13日 山下先生（神戸大）

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今後の研究開発の方向性や研究成果のアウトプットなど、課題遂行に向けた懸念点や疑問点をディスカッションされました。笹川総括や大野副総括からは、本研究領域参加は、様々な分野の先生方との相互交流・協力を行うチャンスであり、積極的にこの機会を生かしてほしいとお言葉がありました。

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。

お詫び：倉石先生、平安先生の回は、webサイトビジットの初回となり、AMEDのトラブルが種々あり、集合写真を撮影できませんでした（余裕を失っておりました）。お詫び申し上げます。



写真1：精神・神経医療研究センター・山村先生のサイトビジットより

サイトビジット報告

写真2: 産総研・玉木先生のサイトビジットより



写真3: 産総研・館野先生のサイトビジットより



写真 4: 大阪大・村上先生のサイトビジットより



サイトビジット報告

写真 5: 大阪市大・大谷先生のサイトビジットより

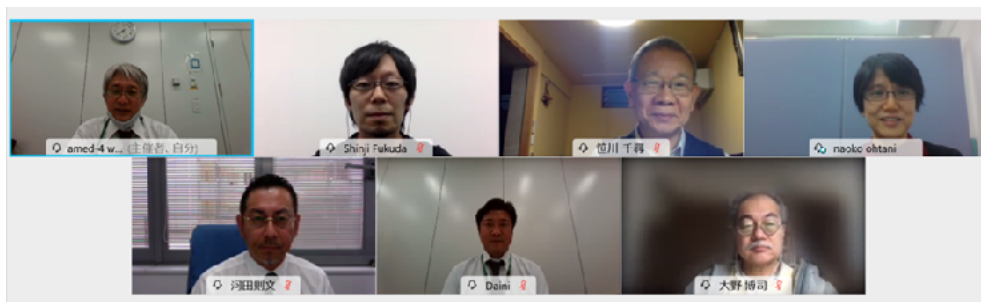
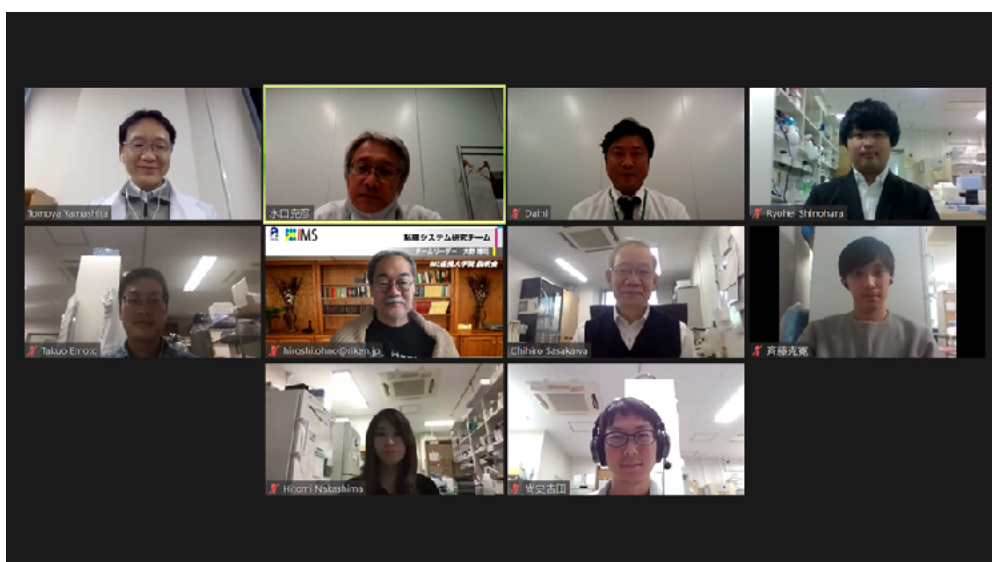


写真 6: 神戸大・山下先生のサイトビジットより



領域研究者の受賞・昇進・異動について

【受賞】

今春から今秋にかけて多くの先生方が受賞されました。おめでとうございます。
ご紹介致します。

昨年5月にご案内しました、National Academy of Medicine(全米医学アカデミー；略称NAM)が提唱する「**NAM Healthy Longevity Grand Challenge Award**」の「高齢化社会の課題を解決する優れたアイデア」に関する募集におきまして、第1ステップであるCatalyst Awardを、本領域の3名の先生が受賞されました。おめでとうございます。今後、第2段階へと進み、アイデアの実現を期待致したく存じます。

- ・名古屋大学 大野欽司 先生
- ・東京大学 新藏礼子 先生
- ・物質・材料研究機構 岡本章玄 先生

さらに、本年度も領域の先生方が各賞ご受賞されました。おめでとうございます。紹介致します。

・慶應義塾大学 金井隆典先生：**日本免疫学会第7回（2020年度）ヒト免疫研究者賞**
受賞タイトル「腸内細菌による免疫・神経反射の臓器関係破綻によるヒト消化器免疫疾患の病態の解明」

・慶應義塾大学 長谷耕二先生（大阪大学 竹田先生ユニットの研究開発分担者）：
第23回（2020年度）日本免疫学会賞
受賞タイトル「粘膜免疫応答の制御機構の解明」

先生方の今後のさらなるご活躍を祈念致します。

Vol.5後の領域内研究開発代表者、分担研究者等の先生方のご昇進・ご異動につきましては、以下の通りです。

【昇進】

中島沙恵子 先生：京都大学大学院医学研究科 皮膚科 助教 → 講師

【異動・所属変更】

木村郁夫 先生：東京農工大学大学院農学研究院 教授 → 京都大学大学院生命科学研究科 生体システム学分野 教授 薬学部 神経機能制御学分野（兼任）及び 東京農工大学大学院農学研究院 特任教授

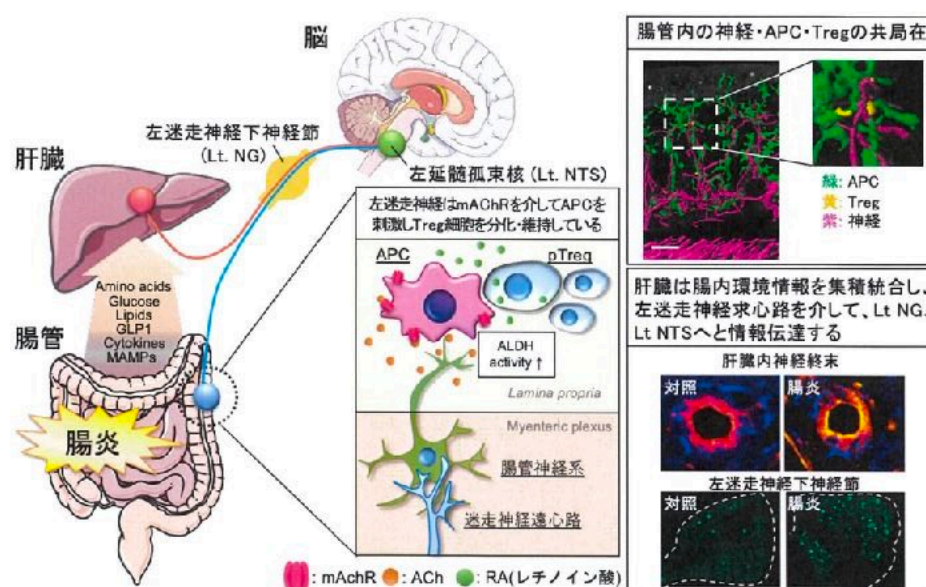
（アドバイザー）土肥多恵子 先生：国立国際医療研究センター研究所 客員研究員
→ 慶應義塾大学薬学部 客員教授

領域内研究者の受賞

腸内細菌による免疫・神経反射の臓器関係破綻によるヒト消化器免疫疾患の病態の解明

金井 隆典（慶應義塾大学医学部 内科学教室）

腸管は、制御性T細胞(Treg細胞)をはじめ、腸内細菌や食事などの外界からの刺激に対する宿主の過剰な免疫応答を抑制する機構が存在し、この腸管免疫制御機構の破綻により、炎症性腸疾患(IBD)が発症すると考えられます。これまで、IBDにうつ病や過敏性腸症候群などが合併することから、IBDの発症に自律神経系の関与は臨床的に想定されるものの、詳細なメカニズムは完全には理解されていませんでした。本研究により、腸管Treg細胞の分化・維持に極めて重要とされる抗原提示細胞(APC)が腸管粘膜固有層の神経の近傍に存在し、神経伝達物質受容体であるムスカリン型アセチルコリン受容体を介して神経刺激を受容し、腸管Treg細胞の分化・誘導することを明らかにしました。さらに、マウスの肝臓から脳幹への左迷走神経を遮断すると、腸管Treg量が著しく減少し、その結果、マウスモデルにおける腸炎の病態が憎悪することから、「腸→肝臓→脳→腸相関による迷走神経反射」が腸管Treg量を調整し、恒常性を維持していることが示されました。これらの知見が、今後、IBD、がん、消化管感染症などのさまざまな病気の病態機序の解明や新規治療法の開発に繋がるものとして期待されます。



【論文】

The liver-brain-gut neural arc maintains the T reg cell niche in the gut

Toshiaki Teratani, Yohei Mikami, Nobuhiro Nakamoto, Takahiro Suzuki, Yosuke Harada, Koji Okabayashi, Yuya Hagihara, Nobuhito Taniki, Keita Kohno, Shinsuke Shibata, Kentaro Miyamoto, Harumichi Ishigame, Po-Sung Chu, Tomohisa Sujino, Wataru Suda, Masahira Hattori, Minoru Matsui, Takaharu Okada, Hideyuki Okano, Masayuki Inoue, Toshihiko Yada, Yuko Kitagawa, Akihiko Yoshimura, Mamoru Tanida, Makoto Tsuda, Yusaku Iwasaki & Takanori Kanai

Nature.2020 Sep;585(7826):591-596. doi: 10.1038/s41586-020-2425-3.

論文プレスリリース紹介

・慶應義塾大学 金井隆典先生の本領域での研究に関する論文が、Nature電子版（6月11日）に掲載となりました。AMEDからも共同プレスリリースを行わせていただきました。

自律神経が紡ぐ新しい炎症抑制メカニズムの解明—迷走神経を介した感染症・がん・炎症性腸疾患の治療に新たな光—

https://www.amed.go.jp/news/release_20200612-03.html

・東京大学 小幡史明先生の本領域での研究に関する論文が、Cell Reports（7月22日）に掲載となりました。AMEDからも共同プレスリリースを行わせていただきました。

全身炎症を蔓延させる、腸内フローラの知られざる影響

https://www.amed.go.jp/news/release_20200722-01.html

・国立精神・神経医療研究センター 山村隆先生の本領域での研究に関する論文が、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; PNASオンライン版（8月25日）に掲載となりました。AMEDからも共同プレスリリースを行わせていただきました。

多発性硬化症（MS）の進行・増悪に関連する腸内細菌叢・腸内環境の変化を解明—全メタゲノム解析の結果から診断・治療の手がかりも提示—

https://www.amed.go.jp/news/release_20200825-02.html

・名古屋大学 大野欽司先生の本領域での研究に関する論文が、Movement Disorders電子版（6月18日）に掲載となりました。時間的な関係で、AMEDからは成果情報掲載を行わせていただきました。

パーキンソン病患者において世界中で共通して認められる腸内細菌叢の変化を明らかにした

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200714.html>

先生方のご活躍にお慶びを申し上げます。

「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2年度予定の会合等

○領域会議：令和3年1月29日(金)～30日(土、昼過ぎまで)

研究開発代表者の先生方には先日ご連絡致しましたが、令和2年度領域会議につきましては、コロナの影響の予想がつかないため、web開催とさせていただきます。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ご記載いただいている方のご参加が可能です。会議（先生方のご発表）はWebexを使用しますが、両日とも会議終了後、Remo Conferenceを使用して、web情報交換会を行う予定です。

○H29年度採択課題中間/事後評価会：

本年度から事後評価を「年度終了後に実施する」こととなりましたので、日程変更いたします。中間評価につきましても合わせて変更させていただきます。5月ごろ実施の予定です。対象の先生方には報告書の作成について、別途ご連絡を差し上げます。

○領域中間評価会：

領域運営に関して、笹川先生、大野先生が評価をお受けになります。こちらも日程変更し、4～5月ごろ実施予定です。

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、ここ数ヶ月以内に開催される予定だった主な関連学会・研究会について、2020年12月初旬時点での状況をリスト化しました。あくまで、12月初旬時点の情報であり、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15回日本ゲノム微生物学会 年会	2021年 3月4-6日	WEB開催	https://bunsei.phar.kyushu-u.ac.jp/sgmj2021/
日本農芸化学会2021年度大会	2021年 3月18-21 日	WEB開催	https://www.jsbba.or.jp/2021/
第94回日本細菌学会総会	2021年 3月23-25 日	WEB開催	https://www2.aeplan.co.jp/jsb2021/
The International Human Microbiome Consortium Conference 2021	2021年 6月27-29 日	2020年 開催から 1年延期	https://ihmc2021.com/
International Symposium on Microbial Ecology 18	2022年 8月 21-26 日	2020年 開催から さらに1 年延期	https://isme18.isme-microbes.org/

AMED-CREST/PRIME 微生物叢 News Letter Vol.6

発行：2020年12月10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
ゲノム進化研究室 森宙史

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

E-mail：hmori@nig.ac.jp