

# 医療イノベーションに向けた 腸管微生物叢研究の展開

## —微生物叢移植とその発展型を巡る研究開発と実用化の動向—

本間 央之

### 概要

欧米を中心に実施された2000年代後半のヒト常在菌叢のゲノム解析プロジェクトも相俟って、「実質的な臓器」とも呼ばれる腸管微生物叢（腸内フローラ）に関する研究が急速に進展し、免疫系・代謝系・神経系等の各種疾患における重要な役割が示されてきている。我が国からも、特筆すべき研究成果が生まれており、これら内外の研究から、細菌移植を始めとした方法による腸管微生物叢の調節が、健康長寿に有用であることが示唆されている。

一方、従来効果的な治療法がなかった再発性クロストリジウム感染症に対し、ランダム化比較試験で著しい効果を示すことが2013年に報告されたことから、糞便微生物叢移植が脚光を浴びている。従来の枠組みに収まりがたいこの治療法に関して、患者や研究者のアクセスを左右する、米国での規制上の取扱いを巡る議論もまた注目されている。

この治療法を突破口として、微生物を利用した、より有効性、安全性、簡便性、経済性の高い次世代型医療（予防・診断・治療）の幅広い展開に向け、我が国に特徴的な微生物叢も考慮した研究とその成果の実用化・産業化の推進が望まれる。

**キーワード：**医療，微生物叢，マイクロバイオーム，メタゲノム，感染症，規制

**付属解説：**薬剤耐性菌の世界的脅威

## 1 はじめに

人体には、ヒト細胞（約60兆個）の10倍もの数の常在菌が生息しており、その大部分を成す腸内細菌（～1,000種類）に、他の腸管微生物（ファージを含むウイルス、古細菌、真菌、寄生虫）も加えた生態系である腸管微生物叢（gut microbiota<sup>注1</sup>）は、全身の恒常性維持に大きな影響を与えるため、「実質的な臓器（virtual organ）」とも呼ばれてきた。腸

管微生物叢は、炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: IBD）、喘息、肥満、がん、自閉症等、様々な疾患との関連が指摘されてきており、近年その解明が顕著に進んでいる。世界経済フォーラムが2014年の『新興技術トップ10』のひとつに「ヒトマイクロバイオーム治療薬」を挙げたように、微生物叢研究は我が国の『健康・医療戦略』の観点からも注目される。本稿では、難治性感染症治療のブレークスルーとなった「糞便微生物叢移植（fecal microbiota transplant: FMT<sup>注2</sup>）」をめぐる話題とともに、微

注1 マイクロバイオーム解析の興隆とともに、「flora」に代わって、「microbiota」という用語が支配的となった。

注2 別名、fecal microbiota transplantation、fecal transplant、fecal bacteriotherapy、stool transplant等。移植方法は、上部消化管内視鏡、経鼻空腸チューブ、大腸内視鏡、浣腸等。

生物、特に細菌を利用した医療の今後の方向性について述べる。

## 2 腸管微生物叢解析の進展

### 2-1 メタゲノム解析と研究の興隆

次世代シーケンサと生命情報解析技術（バイオインフォマティクス）が急速に進歩する流れの中、2000年代後半、混在する多様な常在菌群のゲノム全体を丸ごと配列解析するメタゲノム解析が大規模に行われた<sup>1)</sup>。単離培養からの解析では、培養不能な細菌種が解析できないが、メタゲノム解析により、微生物叢全体（マイクロバイーム）を解析できるようになった。現在ではさらに、単一細胞解析と組み合わせられることもある。

先駆的な研究として、ヒトとマウスで肥満とマイクロバイームの関連を示し、腸管微生物叢の移植により肥満が伝達可能であることをマウスで示した、2000年代半ばの研究<sup>2)</sup>等があった。

我が国からは2007年、世界に先駆けてメタゲノミクスの研究成果が発表された<sup>3,4)</sup>。国家プロジェクトとして予算措置等は行われなかったが、東京大学・服部らから成る日本ヒト常在細菌叢メタゲノムコンソーシアムによる、従来型シーケンサを用いた、日本人13名の腸内細菌叢メタゲノム解析は、発表時点で世界最大の配列データ量を公的DNAデータバンクにリリースした。

その後2008年には、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health:NIH）により Human Microbiome Project（HMP）、欧州では中国 BGI も参加した Metagenomics of the Human Intestinal Tract（MetaHIT）といったプロジェクトが立ち上がり、マイクロバイーム解析に大規模投資が行わ

れた（図表1）。MetaHITの2010年の報告では、124名の健常者、肥満者、IBD患者の糞便の解析結果が示された<sup>5)</sup>。HMPの2012年の報告では、健康な242名からの4,788検体の解析結果が示された（口腔・咽頭9箇所、皮膚4箇所、鼻孔、下部消化管（糞便）、膣3箇所<sup>6)</sup>）。

これらの研究投資の結果、さまざまな領域の研究者が、腸管微生物叢研究領域に流れ込んだ。2002年から2012年にかけて、微生物叢関連の学術文献数は年間265から2,683へ、公表特許および特許出願数は年間169から909へ増加した<sup>1)</sup>。

### 2-2 腸管微生物叢と疾患・恒常性

#### 2-2-1 研究の概観

腸管微生物叢の失調（dysbiosis）は、多くの疾患と関連することが明らかとなった<sup>7)</sup>（図表2）。そのため、糞便メタゲノム解析を、肝生検のような侵襲的な方法に代わる診断法として開発する企業も出現している<sup>1)</sup>。相関だけでなく、微生物を原因とした代謝物質を介した因果関係も、動物実験により明らかにされつつある。ヒトの遺伝子変異・多型により、腸管微生物叢が変わり、代謝物質を介して疾患に寄与する可能性も示唆されている（例：IBDのひとつであるクローン病<sup>8)</sup>）。微生物叢と疾患・恒常性の関係について、ヒトと動物モデルを比較しながら、さまざまな階層間のつながりが解明されつつある（図表3）。

マウスでの研究結果を受けた疫学研究として、2013年4月のNew England Journal of Medicine（NEJM）誌では、待機的冠動脈造影を受けた4,007名を3年間追跡調査した結果、腸内細菌の脂質代謝産物TMAOの血漿中の値が、伝統的リスク因子（喫煙、血圧、LDLコレステロール、糖尿病等）とは独立して心血管イベントのリスクを予測する因子であることが示された<sup>9)</sup>。

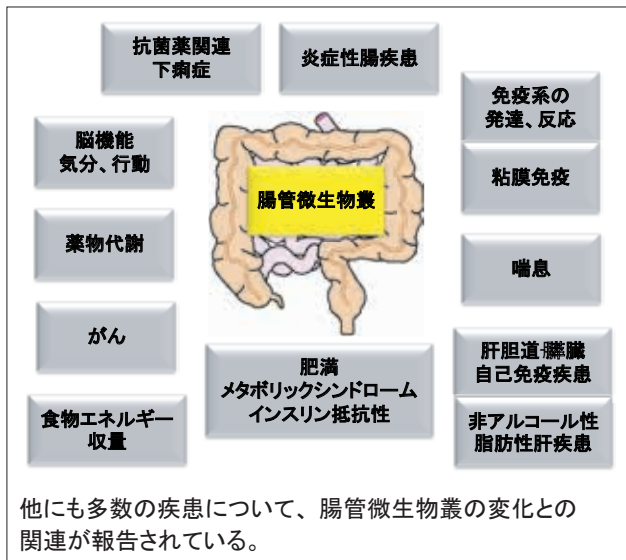
図表1 マイクロバイーム研究への資金拠出

資金源	資金量(百万ドル)
NIH	170
MetaHIT(EU)	28.6
カナダマイクロバイームイニシアチブ	13.3
他の国際ヒトマイクロバイームコンソーシアムメンバー(オーストラリア、日本、他)	38.1
民間(ベンチャーキャピタル、エンジェル等)	19
民間基金	20.5
合計	289

2008年以降の約5年間

出典：参考文献1を基に科学技術動向研究センターにて作成

図表2 腸管微生物叢とヒトの疾患・恒常性

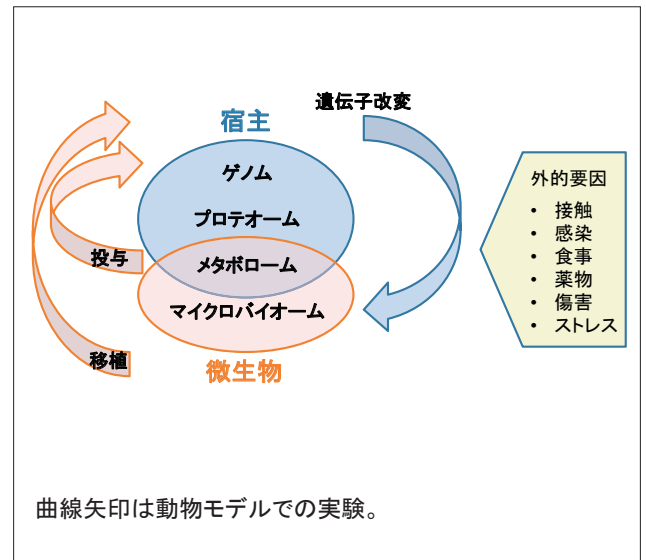


腸管微生物叢は、精神・脳機能にまで影響を及ぼすことが示唆されていきている<sup>10)</sup>。2013年12月のCell誌では、自閉症スペクトラム障害のモデル動物において、マイクロバイオームの変化がもたらすメタボロームの変化が、行動に影響を与えていることが報告されている<sup>11)</sup>。

### 2-2-2 日本での研究

我が国からも、動物モデルでの免疫系との関連を中心に、関連領域の特筆すべき研究成果が生まれてきている。理化学研究所(理研)／慶應義塾大学・本田らは、免疫反応の抑制に重要な役割を果たしている制御性T細胞(Treg細胞)を大腸で誘導するヒト腸内細菌の同定に成功した<sup>12)</sup>。健康者の糞便から、無菌マウスでのTreg細胞誘導能を指標に分離・選択した17種類のクロストリジウム属細菌の混合物が、マウスの腸炎を抑制することを2013年8月のNature誌で報告した。さらに、理研・大野らは2013年12月のNature誌に、腸内細菌由来の酪酸が、大腸のTreg細胞を誘導することを示した。本田らは、Treg細胞とは逆に感染防御やIBDの炎症惹起に重要な役割を果たしているTh17細胞が、腸内細菌由来ATPや特定の腸内細菌で誘導されることも示唆している<sup>13,14)</sup>。また、理研・Fagarasanらは、腸管における獲得免疫系、抗体産生機構の変調が、腸管微生物叢の変化をもたらし、全身免疫系に大きく影響することを示した<sup>15)</sup>。また、筑波大学・渋谷らは2014年1月、抗生薬の服用によって増殖した腸内の真菌が、喘息を悪化させるメカニズムを示した<sup>16)</sup>。免疫関連以外にも、肥満により増加する腸内細菌の代謝産物であるデオキシコール酸が、細胞老化関連分泌現象を介し肝臓がん発症を促進するという、がん研究会・原らの研究<sup>17)</sup>

図表3 微生物叢研究の諸相



等がある。

これらの研究成果は、細菌移植を始めとした方法による腸管微生物叢の調節が、健康長寿に有用であることを示唆している。

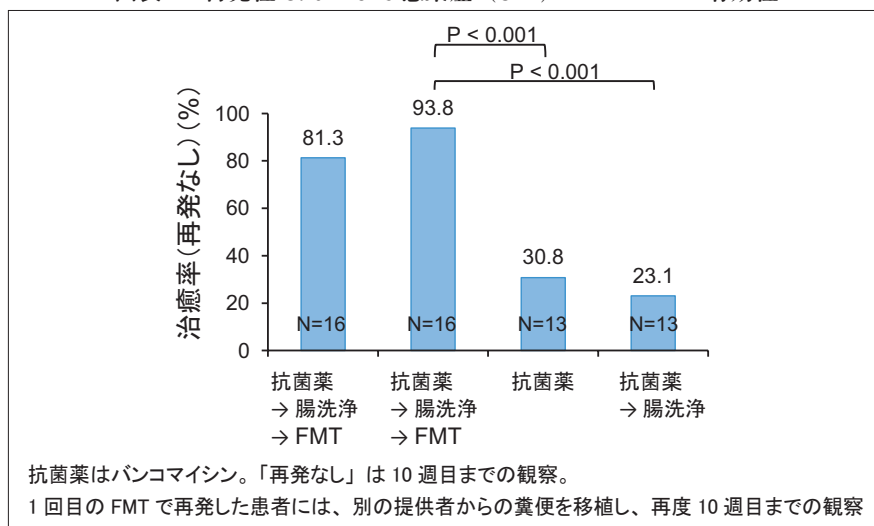
## 3 糞便微生物叢移植とその発展型

### 3-1 難治性感染症に対する顕著な効果

健康者の糞便を患者の腸に注入するFMTは、科学的文献としては、1958年に初めて登場した<sup>18)</sup>。重症感染性腸炎の治療に成功した、米国での症例研究である。その後FMTは、特に治療抵抗性の症例に、最後の手段として使われたようだが、2011年11月の系統的レビューでは、27の症例シリーズ(計317名)での再発性クロストリジウム・デフィシル感染症(C. difficile infection: CDI)の治療成功率は、92%と驚異的であった。2011年12月には、臨床医の国際グループ、FMT作業部会から、FMTのガイドラインが出された。しかし、従来の治療例と対照なしの試験ではエビデンスとして限界があり、また審美的に「気持ち悪い」ことから、広く実施されてはなかった。

そのような中、オランダのアムステルダム大学アカデミックメディカルセンターを中心としたグループは2013年1月のNEJM誌に、FMTの有効性を決定づける、ランダム化比較試験の報告をした(図表4)<sup>18)</sup>。当初、120名の患者の登録を予定していたが、FMTの有効性が明らかで、対照群のほとんど全てで再発したため、倫理的判断により43名で終

図表4 再発性 C. difficile 感染症 (CDI) への FMT の有効性



出典：参考文献18を基に科学技術動向研究センターにて作成

了したほどであった。FMTの投与後3時間以内に消失する軽度の下痢と腹部けいれんを除いて、有害事象に有意な差はなかった。この研究のそもそものきっかけは、「若くてナイーブ」だった著者の一人 Nieuwdorp が、2006年に研修医を始めてすぐに直面した患者の運命を受け入れることができず、PubMedを検索して1958年の文献を見つけたことであった<sup>19)</sup>。

米国マサチューセッツ総合病院のグループによる2014年6月報告の決定解析は、再発性CDIのマネジメントにおいて、FMTが抗菌薬治療より費用効果的であることを示しており<sup>20)</sup>、FMTが標準療法になってもおかしくない状況である。FMTは、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の2013年の報告書『抗菌薬耐性の脅威』<sup>21)</sup>※でも筆頭に挙げられているCDIに対して、非常に大きな進歩となりうる。

※ 解説：薬剤耐性菌の世界的脅威

CDCは2013年、医療や経済に対するインパクト等に基づいて、現在脅威となっている18種類の薬剤耐性菌を「緊急」「深刻」「懸念」の3段階に分類し、最も高い「緊急」には、2000年から2007年にかけて感染死亡者数が4倍になったC. difficileの他に、カルバペネム耐性腸内細菌、薬剤耐性淋菌を挙げている<sup>21)</sup>。

C. difficileは、獲得耐性以前に、多くの抗菌薬に対し自然耐性であり、他の感染症を治療するための抗菌薬使用が、CDIを誘発する最も主要な要因である。2000年代に、フルオロキノロン耐性変異を獲得した強毒株が、急速に北米から世界に広まった。CDIの初回の抗菌薬治療の

失敗率は25%程度であるが、回を重ねると失敗率は40%、50%以上へと上昇する。米国では、CDIが年25万件発生して1万4,000人が死亡し、10億ドルの超過医療費を生じさせている。

2013年6月のG8サミットに向けて各国学会会議の共同声明が出されたり、2014年4月には世界保健機関 (World Health Organization : WHO) から最初の報告書が出されたりと、薬剤耐性菌の世界的な脅威への対応は緊急課題とみなされている。政策立案者や公衆の認識を高める次に、主に次のような方策が望まれている<sup>22)</sup>。

- (1) 抗菌薬使用の管理：医療 (市販薬を含む) や畜産 (成長促進目的) での適正使用
  - ☆使用を抑制する政策のない発展途上国での使用が爆発的に増えており、国際的な対応が必要。
- (2) 迅速診断検査と組み合わせて使用される狭域スペクトルの薬剤の開発
  - ☆抗菌薬適正使用のための簡易検査は2014年6月、現代最大の課題の解決に1,000万ポンドの賞金を与える英国「経度賞 (Longitude Prize) 2014」(300年前の海上経度測定技術への懸賞金の法律に因む) の課題に、「食料」「水」等6つの候補の中から選ばれた。
  - ☆ロシア等で100年近い歴史を持ち、極端に抗菌スペクトルが狭いファージ療法も再注目されている<sup>23)</sup>。
- (3) 長期的に低下している抗菌薬上市数を向上させるための施策
  - ☆排他的権利を5年延長する、米国で2012年施行の 'Generating Antibiotic Incentives Now Act' や、WHOが世界的

行動計画として提案を考えている「新しいビジネスモデル」（市場原理ではなく公共ニーズによって駆動される医薬開発モデル）がある。

## 3-2 FMTの盛り上がり

2009年から2013年にかけて、FMT関連の学術文献数は、年間2から90へ、登録臨床試験数は年間0から20へ急増した<sup>24)</sup>。大部分はエビデンスが弱い、FMTが臨床で効果を示した疾患が多数あり、今後の発展が期待される（図表5）<sup>19)</sup>。

2012年には、米国マサチューセッツ工科大学の研究者らによって、非営利組織の糞便バンクOpenBiomeが設立された<sup>25)</sup>。安全性確保のために、感染リスクや消化管・全身性疾患がない健常者を問診によりスクリーニングし、さらに血液と糞便の感染性病原体17項目を検査して、全て陰性の者を糞便提供者としている。また、製造工程管理規準も定めている。個別に検査すれば1,500ドルの費用がかかる、治療1回分を250ドルで臨床医に提供している。4カ月で、10州22医療機関に182回分を送付した。他にマサチューセッツ総合病院等でも、自身の病院の患者のために、糞便バンクを作っている。

我が国では、慶應義塾大学・金井らのグループが、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、再発性C. difficile感染症、腸管ペーチェット病の患者計45人を対象としたFMTの臨床試験を開始した。

## 3-3 米国での規制をめぐる議論

FMTは、特殊な治療形態であり、従来の枠組みにはすんなりと収まりがたいため、どのようにリスクと便益のバランスをとるべきか、規制のありかたに関して議論が起こった（補足ファイル参照）<sup>7,26,27)</sup>。

FMTに関する規制は不明確であったため、米

国消化器病学会（American Gastroenterological Association：AGA）等4つの学会は、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）にFMTのガイダンスを求めた。それに対し、FDAは2013年4月、予防や治療用の糞便は、定義上、生物学的製剤であって医薬品に該当し、新薬治験許可申請（Investigational New Drug Application：IND）が必要であるとの回答を示した。

FMTの治療と研究を広く普及させたい臨床医や研究者らは、膨大な作業を要するINDの必要性を疑問視した。臨床医や研究者らとの時間をかけた議論や、AGA等によるINDの簡素化要求を受け、FDAは2013年6月、さらに検討する間の期間限定的なものつもりであるとしながらも、標準治療に反応しないCDIにはINDを必要としない旨の同年7月付けのガイダンスを発出した。

FMT用の糞便を、医薬品としてではなく、手続きがより簡素な、移植用の臓器や組織のように扱うことが望ましいとの意見も高まる中、FDAは2014年3月、糞便供給組織に制約をかけるようなガイダンス案を発出し、パブリックコメントを求めた。INDを要しない標準治療抵抗性CDI治療において、糞便提供者は患者または治療医師に知られていること、および提供者スクリーニングと糞便検査は治療医師の指示のもと実施されること、が必要とした（2014年8月現在、ガイダンス案は最終化されていない）。

FMTには、疾患のリスクを高める等の、未知の長期的リスクがあるかもしれない。一方で、FMTの利用に困難が伴うと、インターネット上の動画で方法が公開されている「自家製」のFMTを実施する患者が増加し、かえって感染症等のリスクが増加するのではないかとの懸念もある。

英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Clinical Excellence：NICE）は2014年3月、再発性CDI患者へのFMTに関するガイダンスを発表したが、移植用糞便は医薬品としてはとらえられていない。欧州医薬品庁（European Medicines Agency）や、再発性CDI以外に過敏性腸症候群等多数の疾患で1988年以来3,000名以上の患者にFMTを実施したBorodyのいるオーストラリアにも、重荷となるような規制はない<sup>19)</sup>。

図表5 FMTがプラスの効果を示した疾患

ランダム化比較試験	症例シリーズ	孤立した症例	未公表臨床観察
<ul style="list-style-type: none"> <li>再発C. difficile感染症</li> <li>メタボリックシンドローム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過敏性腸症候群</li> <li>慢性便秘</li> <li>潰瘍性大腸炎</li> <li>クローン病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性疲労症候群</li> <li>多発性硬化症</li> <li>特発性血小板減少性紫斑病</li> <li>自閉症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>パーキンソン病</li> <li>関節リウマチ・仙腸骨炎</li> <li>口臭・にきび</li> <li>不眠症・うつ病</li> </ul>

出典：参考文献19を基に科学技術動向研究センターにて作成

## 3-4 FMTの発展型と産業化の動向

FMTを洗練させる方向での研究開発の動きがある<sup>28)</sup>。

### 3-4-1 菌株カクテル、経口製剤

2013年1月の報告では、カナダのグループが、糞便から分離された33の菌株を培養して再混合した合成糞便‘RePOOPulate’を移植し、再発性CDI患者2名の治療に成功した。しかし、カナダの規制当局Health Canadaは2011年、同品は合成品であり医薬品としての承認が必要として、その後の試験の中止を命じた。一方で、2011年設立の米国Rebiotix社は2014年7月現在、同様の菌株カクテル懸濁液(浣腸用)の第3相臨床試験をFDAと準備中である。同社は、糞便という言葉は患者の心理に良くないとし、微生物叢回復療法という用語を提案している。

より投与が簡単な経口製剤化の動きもある。カナダの別のグループは2013年10月の学会で、糞便由来細菌の濃縮カプセル錠剤で、27名の再発性CDI患者全員の治療に成功したことを発表した。これをプロトタイプとして、2013年設立の米国Symbiotic Health社が開発を試みている。同社も培養細菌を用いる可能性もあるとしているが、培養が難しく糞便に比べて費用がかかることから、‘RePOOPulate’の研究者をはじめ、培養細菌の商業化には疑問を持つ者もいる。

2011年設立の米国Seres Health社は、マイクロバイオームのデータから独自アルゴリズムで状態のネットワークを決定し、補うことで腸管生態系を疾患状態から健康状態に移行させることができる微生物群を選抜するプラットフォーム技術を持つ。2013年後半に臨床試験に入った開発品は2014年1月の中間報告によると、再発性CDI患者10名中9名の治療に成功した。代謝疾患と炎症性疾患に向けた開発品も、デザインを終え、それぞれ非臨床、バリデーションに入った。同社は、C. difficile毒素に対する抗体医薬を開発品に持つ米国製薬大手メルク社の元上級経営幹部を2014年6月にCEOとし、科学顧問には、米国科学アカデミー会員3名の他、上述のNieuwdorpや微生物叢と肥満との関連を示したハーバード大学・Turnbaughら、有力な人材を揃えている。

また、前述の本田も共同設立者として名を連ねる、2010年設立の米国Vedanta Biosciences社は、Treg細胞を誘導するクロストリジウム属菌種

のカクテルを、IBD等を対象に開発している。米国製薬大手Johnson & Johnson社は、Vedanta社の他、組換え乳酸菌を開発している米国ViThera Pharmaceuticals社や、細菌に限らないマイクロバイオーム調節薬を開発するSecond Genome社とも、IBD向けの提携をしている(Second Genome社は肥満・代謝疾患研究で米国製薬大手Pfizer社とも提携)。

### 3-4-2 組換え細菌

細菌の機能を高めるために、組換え技術を利用する動きも続いており、欧米ではいくつかの会社が、組換え細菌の臨床試験を実施してきた。組換え細菌の作用部位は、口腔、腸管、膣、腫瘍と多岐にわたり、組換え技術は、有用タンパク質の分泌、RNA干渉(RNAi)用RNAのヒト細胞内での放出、細菌無毒化、あるいは組換え体の生物学的封じ込めのための栄養要求性化等に用いられている。日本からは2013年3月、産業革新機構も出資しているアネロファーマ・サイエンス社が、プロドラッグ変換酵素を発現する組換えビフィズス菌の臨床試験を、米国で開始したと発表した。同社の技術は、嫌気性菌であるビフィズス菌が、血中に投与されると低酸素部位である腫瘍に選択的に集積するという信州大学・谷口の発見(低酸素以外に免疫系からの回避等が選択的に寄与しているという説もある)と、元京都薬科大学・加納のビフィズス菌組換え技術に由来し、東京医科大学・藤森らの意志により、実用化に向けて前進した。

## 4 おわりに

以上のように、近年、共生微生物叢と疾患との関係の解明が飛躍的に進み、微生物叢調節を治療に応用する動きも活発化している。微生物叢は最も移植しやすい「臓器」とも言えるが、特にFMTの規制には、従来の臓器・組織や医薬品に対するものとは異なる視点も必要である。

我が国としては、次のような点も考慮し、研究とその実用化を推進していくことが望まれる。

### 1) 我が国固有のマイクロバイオームの研究

マイクロバイオームは、解析がまだ始まったばかりであり、経時的变化だけでなく個人差や地域差も大きいことから、我が国での解析を進める意義も大きい。フランスでのバイオマス分解酵素の研究か

ら、西洋人になく日本人の一部のみが持つ腸内細菌が発見されている<sup>29)</sup>。海藻を多く食べる我が国の食文化を反映した、海洋細菌から海藻多糖類分解酵素の遺伝子水平伝播を受けた細菌である。マイクロバイーム解析をゲノムコホート研究に取り入れていくことも望まれる。

## 2) より高付加価値な予防・治療用微生物の探索

予防や治療に有用な微生物叢の機能は、単純な微生物叢調節薬や代謝物等の化合物で代替できる場合があるかもしれない一方、デリバリー機能を備えた「生きた医薬品工場」たる微生物や、そのネットワークシステムとしての微生物複合体が、より有用な場合があるかもしれない。肥満やIBDでは腸内細菌の多様性が低下しており（一方、膵炎では膵内細菌叢の多様性が増加<sup>6)</sup>）、予防や治療に必要な細菌も、多様性が鍵となる可能性がある。開発候補微生物または微生物群を選択するための、ヒトでの効果の予測性が高い評価系や、個別化医療のために個人差を反映できる評価系の開発が望まれる。

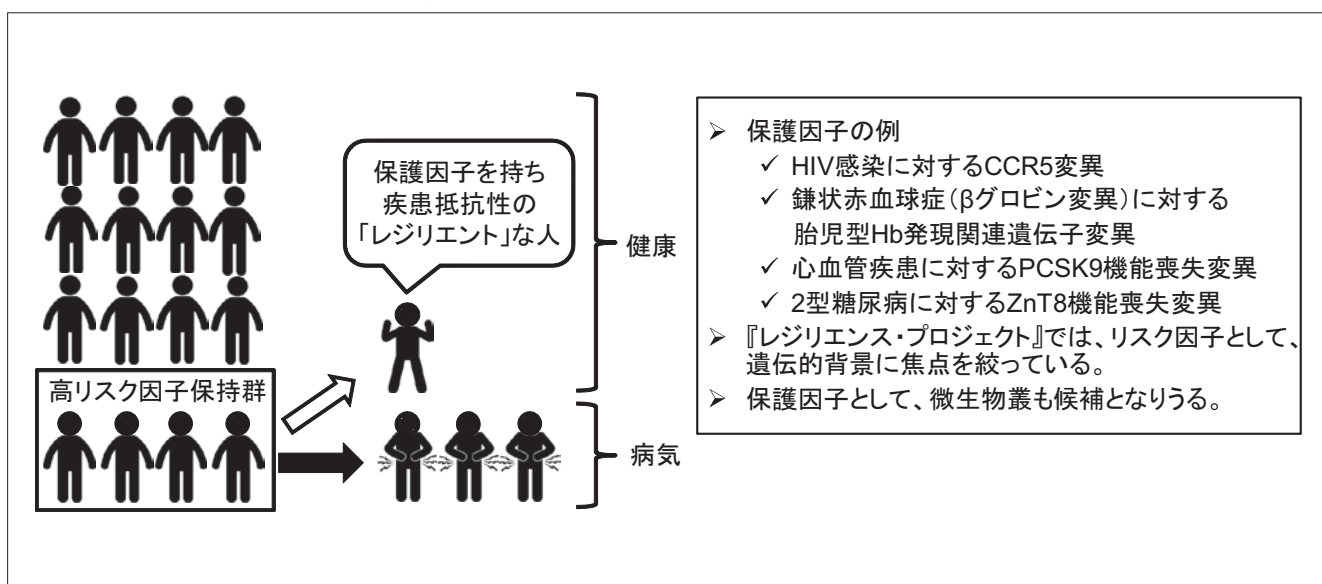
また、これからの予防・治療用微生物の研究には、先行者の追従以上の高付加価値が求められる。IBDの潰瘍性大腸炎でのFMTの最初のランダム化比較試験の結果が2014年5月の学会で報告され、治療期間延長等により有効性を示せる期待は残されたが、寛解に有意差はなかった(7/31 vs 2/30、 $P=0.15$ )<sup>30)</sup>。CDIと違い、他の疾患では簡単に頑健な有効性を示すのは難しいのかもしれない。制御効

果がより強力な微生物の探索には、高リスク因子を持つにもかかわらず疾患抵抗性（「良い外れ値」）の人をヒントに新治療法を考える、米国『レジリエンス・プロジェクト』<sup>31)</sup>の考え方が活かせるかもしれない（図表6）。微生物叢が、リスク因子の影響を緩衝する、保護因子となる可能性がある。また、必要な機能を人工的に付与する組換え微生物には、新たな生物学的封じ込め技術や分泌発現技術等、研究の開拓の余地が大きい。

## 3) 柔軟な規制

我が国では、医療イノベーション推進（効率化、迅速化）のために、GCP省令改正（2012年12月）から、再生医療推進法（2013年5月）、医薬品医療機器等法（改正薬事法）・再生医療等安全性確保法（2013年11月）、健康・医療戦略推進法（2014年5月）等まで、レギュラトリーサイエンスの推進を含め、次々と環境整備が進んでいる。規制に痺れを切らして海外流出する研究者の動きも一部あるが、たとえ世界の先頭に立つような新規の医療形態であっても、我が国での先進的な取り組みが、我が国の利益になるように、原理原則に基づきながら柔軟な規制が望まれる。事業によっては、OpenBiomeのような非営利組織による運営も視野に入れる必要がある。便益とリスク・費用のバランスを適時に迅速にとれるよう、関係者との対話も重要である。

図表6 「レジリエント」な人をヒントとした研究



補足ファイル <http://www.nistep.go.jp/wp/wp-content/uploads/NISTEP-STT146-Supplement.pdf>

## 参考文献

- 1) Olle B. "Medicines from microbiota." *Nature Biotechnology* 2013;31 (4) :309-15.
- 2) Ley RE, et al. "Human gut microbes associated with obesity." *Nature* 2006;444 (7122) :1022-3. & Turnbaugh PJ, et al. "An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest." 同誌同号 :1027-31.
- 3) 服部 正平、他『微生物ゲノムシーケンシング体制の活用による微生物システム解明への基盤構築』ゲノム特定領域 (2005年-2009年) 年次報告書 : [http://lifesciencedb.jp/houkoku/pdf/D-05\\_final.pdf](http://lifesciencedb.jp/houkoku/pdf/D-05_final.pdf)
- 4) 森宙史、他『メタゲノム解析の現状と将来』*情報管理* 2012;55 (3) :167-75.
- 5) Qin J, et al. "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing." *Nature* 2010; 464 (7285) : 59-65.
- 6) Human Microbiome Project Consortium. "Structure, function and diversity of the healthy human microbiome." *Nature* 2012;486 (7402) :207-14.
- 7) Gut Microbiota for Health : <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/>
- 8) Tong M, et al. "Reprogramming of gut microbiome energy metabolism by the FUT2 Crohn's disease risk polymorphism." *The ISME Journal* 2014;doi: 10.1038/ismej.2014.64.
- 9) Tang WH, et al. "Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk." *New England Journal of Medicine* 2013;368 (17) :1575-84.
- 10) Cryan JF, et al. "Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour." *Nature Review Neuroscience*. 2012;13 (10) :701-12.
- 11) Hsiao EY, et al. "Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders." *Cell*. 2013;155 (7) :1451-63.
- 12) Atarashi K, et al. "Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota." *Nature* 2013;500 (7461) :232-6.
- 13) Atarashi K, et al. "ATP drives lamina propria T (H) 17 cell differentiation." *Nature* 2008;455 (7214) :808-12.
- 14) Ivanov II, et al. "Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria." *Cell* 2009;139 (3) :485-98.
- 15) Kawamoto S, et al. "The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut." *Science* 2012;336 (6080) :485-9.
- 16) Kim YG, et al. "Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE2." *Cell Host & Microbe* 2014;15 (1) :95-102.
- 17) Yoshimoto S, et al. "Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome." *Nature* 2013 Jul 4;499 (7456) :97-101.
- 18) van Nood E, et al. "Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile." *New England Journal of Medicine* 2013;368 (5) :407-15. & Kelly CP. "Fecal microbiota transplantation—an old therapy comes of age." *ibid*:474-5.
- 19) de Vrieze J. "The promise of poop." *Science*. 2013;341 (6149) :954-7.
- 20) Konijeti GG, et al. "Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent Clostridium difficile infection: a decision." *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58 (11) :1507-14.
- 21) "Antibiotic resistance threats in the United States, 2013." CDC : <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
- 22) "A three-step plan for antibiotics." *Nature* 2014;509 (7502) : 533. & Woolhouse M, et al. "An intergovernmental panel on antimicrobial resistance." *ibid*: 555-7. & Peacock S. "Bring microbial sequencing to hospitals." *ibid*:557-9.
- 23) Reardon S. "Phage therapy gets revitalized." *Nature*. 2014;510 (7503) :15-6.
- 24) Smith MB, et al. "How to regulate faecal transplants." *Nature*. 2014;506 (7488) :290-1.
- 25) OpenBiome : <http://www.openbiome.org/regulatory-support>
- 26) "Vaccine and Related Biological Product Guidances." & "Public Workshop: Fecal Microbiota for Transplantation." FDA : <http://www.fda.gov/> & The American Gastroenterological Association : <http://www.gastro.org/>
- 27) Ratner M. "Fecal transplantation poses dilemma for FDA." *Nature Biotechnology* 2014;32 (5) :401-2.
- 28) 各社ウェブサイト
- 29) Hehemann JH, et al. "Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota." *Nature* 2010;464 (7290) :908-12.



- 30) Moayyedi P, et al. "929c A randomized, placebo controlled trial of fecal microbiota therapy in active ulcerative colitis." Gastroenterology 2014;146 (5) Supplement 1, S-159.
- 31) Friend SH, et al. "Clues from the resilient." Science 2014;344 (6187) :970-2.

..... **執筆者プロフィール** .....



**本間 央之**

科学技術動向研究センター 特別研究員

博士(医学)。免疫やがんの創薬研究に従事し、2012年11月より現職。長年にわたり、生命・社会の自己組織化および 'disruptive innovation' (胚盤胞補完法による臓器作製、標的構造の制約や送達の限界を突破する創薬等) に関心を持つ。