

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. 5

May 2020



Contents

研究開発総括挨拶	02
研究開発支援拠点について	04
領域内研究者の紹介	06
サイトビジット報告	10
領域内研究者の受賞・昇進・異動等について	12
領域会議、成果発表会及び関連集会のご案内	18
新種細菌の命名について	19
共催した研究会について	20
関連学会年会情報	21

ニュースレターvol.5の発刊にあたり

笹川千尋（千葉大学真菌医学研究センター）



新型コロナ禍により皆様の日常生活はもとより研究、教育、留学、学術集会等に多大な影響が及んでいます。又医療現場におられる方々は院内感染等により緊張の毎日を過ごされていることと推察します。

私が所属する千葉大学真菌医学研究センターでは、4月8日より5月18日まで、大学で定める対応措置「レベル1—4」の「レベル3」（自宅待機、実験中止等）を実施する一方、当センターのBSL-3施設をPCR検査の臨時検査所として、大学附属病院検査部の業務を支援しています。センターの教員も、附属病院に入院する患者のPCR検査の支援活動に参加します。又、東京医科歯科大学においても、基礎系研究室が大学の医療従事者に対するPCR検査を支援していると伺っています。以上は一例ですが、今回のような非常事態に対して、大学の限られた人的資源、諸設備を有効かつ迅速に活用できるシステムを日頃より整備しておくことは、感染症のみならず甚大な自然災害等においても重要なことではないかと実感しました。

さて本事業に話を戻しますが、領域会議を2月14日、15日阪大銀杏会館において開催しました。竹田潔先生には、会場と夜の交流会会場をご提供いただき、このお便りを借りて御礼申し上げます。1日半の口頭発表及びポスター発表はどれも質が高く、私も多くを学びました。1期生のAMED-CREST及びPRIMEの発表では完成度の高い研究が多く見受けられ、さらに2期・第3期生の中にはScience誌を始めとする一流国際誌に発表された成果もあり、今後の研究の発展に期待が膨らみました。今回の領域会議は、発表時間とコーヒブレークに十分余裕を持たせたプログラムにすることができました。その結果、異分野の研究者の間で活発な討論が行われ、コーヒブレークの合間にも共同研究を話し合う姿が随所で見られました。

本年のサイトビジットは現在のところ中断しています。3月23日はすでに新型コロナの感染拡大が始まっていましたが、東京都府中市にある東京農工大の木村郁夫先生（2期AMED-CREST）の研究室を訪問しました。会議室の窓とドアは開放され、全員マスクを着用し、間隔を十分とりながらScience誌に発表された研究成果の詳細と現在進行中の研究を伺いました。質疑応答の後は研究室を見学させて頂きました。

今年に入って論文発表とそれに伴うプレスリリースの情報を幾つか頂きました。詳しいことは割愛しますが、木村先生に加え、福田先生（京大医）の研究成果がGastroenterologyへ発表されました。時間があれば原著論文もぜひお読みください。

研究開発総括挨拶（前ページの続き）

理研の坂本先生は、自らが発見された新種の学名に「AMED」を冠した命名を、微生物の分類、命名の国際的権威であるInternational Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (IJSEM)に提案されました。IJSEMにより学名が正式に認定されれば、本事業の名が菌の学名として永遠に残ることになります。

今回のNews Letterでも紹介させていただきますが、昇進されたメンバーが複数おられます（松岡先生（阪大）、福田先生（京大）、舘野先生（産総研））。今後も引き続き移動・昇進・受賞等の情報は必ず事務局迄ご連絡ください。

最後になりますが、事務局の海老澤昌史氏が3月末をもってAMEDを退職されました。本事業の活動に多大なご尽力を賜りましたことに心より感謝致します。

5月中旬以降新型コロナ感染者数は減少傾向にありますが、過去のパンデミック感染症の歴史を鑑みる迄もなく、終息までにはまだ長い道のりが有り、引き続きの警戒が必要です。COVID-19に対する抗ウイルス薬の創出、最適治療法の確立、有効で安全なコロナワクチンの開発等により、世界に平穏な生活が一日も早く訪れることを祈るばかりです。

研究開発支援拠点について

ヒトマイクロバイオー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オー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 ヒトマイクロバイオー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 ヒトマイクロバイオーーム研究の実験・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・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 & 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、メイトデータなどを活用して、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。今後、さらに数多くの支援依頼をお待ちしています。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これまで21課題（同一支援依頼者の複数課題を含む）行なっています。また、マイクロバイオー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、経費については、必要な試薬代等の実費を原則支援依頼者の負担とさせていただいています。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。

研究開発支援拠点について

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。データ量の増大が加速する一方のヒトマイクロバイオームデータの整理に追われ公開が遅れていますが、「<http://hmgdb.jp>」から公開する予定です。このデータベースでは、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を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。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、現在論文作成中です。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提案する予定です。

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。今年度もどうぞよろしくお願い致します。

領域内研究者の紹介

笹部 潤平（慶應義塾大学 医学部薬理学）

研究室Webサイト

<https://sites.google.com/view/chiralbiology/home>



2018年度にPRIME第3期生に採択いただきました慶應義塾大学の笹部と申します。本研究領域に参画させていただくことで様々な刺激を受けながら研究を進められることになり、笹川先生、大野先生をはじめアドバイザーの先生方に深く御礼申し上げます。私は、微生物の代謝物としてアミノ酸の光学異性体（D-アミノ酸）に着目して、分子的な視点から宿主と微生物の関係性を明らかにしたいと考えております。

糖やアミノ酸など低分子から、タンパク質など高分子に至るまで、生命が利用する分子には立体構造のキラリティ（非対称性）があります。しかし、多くの場面ではいずれかの立体構造を選択的に利用して我々は生命活動を営んでいます。例えば、タンパク質の材料となるアミノ酸は全てL-型で、DNAの材料となるデオキシリボースは全てD-型から構成されています。このように選択的に分子の立体構造を用いることは、画一的な分子の機能や情報を生み出し、生命活動の恒常性維持に不可欠であると考えられています。我々哺乳類はL-アミノ酸を選択的に利用して生命現象を営んでいますが、例外的に真正細菌は多様なD-アミノ酸を合成することができ、細胞壁の構成成分やシグナル分子として利用しています。このことに焦点をあて、宿主-細菌の相互作用におけるD-アミノ酸の役割を明らかにすることが本研究の目的です。

私は内科医として臨床研修を修了した後、博士課程の在学中に、神経保護ペプチドの中のアミノ酸残基のキラリティが生理活性を著しく変化させることを知り、分子キラリティに興味を持つようになりました。当時は哺乳類の前脳領域のみで利用されているD-セリンに着目し、神経変性疾患との関連を研究していました。その後、真正細菌が広くD-アミノ酸を利用していることに興味を持ち、分野を変えて米国ハーバード大学免疫微生物学のWaldor研究室に留学しました。そこで、腸内細菌叢は宿主が産生できない様々なD-アミノ酸を合成していることを明らかにし、宿主によるD-アミノ酸調節が腸内細菌叢形成に影響を与えることを見出しました。2015年に帰国後、この細菌由来のD-アミノ酸が持つ哺乳類での生理機能を明らかにすべく、数名のポスドクと大学院生とともに自身の研究グループを立ち上げてまいりました。そうした中で、PRIMEとして採択いただくこととなりました。本研究課題では、特にアミノ酸のキラリティが与える宿主の免疫調節機能を扱っております。現在のところ、アミノ酸のキラリティが2つの経路で宿主の免疫応答を調節する結果が得られておりますが、まだ検討が不十分な点もあり、今後も本領域の先生方からご助言をいただきながら研究を進め、宿主と細菌の共生やその異常に伴う疾患の理解に少しでも役に立つ成果となるよう努力して参りたいと考えております。今後ともよろしくお願い申し上げます。

領域内研究者の紹介

舘野 浩章

(産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門・多細胞システム制御研究G)

個人Webサイト

<https://sites.google.com/view/hiroakitateno/home>



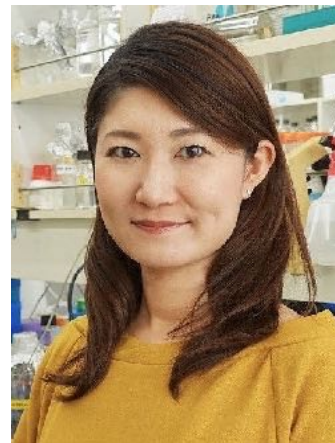
微生物叢領域PRIME第3期生の舘野浩章と申します。本年度より産総研で多細胞システム制御研究Gという新たなグループを充足しました。グライコームと他のオミクスを統合解析する独自技術を構築することで、新たな生命現象を明らかにすることをミッションとしています。本領域では微生物叢の糖鎖を解析する新たな技術の開発に挑戦します。既にこれまでの研究において、糞便中の微生物叢の糖鎖をバルクで解析する技術を構築しました。糖鎖解析にご興味を持って下さる方はお気軽にお声掛け頂けましたら幸いです。

細胞の最も外側は糖鎖で覆われており、微生物も例外ではありません。新型コロナウイルスを構成するスパイクタンパク質にも18個ものN型糖鎖付加部位があり、嵩高い糖鎖が抗原となるタンパク質骨格を塞ぐことで、ヒトの免疫系から巧みに逃れています。私はこれまで細胞表層グライコームを解析するための新たな技術の開発を進めてきました。まず開発したのは高密度レクチンマイクロアレイと呼ぶ技術です。スポッターと呼ばれる装置を用いて、約100種類のレクチンをスライドガラス上にスポットし、蛍光標識した組織や細胞の抽出液を反応させることで、それぞれの組織や細胞の糖鎖プロファイルを取得します。本技術を用いて各種のヒト体細胞からヒトiPS細胞を誘導すると、細胞表層糖鎖のプロファイルが大きく変化し、ヒトES細胞と類似のプロファイルになることを明らかにしました。また、レクチンマイクロアレイを用いて細菌や真菌のグライコームを解析する技術を開発しました。ヤクルト中央研究所と共同で乳酸菌ラクトバチルスカゼイの各種株の糖鎖プロファイルを解析すると、異なる株は異なるプロファイルを示すことがわかりました。一方、千葉大学真菌センターと共同で各種真菌を解析すると、異なる種類の真菌は異なるプロファイルを示すことがわかりました。しかしレクチンマイクロアレイを用いた方法ではいくつかの課題がありました。1) 解析に多くの細胞数が必要となり、単一細胞では解析できない。2) 純粋培養した微生物のみ解析可能、3) 事前に微生物を蛍光標識する必要がある、などです。そのため微生物叢を構成する個々の微生物のグライコームを一斉解析することはできませんでした。本研究で微生物叢グライコームを一斉解析する技術を開発できれば、微生物表層糖鎖の新たな機能や、宿主とのクロストークの分子メカニズムの解明につながります。実用面では目的の微生物を検出、分離、除去する技術の開発につながります。さらに、微生物叢グライコームと疾患の関係を明らかにすることで、新たなコンセプトに基づく診断や治療技術を開発できる可能性があります。将来的には環境中の微生物群集のグライコーム（メタグライコーム）解析への展開も期待できます。本技術開発はゼロからイチを生み出す夢のある研究です。皆様のご支援ご協力をお願いします。

領域内研究者の紹介

中司 寛子（慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室）

PRIME第3期生に採択していただきました、慶應義塾大学の中司寛子と申します。私は自己免疫疾患やアレルギーに興味を持ち、大学4年時の卒業研究からこれまで一貫して自己免疫疾患やアレルギーモデルマウスを用い、免疫を制御するT細胞の分化、機能に注目をして研究を行ってまいりました。学生時代に所属していた研究室は免疫学の教室ではなかったため、本格的に免疫の研究をすべく博士号取得後、米国国立衛生研究所（NIH）に留学



致しました。所属していたDr. Wanjun Chenの研究室では、TGF- β の機能を中心として免疫細胞の分化や免疫寛容のメカニズムを研究しており、私はTGF- β によって分化が制御されるヘルパーT細胞（Treg, Th17, Th9細胞）の分化制御メカニズムを研究しておりました。NIHでは素晴らしい研究環境のもと、良き同僚、友人に恵まれ、とても刺激的で充実した日々を送ることができ、ここでの留学経験が現在の研究にも非常に役立っていると実感しています。

2014年に帰国してから現在まで、慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室の吉村昭彦教授のもとでお世話になっております。吉村研では”エピジェネチーム”の一員として、T細胞におけるエピゲノム調節因子の機能解析をするところから研究を始め、DNA脱メチル化酵素であるTetがTregの安定性と機能に重要であることを見出しました。また、T細胞特異的にTet2、Tet3を両欠損するマウスはT細胞が異常増殖/活性化し、二次リンパ器官の肥大と全身性の自己免疫様疾患を呈して早期に死亡することがわかりました。さらに詳しく解析をしたところ、T細胞は老化T細胞様であり、抗生物質を投与するときれいに病態が抑制されることが示されました。この、T細胞老化と腸内細菌の関係を明らかにするためPRIMEに課題提案をしたところ、幸運にも採択していただきました。

ヒトをはじめとする哺乳類においては、加齢とともに免疫系、特にT細胞の機能が低下し、感染症や免疫疾患、がん発生の危険性が高まります。その原因のひとつとして、加齢による腸内細菌叢の変化が消化管のT細胞老化を促進することが考えられていますが、詳細なメカニズムは解明されていません。そこで本研究課題では、Tet欠損マウスをT細胞老化モデルとして用い、腸内細菌叢がT細胞の老化やがん化へ与える影響とそのメカニズムを解明することを目標としています。

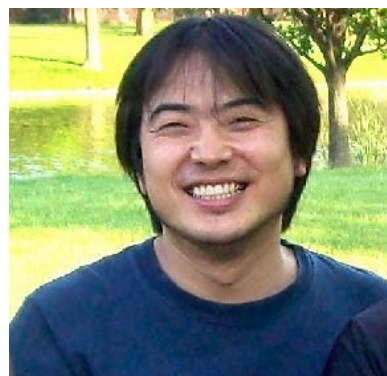
このような経緯で微生物叢に関する研究は全くの素人ですが、幸いにも本領域のメンバーに入れていただきましたので、領域内の諸先生方のお力を借りつつ研究を進めてまいりたいと思います。現在は”エピジェネチーム”は解散してしまい、技術員さんと2人で研究を行っておりますが、PRIMEのご支援のおかげで研究が進められていることに感謝申し上げますとともに、引き続きご指導ご鞭撻の程どうぞよろしくお願い致します。

領域内研究者の紹介

玉木秀幸（産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門）

研究室Webサイト

<https://unit.aist.go.jp/bpri/bpri-gene/>



PRIME第3期生に採択していただきました産総研の玉木秀幸です。ご審査いただきました先生方ならびに関係者の皆様に改めて心から御礼申し上げます。笹川先生、大野先生をはじめ、領域の皆様が醸成してきておられる「基礎を大事に、良い研究をしよう」という雰囲気に変な大きな感銘を受けますとともに、この領域に参画させていただいた責任の重さと大きな喜びを改めて実感しているところです。良い成果を出せるよう微力ではございますが最大限尽力したいと思っています。何卒よろしくお願い申し上げます。

この場をお借りして少し自己紹介をさせていただきます。私は島根県松江市（旧宍道町）出身でいわゆるシブヤカです。修士号を取得後、地元で県職員（行政職）をしていましたが、未知微生物に魅せられてしまい、どうしてもその研究を生業にしたいと強く思うようになり、大学院に入り直しました。その際に現在の所属先である産総研 生物資源情報基盤研究グループの門戸を叩き、なんとか学位を取得し、その後、ポスドク、任期付職員、研究員、主任研究員、イリノイ大学客員研究員等を経て、昨年4月からグループ長を拝命し、日々研究に取り組んでいます。専門は微生物生態学で、特に「未知の微生物を”培養”して新たな生命機能を探る」ことをライフワークとして研究に取り組んでいます。

ご存知のように、地球上には膨大かつ多様な微生物が生息しており、その多く(>99%)が未だ培養されたことのない未知の生物であることが明らかにされています。私たちのグループは、「なぜこれほど多くの微生物が培養できないのか？」という微生物学上最大の謎を解きたいという学術的探究心とともに、培養可能な僅か1%の微生物からさえも人類は極めて多くの恩恵を受けてきたという事実を鑑み、環境ゲノム情報解析技術を駆使するとともに、未知微生物（未知ウィルスを含む）の発掘・培養化ならびに新生物機能の解明と利活用に関する研究を展開してきました。実際に、これまで未知微生物の新しい可培養化技術を考案・開発するとともに、最高分類階級にあたる「門」のレベルで新規な細菌の発見と新門学名提案、糖尿病を誘起する未知腸内細菌の機能解明、石炭からメタンを生成する深部地下圏アーキアの発見等を行ってきました。これらの成果は、ゲノム情報のみでは解き明かすことの難しい未知微生物の深遠な機能を”培養”を通じて明らかにしてきたものになります。

腸内環境にも、未だ培養されていない未知の微生物ならびに培養の困難な難培養性の微生物が多々存在しています。腸内ウィルスに至っては、宿主である腸内細菌の多くが培養されていないために、そのほとんどが未知の領域です。本PRIME研究では、特に、糖尿病などの重大な疾患を引き起こしうる未知・未培養の腸内細菌を生きのまま獲得（培養）するとともに、その標的細菌に感染し死滅させる未知の腸内ウィルスを発掘し、その未知なる実態の解明と「腸内細菌-ウィルス-宿主」間における相互作用の解明を通じて、疾患の新たな治療法（ファージセラピー等）の開発に資することを目指しています。面接の際、笹川先生から、「メカニズムの解明という得意ではないことよりも、自身の強みの部分を活かして、未知の腸内細菌と腸内ウィルスのハンティングに集中するのはどうですか？」といったニュアンスのお言葉を頂戴し、本当に大きな励みになっております。この言葉を胸に、本領域でも一つでも多く良い成果を出してゆけるよう精進したいと思っております。何卒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担当者でサイトビジットを実施しています。冬から春にかけて、以下の研究開発代表者の先生方を訪問しました。

1月24日 中司先生、田之上先生、笹部先生（慶應義塾大）

3月23日 木村先生（東京農工大）

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の言葉がありました。

サイトビジットには、研究に参加されている若手研究者にもご出席いただき、意見交換も可能です。今後も実施していく予定ですので、ご協力をお願い申し上げます。

写真1: 木村先生（東京農工大）のサイトビジットより



サイトビジット報告

写真2: 中司先生（慶應義塾大）
のサイトビジットより



写真3: 笹部先生（慶應義塾大）
のサイトビジットより

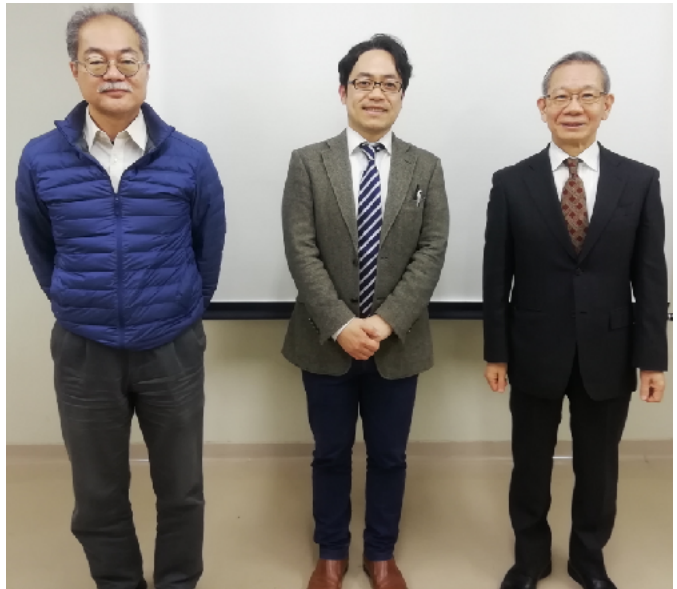


写真4: 田之上先生（慶應義塾大）のサイトビジットより



領域研究者の受賞・昇進・異動について

昨秋から今春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。

- ・国立精神・神経医療研究センター神経研究所 山村隆先生：
日本免疫学会第6回（2019年度）ヒト免疫研究者賞
- ・東京大学 新藏礼子先生：**日本免疫学会第6回（2019年度）女性免疫研究者賞**
- ・慶應義塾大学 田之上大先生：**日本免疫学会第14回（2019年度）研究奨励賞**
- ・千葉大学 後藤義幸先生：**日本細菌学会 2020年黒屋奨学賞**
- ・東京大学 小幡史明先生：**令和2年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞**

また、領域アドバイザーをお願いしております京都大学・椛島健治先生が、
第22回（2019年度）日本免疫学会賞を受賞されました。

Vol.4以後の領域内研究開発代表者、分担研究者先生方のご昇進・ご異動につきまして
は、以下の通りです。

【昇進】

福田晃久先生：京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 助教 → 講師

【昇進・異動】

松岡悠美先生：千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 講師 →
大阪大学世界最先端研究機構免疫学フロンティア研究センター 特任准教授

【昇進・所属名変更】

舘野浩章先生：産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 上級主任研究員 →
細胞分子工学研究部門 多細胞システム制御研究グループ 研究グループ長

領域内研究者の受賞

ヒト免疫学と腸内細菌

山村 隆（国立精神神経医療研究センター神経研究所）



昨年の12月に日本免疫学会から、第6回ヒト免疫研究賞を授与されました。このたび領域のNews Letterでご報告する機会をいただき光栄です。私は神経内科医、そして神経免疫学の研究者として中枢神経系の自己免疫疾患（主に多発性硬化症：MS）の研究に30年以上かかわって参りましたが、今回はヒト免疫病態の理解や新しい治療法の開発（Miyamoto et al. Nature 2001; Yamamura et al. New Engl J Med 2019）への貢献が全体として評価されたのではないかと感じています。

ヒト免疫系の中でも、私たちが研究してきた細胞は、NKT細胞、MAIT細胞、Th17細胞、intraepithelial lymphocyte (IEL) (Kadowaki et al. Nature Comm 2016) など、いずれも腸内細菌の影響を強く受ける細胞ばかりで、免疫学と腸内細菌叢研究は本当に切り離せなくなってきたように感じます。しかし20世紀の免疫学では、腸内細菌叢の重要性が語られることはあまりなかったと思います。私たちは腸内環境とMSの動物モデル病態の関係について2008年に報告し（Yokote et al. Am J Pathol 2008）、MS発症の機序解明には腸内細菌研究が欠かせないことを議論しましたが、服部正平先生にご理解をいただき、本格的な研究を実施できることが叶いました。その後の国際的な研究の展開を眺めると、私たちの見通しには誤りがなかったようです。

NKT細胞については、当初は腸内細菌との関連を認識していませんでした。NKT細胞のリガンドである α -galactosylceramide (α -GalCer) が海綿成分であることしかわかっていなかったからです。しかし、腸内細菌*Bacteroides fragilis*が、 α -GalCerを産生していることが明らかにされ、状況が変わってきました。私たちは α -GalCerの改変体であるOCHがMSの動物モデルの治療に有効であることを示し(Miyamoto et al. Nature 2001)、OCHを治療薬として確立するための臨床治験を進めていますが（現在はフェーズ2）、この治験は図らずも“腸内細菌由来薬物(Microbiota-derived medicine)”の開発ということになります。

日本では過去40年でMSの患者さんの数が急激に増えていますが、その理由としては食生活の欧米化などによる腸内細菌叢の変化が免疫制御システムの異常につながり、MS発症の閾値が下がったものではないかというのが私たちの作業仮説です。神経変性疾患や認知症も増えていますが、その増加の一部にも腸内環境の変化が関わっていると思います。AMED-CREST研究では、さまざまな神経疾患や自閉症などの発達障害を対象とする常在細菌叢研究を進めていますが、その成果は健康を維持するホメオスタシスの理解や次世代の治療薬の開発につながる可能性がきわめて高く、関係各位のご理解とご支援を宜しくお願い致します。

領域内研究者の受賞

**新蔵 礼子（東京大学 定量生命科学研究所 免疫・感染制御
研究分野）**

研究室Webサイト

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/shinkuralab/>



この度、2019年度日本免疫学会 女性免疫研究者賞をいただきましたことを、ここに謹んでご報告申し上げます。AMED-CRESTでご指導いただいております笹川千尋先生、大野博司先生、アドバイザーの先生方、そして共同研究者の先生方に深く御礼申し上げます。受賞研究はAMED-CRESTで実施させていただいております「腸管IgA抗体による腸内細菌制御機構の解明」です。私は大学院生時代から一貫して抗体遺伝子の遺伝子組換え、体細胞突然変異に関する研究に従事してきました。大学院では本席 佑教授のご指導の元、自然突然変異マウスである *aly/aly* マウスがクラススイッチおよび体細胞突然変異が障害されていることを見出し、さらに、その原因遺伝子がNF- κ B inducing kinase (NIK)であることを同定しました。

留学先のハーバード大学ではFrederick W. Alt教授のご指導の元、クラススイッチにおける免疫グロブリン遺伝子S領域の重要性を初めて明らかにしました。帰国後、再び京都大学医学研究科の本席教授の研究室スタッフとしてAID分子が持つ、クラススイッチと体細胞突然変異という2つの機能を分離できるAID変異体の同定に成功しました。このAID変異体のノックインマウスの研究から、体細胞突然変異を経て産生される高親和性IgA抗体が病原菌防御のみならず常在腸内細菌叢制御にも必要であることを示しました。つまり、抗体の量だけではなく抗体の質である体細胞突然変異の重要性を明らかにしました。

独立後は、高親和性IgA抗体が認識する細菌分子およびそのエピトープを同定する研究を継続しております。免疫学の教科書には、「免疫は自己と非自己を識別する」とあります。さらに私たちの研究を含むいくつかの研究グループの報告から、IgA抗体は「非自己である細菌を、自己を利するものと排除すべきものとに厳密に識別している」ことがわかってきました。何を基準に細菌の善悪を見分けているのか、我々の免疫系が進化の過程で確立した法則があるのではないかと考えています。モノクローナルIgA抗体が認識する標的分子を一つずつ明らかにすることで免疫系による敵味方の識別方法を知りたいと思っています。また、わかっているようでわかっていない事実として、抗体が細菌のような大きな生物に対してどのように働くかということもこのAMED-CRESTで明らかにしたいと考えています。これらの問いに対する答えを得ることは想像以上に難しく困難ではありますが、地道に一步一步前進するしかない、と思います。

これら一連の研究結果は、抗体と細菌の相互作用解明という基礎生物学的に重要な進歩であることに留まらず、新たな抗体医薬開発への貢献が期待されると自負しており、道半ばでの今回の受賞はそのための「エール」であると受け止めております。今後とも厳しいご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

領域内研究者の受賞

田之上 大（慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室）



この度、第14回日本免疫学会研究奨励賞を受賞致しましたことを謹んでご報告申し上げます。PRIMEでご指導頂いております笹川千尋先生、大野博司先生、アドバイザーの先生方、サポートして頂きました全ての方に深く御礼申し上げます。また、本賞にご推薦頂きました本田賢也先生に心より感謝申し上げます。

受賞対象となった宿主免疫系に影響を与える腸内常在細菌に関する研究は、大学院生時代から携わってきた研究であります。当時、腸内細菌が宿主免疫系に影響することが明らかになりつつありましたが、実際にどの細菌種がどの免疫細胞に作用するのか、はっきりとした事例が報告されていませんでした。その中、本田賢也先生、新幸二先生が中心となって T_H17 細胞誘導性のセグメント細菌や T_{REG} 細胞誘導性のクロストリジアに属する細菌を同定されました。私自身は大学院生時代にその仕事に参画させて頂けたことがきっかけで、今日でも腸内細菌に興味を持ち研究を行っております。

その一つとしてCD8T細胞に着目した研究を進めています。常在菌が棲みつくSPFマウスの腸管では、Interferon-gamma ($IFN\gamma$) を産生するCD8T細胞が多く局在するのに対し、無菌マウスではその細胞数が著しく少なく、SPFマウスの腸内細菌叢を無菌マウスに定着させると $IFN\gamma$ 産生CD8T細胞が再現されることから腸内常在菌がその誘導に関与することが分かりました。そこでヒトの腸管にも同様の細菌が存在するかを無菌マウスに健康者由来細菌叢を定着させて解析したところ、特定の便サンプルで $IFN\gamma$ 産生CD8T細胞が誘導されたことから誘導細菌の存在が示唆されました。そのマウスの腸管内容物から、活性のある細菌叢を絞り込み、嫌気培養による菌株単離とノトバイオームマウスでの解析を繰り返した結果、最終的に $IFN\gamma$ 産生CD8T細胞を強く誘導する11菌株を単離・同定しました。

この11菌株を無菌マウスに経口投与すると消化管以外の組織においても $IFN\gamma$ 産生CD8T細胞が誘導されるため、systemicな影響が考えられました。そこで抗がん免疫応答に対する影響を調べたところ、11菌株の経口投与によりマウス皮下腫瘍モデルにおける免疫チェックポイント阻害療法の治療効果が増強され、CD8T細胞依存的に腫瘍萎縮効果が発現されることがわかりました。

現在は本研究を更に発展させるべく、その作用機序について本領域のサポートを頂きながら取り組んでいる次第でございます。残り少ない期間ではありますがさらに成果が出せるように努める所存であります。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、何卒どうかよろしくお願い申し上げます。

領域内研究者の受賞

後藤 義幸 (千葉大学 真菌医学研究センター)

このたび、私は日本細菌学会の若手研究者奨励賞であります黒屋奨学賞を受賞いたしましたので、ここに謹んでご報告申し上げます。AMED PRIMEでご指導いただいております笹川千尋先生や大野博司先生、アドバイザーおよび領域班の先生方に深く感謝申し上げます。本受賞の対象となる研究題目は「腸内細菌による免疫細胞を介した病原体感染防御機構の解明」であり、特に腸内細菌による病原微生物の腸管定着阻害(“colonization resistance”)効果について進めてきた研究の成果になります。



以下に、研究成果の一端をご紹介します。腸内細菌の一種であるセグメント細菌(segmented filamentous bacteria, SFB)は、病原性大腸菌である*Citrobacter rodentium*感染に対して防御反応を司る腸管Tヘルパー17細胞(Th17)の分化を誘導します。私はSFBによるTh17の誘導機構について、樹状細胞による主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex; MHC) II分子を介したSFB由来抗原のT細胞への提示が必要であることや、Th17はSFB由来抗原を選択的に認識することを見出しました。以上の結果は、SFBは樹状細胞による抗原提示を介してTh17を誘導し、病原性細菌感染に対する防御基盤の形成に寄与していることを示しています。

次に、私は宿主と腸内細菌との共生関係の形成に寄与する腸管上皮細胞の糖鎖の一種である α 1,2-フコースの発現(フコシル化)誘導機構に着目しました。その結果、SFBが自然免疫細胞である3型自然リンパ球にIL-22の産生を誘導し、上皮細胞のフコシル化を誘導することや、上皮細胞が発現する α 1,2-フコースは病原性細菌である*Salmonella typhimurium*の感染防御効果を示すことを見出しました。これらの結果は、腸内細菌が、腸管免疫細胞および上皮細胞の糖鎖を介して、病原性細菌感染に対する防御基盤と腸内細菌との共生基盤を創出していることを示しています。

また、私は腸内微生物間における相互作用に着目して研究を進め、腸内細菌が病原性真菌である*Candida albicans*の腸管定着を阻害することを見出しました。本研究成果は、腸管における微生物の定着機構および微生物間の相互作用の一端を明らかとし、真菌感染症に対する腸内細菌を用いた新たな治療法の可能性を示唆しています。

本受賞対象となりました研究成果は、笹川先生、坂本先生、松木先生、國澤先生、倉島先生をはじめ多くの領域班の先生方との共同研究と、上皮細胞の糖鎖を介した腸内細菌・真菌叢の制御に関するAMED PRIMEで推進してきた研究成果が含まれております。受賞の喜びもさることながら、素晴らしい先生方と共同研究を行う機会を得ることができたご縁は何よりも重要な財産であり、今後もこのご縁を大切に研究に邁進していきたいと考えております。

小幡 史明 (東京大学 大学院薬学系研究科)

この度、令和2年度文部科学大臣表彰・若手科学者賞を拝受致しました。大変な名誉を頂き、身に余る光栄です。受賞理由となります「食餌環境による寿命決定機構の研究」のうち半分は、本微生物叢領域において研究を開始するきっかけとなった、ショウジョウバエ腸内細菌の研究です。僥越ながら、この場をお借りしその経緯をご報告させて頂ければと存じます。



私は、現所属先である東京大学大学院薬学系研究科において三浦博士教授の元で、細胞死変異体のメタボローム解析により2012年に学位を取得しました。私自身はもちろん、三浦教授も「メタボロームとは一体なんぞや」という感じで始まったのが、2009年でした。そこから、同変異体ではネクローシスが起こり、その下流でメチオニン代謝が動くことを見つけました(Obata et al., Cell Reports, 2014)。この論文を暗中模索、いや文字通り暗黒の中で顕微鏡を覗いているときに、メチオニン代謝が転写因子FoxOの下流にいることを見つけました。FoxOで制御される遺伝子なら、寿命に関わるのではと妄想を膨らませたのが、本受賞の理由となった研究です。

インスリン/IGF-1様シグナル伝達を抑制した時に、個体寿命が延長する事が知られていますが、FoxOはその下流で活性化する寿命制御転写因子です。FoxOによるメチオニン代謝制御が寿命に重要ではないかと考え調べてみると、GnmtがS-アデノシルメチオニン(SAM)を分解する事で寿命が延長する事が分かりました(Obata and Miura, Nat Commun, 2015)。メチオニンはそのままタンパク質合成に必要なアミノ酸ですが、実はSAMの原料としての機能が大きかったのです。食餌制限における寿命延長にもSAMが重要である事も分かり、その一般性が示唆されました。また、老化にともなって腸組織が老化し、腸幹細胞が過増殖を起こすのですが、これもメチオニンを制限したり、SAMを低下させたりする事で抑制する事も見出しました(Obata et al., Dev Cell, 2018)。

その後、2015年に英国・フランススクリック研究所のAlex Gouldラボに留学しました。偶然、幼虫に酸化剤を食べさせると寿命が延長する事を見つけ、来る日も来る日も酸化剤を食べた個体とそうでない個体を見比べておりました。ある日、どうも飼育するバイアルの色や匂いが変だなということに気づき、直感的に細菌叢の変化を疑いました。当時、私もAlexも「メタゲノミクスとはなんぞや」という感じでしたが、まず16Sアンプリコンを讀んでみると、綺麗に細菌叢のうち一つだけが消えている事が明らかとなりました。そこから1年ほどで、この細菌の存在が寿命に決定的である事が分かり、論文化することが出来ました(Obata et al., Nat Commun, 2018)。

白状すると、私はこれまで腸内細菌叢研究を、どこか違う世界で流行する一つのブームみたいな目で眺めておりました。しかし実際に自分の手でやってみると、生物にとって強烈なインパクトがある事、にも関わらずその機構はほとんど不明である事が分かり、どっぷりはまってしまいました。本領域に採択して頂き、当該分野のご高名な先生方とディスカッション出来る喜びを噛み締めております。最後になりますが、ショウジョウバエ腸内細菌・自然免疫の大先輩であり、様々にアドバイス頂いております、PRIME同期の金沢大学倉石先生、堀先生に感謝の意を表します。また、共同研究で細菌ゲノムの解析についてお世話になっております、遺伝研の森先生、村上先生に深謝致します。今後ともご指導ご鞭撻の程、どうぞよろしくお願い申し上げます。

「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

- 11月24日(火) H29年度採択AMED-CREST研究開発課題 中間評価会
- 11月25日(水) H29年度採択PRIME研究開発課題 事後評価会
- 令和3年2月26日(金) (予定) 領域中間評価会 (笹川先生、大野先生が評価を受けます)

○令和3年1月29日(金)～30日(土、午前)

令和2年度領域会議 (フクラシア東京ステーション；朝日生命大手町ビル；東京駅日本橋口、東京メトロ大手町駅にて)

詳細はあらためてご連絡・相談申し上げます。

着任の挨拶

微生物叢領域の皆さま、はじめまして。

4月1日付で着任いたしました、大仁 将揮 (だいに まさき) と申します。

この度、武田薬品工業株式会社から出向して参りました。出向元ではメディシナルケミストとして、中枢神経系疾患や自己免疫疾患、炎症疾患等の創薬研究に従事してまいりました。

本領域を支援させていただくにあたり、「微生物叢」という旗印の下、様々なバックグラウンドをお持ちの先生方が参集し、ご研究しておられることを知り、「微生物叢」という領域の幅広さに圧倒されております。

今後、本領域の発展に微力ながら貢献できるよう精励して参りますので、お気づきのことがございましたら、何卒ご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

プレスリリース等について

論文プレスリリース

東京農工大 木村郁夫先生の領域での研究に関する論文が、Science (2月28日号) に掲載となりました。木村先生のご活躍にお慶びを申し上げます。

これに伴い、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。

https://www.amed.go.jp/news/release_20200228.html

書籍出版

PRIME1期の大阪大学 岡田随象先生の著書「ゼロから実践する 遺伝統計学セミナー～疾患とゲノムを結びつける～」が3月に出版されましたのでご紹介いたします。遺伝統計学のトピック、手法の理解、プロット作成実習など、先生のご専門が詰まった書籍とのことです。

羊土社「ゼロから実践する 遺伝統計学セミナー ～疾患とゲノムを結びつける～」

岡田随象／著 2020年03月10日発行 B5判 247ページ

AMEDの名を冠した学名*Amedibacterium intestinale*および*Amedibacillus dolichus*

坂本 光央 (理化学研究所バイオリソース研究センター

微生物材料開発室)

本領域のAMED-PRIMEの第一期生に採択されてから早いもので3年半の研究期間が終了しました。研究期間中、数多くの菌株をヒト腸内から分離することができました。分離株の多くは既知種ではありましたが、新種も見つかりました ([News letter vol. 2](#)をご参照ください)。

微生物を取り扱う研究者の中で、微生物の学名に特別の関心をもつ研究者は比較的少ないと思います。大腸菌は、*Escherichia coli*という正式な学名をもちますが、属名の*Escherichia*はこの微生物をヒトの糞便から初めて分離、発見したドイツ人の内科医、Theodore Escherichの名にちなんだものです。また、志賀毒素を産生することで有名な赤痢菌 (*Shigella*属) の属名も、この微生物を発見した日本を代表する細菌学者である志賀 潔の名に由来します。この様に、細菌学、または少なくとも自然科学と関係が深い人の名を記念して命名 (献名といいます) された微生物の学名は比較的多いのですが、多くの場合、学名はその微生物がもつ特徴を表しています。例えば、乳酸菌の中で代表的な*Lactobacillus*属の属名は2つのラテン語から作られた複合語で、意味は乳の小棒 (*lac*, *lactis*, 乳; *bacillus*, 小さな棒) です。まさに、乳酸を生成し、細胞形態が桿菌 (細長い棒状の細菌) であるこれら微生物の特徴をよくとらえた学名だと思います。

自らが単離し、学名をつけた新種が多くの研究者に利用される時の喜びは計り知れないものがあります。さて、今回ヒト腸内から分離した菌株に対して分類学的研究を行い、それら菌株を「AMED」の名が付いた学名*Amedibacterium intestinale*として新種発表いたしました ([Ikeyama et al., 2020, IJSEM, 70, in press](#))。またその際に系統学的に近縁な既知種*Eubacterium dolichum*を再分類し、新属新組合せ*Amedibacillus dolichus*として併せて発表いたしました。詳細につきましては、前述の論文をご参照ください。
末筆ながら本プロジェクトでお世話になった皆様に厚く御礼を申し上げます。



共催した研究会について

The 8th Global Network Forum on Infection and Immunity: Microbiome 開催のご報告

千葉大学真菌医学研究センター 後藤 義幸

令和2年1月10日、11日に、千葉大学医学部附属病院において第8回感染症・免疫グローバルネットワークフォーラムが開催されました。本フォーラムは、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」との共催で、総括である笹川千尋先生、副総括である大野博司先生、アドバイザーである松木隆広先生、PRIME研究者の後藤義幸がオーガナイザーを務めました。

本フォーラムでは「共生微生物と宿主の相互作用」をテーマとして、10日にポスターセッション、11日に国際フォーラムを開催しました。ポスターセッションには国内外から合計37題のポスターが集まり、活発な議論が交わされました。また、11日に開催された国際フォーラムでは、国外からドイツシャリテ大学のAndreas Diefenbach博士、米国カリフォルニア工科大学ロサンゼルス校のElaine Y. Hsiao博士、ワシントン大学のJakob von Moltke博士、イエール大学のNoah Palm博士をお招きしました。さらに、国内からは本郷裕一先生（東京工業大学）と本事業に参画される大野博司先生（理化学研究所）、松木隆広先生（ヤクルト中央研究所）、佐々木伸雄先生（慶應義塾大学）にご講演いただき、腸内微生物叢の形成機序から腸内微生物による宿主の病態形成機構まで、また研究の対象となる宿主は昆虫からヒトに至るまで幅広い分野で最先端の研究成果をご発表いただきました。さらに、腸管局所における宿主と細菌の相互作用のみならず、腸内細菌が脳神経など宿主の全身系組織に与える影響、メカニズムについてもご紹介いただき、大変内容の濃いフォーラムとなりました。

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5月26日時点での状況をリスト化しました。あくまで、5月26日時点の情報であり、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24回腸内細菌学会学術集会		誌上開催	https://bifidus-fund.jp/meeting/index.shtml
第49回内藤コンファレンス 「マイクロバイオームの健康・医療への応用」	未定	延期	https://confit.atlas.jp/guide/event/naito49/top
第93回日本生化学会大会	2020年 9月14-16 日	WEB開催	https://www2.aeplan.co.jp/jbs2020/
第43回日本分子生物学会年会	2020年 12月2-4日	対応策を 協議中	https://www2.aeplan.co.jp/mbsj2020/japanese/welcome/index.html
Cold Spring Harbor meeting: Microbiome	2020年10 月20-24日	WEB開催	https://meetings.cshl.edu/meetings.aspx?meet=BIOME&year=20
The International Human Microbiome Consortium Conference 2020	2021年 6月27-29 日	1年延期	https://ihmc2021.com/
International Symposium on Microbial Ecology 18	2021年 8月	1年延期	https://isme18.isme-microbes.org/

AMED-CREST/PRIME 微生物叢 News Letter Vol.5

発行：2020年5月27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