

## 【特別推進研究】

### 生物系



## 研究課題名 常在細菌叢の動作原理理解に基づく微生物製剤の開発

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

ほんだ けんや

本田 賢也

研究課題番号： 20H05627 研究者番号：60334231

キーワード： 常在細菌、ワクチン、大腸がん、抗生物質耐性菌、代謝疾患

### 【研究の背景・目的】

マイクロバイオーームは基礎臨床双方に極めて重要な研究対象である。細菌培養によらない次世代シーケンス解析が盛んに行われているが、その結果は関連する細菌種を同定するに過ぎない。我々は、こうした「相関関係」解析から一線を画し、細菌培養とノトバイオート技術を組み合わせ、より詳細な「因果関係」の理解を進め、エフェクターとなる菌株コンソーシアムを分離選択する方法を構築してきた。本研究課題ではこれまでの手法を応用し、**1. 免疫疾患・ワクチン**、**2. 多剤耐性菌感染**、**3. 代謝疾患**、**4. がん**、**5. 健康長寿**、に焦点をあてて、細菌叢のなかでどの細菌メンバーが、どのような宿主細胞集団に影響を与えるのかを明らかにする。更に細胞分子メカニズムにまで踏み込むため、本研究では**6. マイクロバイオーーム基盤技術の開発**も進める。特に、難培養菌培養技術を進化させるとともに、常在菌の遺伝子変異株作成のためのツールの開発をすすめる。それによって細菌遺伝子代謝産物をリンクさせ、細菌の動作原理を明らかにする。長期的にはマイクロバイオーームの制御、或いは宿主に作用する機能性分子に着目した予防・治療技術を開発する。

### 【研究の方法】



図1 エフェクター菌株コンソーシアム分離同定

**1. ワクチン**：SARS-CoV2 に対する抗体応答・ワクチンレスポンスを増強できる腸内細菌株の同定を目指す。そのため、SARS-CoV2 感染回復者の便と血清を収集する。効果的な特異的抗体応答を示した回復者の便を無菌マウスに投与し、不活化 SARS-CoV2 (すなわちワクチン) を接種し、抗体応答を確認する。抗体応答を増強する細菌株を単離・選択する。

**2. 多剤耐性菌感染**：健康者の便サンプルから、多剤

耐性菌クレブシエラ菌に対して腸管定着防御に働く 37 菌株を同定したので、そこから、有効な最小菌株サブセットを得る。

**3. 代謝疾患**：食事への介入が、腸内細菌依存的に、白色脂肪組織において Beige 細胞を強力に誘導することを見出した。この現象に関わる腸内細菌種を同定し、そのメカニズムを明らかにする。

**4. がん**：大腸がん切除組織の上皮層から 40 菌株分離した。これらの細菌株が、大腸がん発症に影響を与えるのかを、無菌 APC/K-ras マウスに投与して検討する。

**5. 健康長寿**：百寿者の便には、特殊な二次胆汁酸を代謝合成する細菌種が多く存在する事がわかった。そこで、その責任細菌種を同定する。さらにその胆汁酸の、宿主恒常性維持における機能を解析する。

**6. マイクロバイオーーム基盤技術の開発**：常在菌の遺伝子変異株作成のためのツールを開発する。宿主の制限酵素に切断されないようなプラスミド配列や、CRISPR-Cas システムを用いる。また、難培養菌単離プロジェクトを促進する。

### 【期待される成果と意義】

微生物叢は多種多様であるが、宿主との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。ある表現型を指標として、その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んだ上で培養するというアプローチが、微生物叢理解を進める上で非常に有効である。本研究では、細菌-宿主間の関係性における詳細な分子細胞メカニズムの理解を進め、細菌コンソーシアムに由来する責任生理活性物質の同定を進める。マイクロバイオータ構成メンバーの動作原理の分子的基盤を明らかにできれば、ヒューマンバイオロジーを人為的に操作することを可能にし、疾患の予防・治療において強力な方法を得ることに繋がる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tanoue T, Nature. 565(7741): 600-605. (2019)
- ・ Atarashi K, Science. 358:359-365 (2017)
- ・ Honda K, Nature. 535:75-84 (2016)
- ・ Atarashi K, Cell. 163(2):367-80 (2015).

### 【研究期間と研究経費】

令和2年度-7年度 492,900 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.microbiolimmunol.med.keio.ac.jp/home.html>