

第1回マイクロバイオー姆専門部会

日時 令和2年8月5日(水)

14:00～

場所 ウェブ会議

<開会>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）事務局です。少々定刻よりも早いのですが、皆さんお集まりのようですので、第1回マイクロバイオーーム研究に基づいた細菌製剤に関する専門部会を開催させていただきます。本日はお忙しい中お集まりいただきまして、ありがとうございます。

<委員出席状況報告及び配付資料確認等>

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役）本日の委員の出席状況について御紹介いたします。本委員会の委員は12名で構成されており、現在12名全員の方に御出席いただいております。

資料については、昨日、電子メールで送らせていただいたものになります。現在12名の方全員に御出席いただいております。全委員の過半数に達しておりますので、専門部会規程第7条の規定に基づき、本委員会は成立していることを報告いたします。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料1は委員名簿、資料2は「科学委員会について」、資料3、参考資料1～7です。資料に不足等がありましたら、事務局までお願いいたします。

次に、資料取扱区分表を御覧ください。資料は内容に応じ、取扱いとして「厳重管理」、「取扱注意」、「その他」に分類し、それに応じた対応を取ることとしております。本日の配付資料は全て「その他」に該当いたしまして、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。

今回はWeb会議ですが、通信状況によってはビデオ送信の停止をお願いする可能性もあります。その際には御協力をお願いいたします。また、ハウリングを防ぐために、マイクに関してはミュートの状態としていただきまして、発言する際に有効としてください。発言が終わりましたら、再度ミュートに戻していただきますようお願いいたします。また、今回はWeb録音から文字を起こして議事録を作成いたします。速記業者の録音でないため、議事録確認の際に先生方の御協力を頂く部分があるかと存じます。この点、先にお詫びいたします。よろしくをお願いいたします。

それでは、山口部会長、議事の進行をお願いいたします。

<委員紹介>

○山口部会長 ありがとうございます。本専門部会の部会長を務めさせていた

だきます山口です。本日は初めての専門部会でございますので、先生方の自己紹介をお願いできればと存じます。まず、私から自己紹介して、次に資料1の名簿掲載順に、大野先生からお願いいたします。

まず私ですが、現在、日本薬科大学の客員教授をしております山口でございます。バックグラウンドは、元国立医薬品食品衛生研究所で、バイオテクノロジーあるいは遺伝子治療、再生医療等のレギュラトリーサイエンスを担当しておりました。本議題のマイクロバイオーームに関しては、正直言ってかなり素人な部分がありますが、医薬品として開発するときの目でこの専門部会をマネージさせていただければと思っております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、まず大野先生から自己紹介をお願いします。

○大野委員 理化学研究所の大野と申します。専門は、腸管免疫のほか、宿主と腸内細菌の相互作用について研究しております。よろしく願いいたします。

○山口部会長 ありがとうございます。次に加藤先生をお願いします。

○加藤委員 国立感染症研究所の細菌第二部の加藤です。クロストリジウム・ディフィシル、このクロストリジウムという属名ですが、最近変わりがして、クロストリディオイデスという属名になりました。クロストリディオイデス・ディフィシル感染症をずっと研究しているということで、今回、委員になりました。以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。次に金井先生、よろしいでしょうか。

○金井委員 慶應大学の金井です。消化器内科です。炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病といった領域で研究をしています。最近、腸内細菌と自律神経などの研究を盛んにやっています。よろしく願いします。

○山口部会長 ありがとうございます。次に金先生、お願いします。

○金委員 慶應大学薬学部の金と申します。微生物と宿主との相互性を、特に最近は腸内細菌と宿主との相互作用についての研究を行っています。どうぞよろしく願いします。

○山口部会長 ありがとうございます。よろしく願いします。次に黒川先生、よろしく願いします。

○黒川委員 私は国立遺伝学研究所の黒川と申します。どうぞよろしく願いします。専門は、ゲノム・メタゲノム科学など、バイオインフォマティクス全般です。どうぞよろしく願いします。

○山口部会長 ありがとうございます。次に坂本先生、よろしく願いします。

- 坂本委員 初めまして。理化学研究所の坂本と申します。JCM（微生物材料開発室）でカルチャーコレクション事業をしており、特に乳酸菌や嫌気性細菌の菌株を担当しています。よろしくお願いします。
- 山口部会長 ありがとうございます。次に笹川先生、よろしくお願いします。
- 笹川委員 笹川です。よろしくお願いします。千葉大学真菌医学研究センターの笹川です。私はもともと腸管病原性細菌と宿主免疫応答の研究をやっており、今回初めて参加させていただきます。どうぞよろしくお願いします。
- 山口部会長 ありがとうございます。よろしくお願いします。次に関口先生、お願いします。
- 関口委員 産総研の関口です。どうぞよろしくお願いします。私の専門は、もともと微生物、難培養性微生物の培養に関するのですが、とりわけヒトのマイクロバイオーームに関係するところとしては、マイクロバイオーームの計測の精度管理のところを研究をさせていただいて、最近では日本マイクロバイオーームコンソーシアムと連携しながら、解析の SOP とか、精度管理の方法等、開発をしています。どうぞよろしくお願いします。
- 山口部会長 ありがとうございます。よろしくお願いします。次に竹田先生、よろしくお願いします。
- 竹田委員 大阪大学の竹田潔と申します。よろしくお願いします。専門は消化管の粘膜免疫です。よろしくお願いします。
- 山口部会長 ありがとうございます。次に平山先生、お願いします。
- 平山委員 私は東京大学の農学部の獣医公衆衛生学教室の平山です。専門としては、腸内細菌の仕事をずっとやっていますが、どちらかというと長らく培養法を中心とした仕事をしており、そのほか無菌動物を使った実験などもしています。よろしくお願いします。
- 山口部会長 ありがとうございます。次に山下先生、お願いします。
- 山下委員 神戸大学医学部附属病院の循環器内科の山下と申します。どうぞよろしくお願いします。AMED の微生物叢関連の研究で、笹川先生と大野先生にお世話になっており、恐らくそういう関係で選んでいただいたのだと思います。貢献できますように努力します。どうぞよろしくお願いします。

<副部会長の指名>

- 山口部会長 ありがとうございます。皆様の自己紹介をしていただきましたので、次の議事として、本専門部会を進めるに当たりまして、本専門部会の副部会長を選任する必要があります。PMDA 科学委員会

専門部会規程に基づき、部会長が副部会長を指名することになっていきますので、私から指名させていただきたいと思っています。皆様の御賛同が得られましたら、竹田先生にお願いできればと思っていますが、よろしいでしょうか。

(拍手あり)

○山口部会長 ありがとうございます。御賛同いただいたということで、竹田先生、一言お願いできますか。

○竹田副部会長 私で務まるのか少し不安なところがありますが、御指名ですのでさせていただきます。よろしくお願ひいたします。

<科学委員会について>

○山口部会長 ありがとうございます。本日は、初めて科学委員会に参加される先生方が多くいらっしゃいますので、本科学委員会について、事務局から簡単に説明していただこうと思います。よろしくお願ひいたします。

○事務局（澁岡先端技術評価業務調整役） 資料2を御覧ください。画面を共有しております。最初に2ページ目を御覧ください。まずはPMDAの紹介からです。PMDAは、医薬品の副作用とか生物由来製品を介した感染等による健康被害の救済、医薬品・医療機器・再生医療等製品などの品質、有効性及び安全性についての承認審査、それから市販後の安全対策を行っている独立行政法人です。私どもは、この3つの業務による国民の安全を守るシステムをセイフティ・トライアングルと呼んでおります。

3ページ目はPMDAの理念です。3番目の所に、「最新の専門知識と叡智をもった人材を育みながら、その力を結集して、有効性、安全性について科学的視点での確な判断を行います。」とありますが、先ほど御説明した3つの業務に当たってはこの理念の下、行っています。

次に、科学委員会について御説明します。まず、科学委員会ができた背景についてです。先端科学技術を利用した医薬品・医療機器などの審査や相談業務を行うためには、審査員たちが最先端の研究内容を理解しておく必要があります。そのためには、加速する技術革新をキャッチアップし、審査員の継続的な育成が必要でして、アカデミアとの密接な連携を行うため、平成24年5月に科学委員会を設置することとなりました。

5ページ目は科学委員会とPMDAの業務の関係を簡単に示したのですが、上のほうに、医薬品などの開発の流れを大まかに示し

ておりまして、治験とか申請、承認などの段階があります。それぞれの段階で、PMDA は企業からの相談とか、申請された資料に基づく審査などを行うこととなります。これらに対して、PMDA が適切な対応をするために、先ほどの PMDA の理念の所でも申し上げましたが、最新の専門知識に基づいて、科学的視点での確かな判断を行う必要があるということです。特に先端技術に関しては、外部有識者の御意見を伺うことが重要と考えており、先端技術を応用した製品の評価方法などについて、科学委員会により、先生方のお力を借りて検討していくこととしております。

科学委員会についてですが、医薬品・医療機器の審査等業務の科学的な側面に関する事項を審議するという位置付けの PMDA の業務からは独立した機関という形になっております。具体的な役割としては、2番目の所ですが、「各審査項目の科学的評価にあたっての留意事項」の取りまとめなどが期待されており、個別品目の承認審査に関わるわけではありません。委員は、医歯薬工などの外部専門家から構成されていて、議論を行う上で個別品目に関わる資料を用いて議論することもありますので、会議は非公開となっております。ただし、議事録は原則公開としております。

科学委員会は親委員会と専門部会から成り立っておりまして、今現在、先生方に参加していただいているのは専門部会という形になっています。それぞれの役割ですが、親委員会の役割は、議論すべきテーマを決定して、トピックごとに専門部会を設置し、専門部会委員の選定を行い、専門部会において作成された報告書(案)等の確認を行います。専門部会の役割ですが、親委員会で決定されたトピックについて議論を行い、報告書(案)をまとめる役割になっております。

8 ページ目が本年4月から始まった第5期科学委員会の委員名簿です。委員長は東京都健康長寿医療センター研究所の遠藤先生が務められています。

9 ページ目は第5期科学委員会のテーマです。現時点ではこの2つを実施することになっておりまして、2番目のテーマであるコンピューターシミュレーションに関する専門部会に関しては、第4期から継続で行っているものです。第4期では10ページ目に記載の3つのテーマを取り上げておりましたが、1つ目と2つ目については既に報告書がまとまっており、公開されています。最終的にまとまった報告書に関しては、PMDA のホームページで、11ページ目に表示しているような形で公開されています。

最後のスライドになりますが、これがこれまでの科学委員会の成果を取りまとめたもの、成果としての報告書の一覧です。ホームページに掲載しているだけではなくて、内容によっては論文としてまとめていただいて、PMDAの科学委員会の成果を国際的にアピールすることも行っております。科学委員会の説明は以上です。

○山口部会長 ありがとうございます。先生方、ただいまの御説明に対し、何か御質問等がありますか。御質問の場合、挙手というボタンがあるようなのですが、それを押していただけると分かりやすいかと思えます。よろしいでしょうか。この後、マイクロバイオームの説明の中でも議論、御質問いただいても結構です。もしよろしければ次の議題に移りたいと思えますが、よろしいですか。

< 専門部会の設置の目的、進め方等について：マイクロバイオーム研究に基づく細菌製剤についての論点（山口部会長） >

○山口部会長 それでは、次の議題に移ります。次の議題としては、専門部会の設置の目的、進め方等について、どのように行うかを私のほうから少し説明させていただければと思えます。今、事務局から説明がありましたが、科学委員会については、親委員会が全体のマネジメントをして、その中で各トピックごとに専門部会を立ち上げて、今回のように専門性の高い議論をしていただいて、報告書をまとめていただくことが専門部会の役割となっております。

このマイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する専門部会につきましては、昨年12月に開催された科学委員会で設置が決定されて、私が部会長に選任されました。本日、皆様との目線合わせというか、初めての顔合わせで、こういうWeb会議になってしまいましたが、この中でどんなふうはこの専門部会を進めていけばいいか、そのゴールとタイムラインについて共有させていただければと思えます。

まず、専門部会の背景について、幾つかのスライドを用いて説明したいと思います。資料3の3つ目のスライドから説明します。背景としては、世界中でマイクロバイオームの開発が進んでいるわけですが、先進国で製品として承認されたものはまだないと理解しております。このマイクロバイオームについては、全身的な疾患と腸内細菌叢の構造異常の関連性が示されており、加えて、次世代シーケンサーとか、情報・統計学を用いたメタゲノム解析などにより、マイクロバイオームの全体像へのアプローチが可能になりつつあること。それから、ノトバイオートという、これ

も私が新しく知った技術ですが、マイクロバイオームに関する生理作用や宿主側の応答を調べる試験系が確立されはじめていることを背景に、マイクロバイオームが種々の生理状態に関連することが注目を集めており、今日、後で金井先生に御講演いただきますが、その中でもその一例が御紹介いただけるものと思います。このような背景から、先ほど感染研究の先生のお話にもありましたが、例えばクロストリジウム・ディフィシル感染症の再発予防とか、潰瘍性大腸炎、がん等の幅広い疾患を対象として、複数あるいは単数の細菌からなる製剤が医薬品として開発が試みられております。もともとは糞便移植という、医薬品として開発するのはなかなか難しいものについて、臨床試験などが行われていたが、現在はむしろ単数や複数の細菌叢を明確に定義しながら開発されているものが多いと理解しております。

4枚目のスライドを御覧ください。これまでにそういう細菌製剤がなかったかという、よく御存じのように、乳酸菌製剤などの細菌製剤が市販されているわけですが、今、マイクロバイオームとして開発されようとしている特定の生理活性、例えば、インターロイキン 17 を高産生する Th17 細胞とか、Treg 細胞の特異的誘導というような、マーカーに基づいた菌体による臨床応用とは異なっており、また、多くの種類の菌のカクテル製剤を投与する場合がある点も異なっております。複数の菌を投与する場合には、実際に製造している菌の叢比率とか、あるいは個人間、ヒトと動物間での腸内細菌・細菌叢の種類が異なるために、例えば、非臨床の試験をどうやって臨床適用に持っていけばいいのか、そういう考え方を整理する必要があるかと思っております。それから腸内細菌の組合せによっては、腸内での増殖の速度の違いとか、あるいは菌体の安定する場所等を踏まえた、製剤を構成する菌の種類やその割合の妥当性を評価する、その辺の検証方法が問題になるかと考えております。

こういう腸内細菌製剤ができたとしても、医薬品としてどのように考えていくか。要するに、医薬品としての出発原理をどのように管理、あるいは製法を確立していくかという点について、マイクロバイオーム研究を俯瞰した上での整理が必要と考えております。

5枚目のスライドです。そこで、このような背景から、マイクロバイオーム研究を利用した細菌製剤を俯瞰して、課題を抽出することにより、従来の技術と異なる新要素を特定して、特定した要

素・要件を整理することによって、目的として、最終的には開発者へどういった開発をすれば医薬品として到達できるかの情報提供、また実際にそういう医薬品として申請されてきたものを、PMDAの審査員によってどのように審査するか、その審査のときの基準の参考になるものを作っていくことを目指したいと考えております。

検討のイメージ案ですが、まずマイクロバイオーームの臨床応用について分類して、その整理をする。先ほど述べましたように、様々な臨床適用があります。それぞれ臨床適用を全て一括するのではなくて、その辺の特性を整理したほうがいいのではないかと考えております。これはもちろん先生方の御意見を踏まえて、どういう整理がいいかというところから御意見を頂ければいいかと思っております。それぞれの特性を踏まえた上で、それぞれの評価において考慮事項をまとめることを目指したいと考えております。臨床試験の段階での細菌製剤の考慮事項についても、明らかにしていきたいと考えております。

このような整理、要するに、こういうような方向でやれば開発がしやすいのではないかという、専門家の意見をまとめることによって、マイクロバイオーーム研究を利用した細菌製剤開発におけるリスク評価の考え方も整理していくと考えております。

実際の最終的な案文の中にどのようなことをインプットしていくかですが、検討課題として、8枚目のスライドの1の上の3つに関しては、恐らく今回の先生方の専門の分野であろうかと思っております。どういうところに使えるか、1つは免疫制御というのがありますし、マイクロバイオーームが出す代謝物からどのような有用性ができるか、それから、情報学的観点というのがあります。その下の3つは、医薬品として開発するときはどういうことが必要になってくるかという話だと思っております。特に非臨床などでは、実際にどのようなモデル、今までにないモデル動物での研究が必要になってくるのではないかと思っております。それから、製法開発とか特性解析・規格設定など、医薬品として開発する場合にはこういうことが必要になってくるわけですが、この辺についても考え方を整理したほうがいいのではないか。実際に投与量の設定方法、ドーズディフィニションとか、この辺も明確に整理していく必要があるかと思っております。治験に関しては、それぞれ適応疾患ごとに、恐らく評価方法は従来の評価が使えるところが多いかと思っておりますが、場合によっては、治験の中で注意すべき事項、例えば安全性の問題などで、長期フォローアップ等、考慮すべきところがな

いのかを整理できればと思います。

専門部会の進め方です。10枚目のスライドのような感じで流れていけばいいのかと思います。①の「技術の俯瞰と課題抽出」は先ほど説明したことです。新要素としては、多分、多くの種類の菌のカクテルを作る場合とか、あるいは、その特定の生理活性を誘導するかしないかという点、それから菌体由来代謝物の薬理作用を目指す場合の考え方、個別化医療の考え方が必要になってくると思います。開発・審査における留意点としては、ヒトと動物の間での、どういうモデル動物を開発する必要があるか、どういうモデル動物で評価したらいいのか、菌体の組合せとか、腸内増殖速度・定着の違いとか、そういうことについてどう評価し、考えればいいのか。安全性についても、非臨床でどこまでやれるのか、どこまでやればいいのかという点についても整理する必要があるかと思います。例えばPOC、非臨床での有効性の評価と、ヒトへの外挿性の考え方、その辺についても整理できればと思います。

最後はスケジュールです。専門部会においてどのような進め方をするかです。委員、あるいは委員以外からでもあるのですが、マイクロバイオームの専門家に御講演いただきまして、先ほど御説明したように、本日は金井先生に御講演いただいて、まずブレーンストーミングという形で進められればと思います。

それから、部会長から、各トピックに関連する特定分野の委員に、それぞれの議論を踏まえた上で、それぞれ幾つかの単元に分けて執筆をお願いしたいと考えております。執筆を引き受けていただける先生方には、文献を適宜収集して、どんなふうに情報をインプットしていけばいいのかを考えていただいて、報告書案に反映させていければと思います。1回目、2回目は、まず専門家の先生方にそのように御講演いただこうと思っており、3回目以降に、報告書の各素案について、ある程度の素案ができた段階で意見交換を行っていけばいいかと思います。4回目以降は報告書全体の素案をブラッシュアップしていく工程かと思います。以上ですが、最終的には第6回までに報告書案を完成させればと期待を持っております。以上でございます。

何か御質問があればお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。よろしければ、金井先生のお話を伺いながら、その中で、ブレーンストーミング的に議論していくのがよろしいかと思っております。

<委員からの講演：腸内細菌が腸管外に情報を伝えるノウハウの不思議と創薬へのヒント（金井委員）>

○山口部会長　よろしいでしょうか。御質問がなければ、本日は金井先生に御講演をお願いしておりますので、御講演を頂ければと思うのですが、金井先生、よろしいでしょうか。金井先生は、マイクロバイオーームの臨床応用に関して、今年の6月に、生体の腸管から腸内細菌情報を肝臓で統合して脳へ伝えて、迷走神経反射によって腸内のレギュラトリーTセルの産生を制御する機構が存在するということを、世界で初めて『Nature』に投稿されたという、最先端の研究を行っておられます。これらの基礎的な知見に加えて、臨床的な観点も含めてお話いただけるのではないかと思います。

金井先生、よろしいでしょうか。

○金井委員　最近、私どもが、腸内細菌がどのように脳に信号を送って、そして神経反射を使って脳から腸に戻るかという仕組みについての一端を研究した内容を発表しましたので、それを御紹介させていただきます。最近、学会とか研究会はほとんどないので、この内容について話すのは本当に初めてで、上手に話せるか不安ですが、よろしく願いいたします。

腸内細菌が様々な疾患に影響するということは言われています。私の専門としている炎症性腸疾患だけではなくて、鬱病、糖尿病、肥満、パーキンソン病、皮膚の疾患、肝臓の疾患、様々なものに影響すると言われていて、腸に住んでいるのに、どうして腸の外に影響しているのかと考えてみますと、そんなに不思議なことではなくて、腸管にはたくさんの免疫細胞がいますし、腸内細菌からできる代謝物とか、そういったものは、例えば門脈を介して肝臓に何か情報を伝えるでしょうし、リンパ管もありますし、あるいは今日のメインのお話である自律神経、末梢神経というのが腸にたくさん存在します。腸は第2の脳と言われてるように、自律神経あるいは末梢神経がたくさん存在します。

実際、小腸移植というのが臨床で行われるのは皆様御存じかと思うのですが、小腸移植をやった後も、腸は自動脳と言って、自動的に蠕動を繰り返すということで、腸の中には独特な神経が、脳とは独立して存在して、腸はそういう消化管特異の神経も持っていますが、もちろん末梢神経、自律神経と連絡し合いながら、脳と連携している脳腸相関というのがあります。

そのようなわけで、役者としては腸内細菌、腸内細菌というの

は環境によって変化するでしょうし、その器である腸管、そして先ほども少しお話をした腸管に独立して独特に存在する腸管神経系、enteric nerve systemというのもありますし、それと脳とをつなぐ自律神経、交感神経とか副交感神経といったものがあります。こういったことで脳腸相関、brain-gut axis というのは、もう20年以上前からよく言われています。病は気からとか、ストレスが多いと病気を起こしやすいとか、何となく言われていたのですが、とは言うものの、ほとんど分かっていないというのが現状です。

そのような中で、今、世界中でニューロイムノロジーという概念が勃発しています。日本では腸内細菌の研究が、今非常に盛んですが、それと同じぐらいまではいかないにしても、このニューロイムノロジーという世界が、特にアメリカ、ヨーロッパを中心に、神経学というのが勃発しています。自律神経と言うと末梢神経ですので、脳の高次機能をやっている人たちに比べると、マイナーな神経学と言われておりましたが、自律神経というのは何と言っても、評価系が非常に分かりやすいです。例えば血糖値を見るとか、血圧を見るとか、分かりやすいので、むしろ高次機能の気持ちいいとか、痛いといったことを理解する高次脳医学の専門家たちが、今、自律神経に降りてきているというのが現状です。

脳腸相関を理解するために、まずおさらいです。自律神経というのは理解しないといけないのですが、①は迷走神経で、これは迷走神経の求心路です。すなわち末梢から脳に向かう求心する線路です。一方、ブルーの②は遠心路ですから、運動神経、モーターパスウェイということで、こういう迷走神経が、例えば胃とか腸を支配していることが分かります。

一方、もう一つ大事なものは、迷走神経だけではなくて、③④にあるような、いわゆる交感神経とか、あとは dorsal root ganglion と言って、スパイナルコードを介して脳に伝えるという方法があったり、様々な複雑な求心路と遠心路があると言われていています。

もう一回申し上げると、例えば腸に関しては、迷走神経も、恐らく脳に何か情報を伝えているでしょうし、③の spinal afferent と書いてある dorsal root ganglion というルートを通して、脳に伝達するでしょうし、逆に遠心路は迷走神経を介して腸に伝えるでしょうし、もう一つは交感神経という方法で脳から腸に信号を伝えるというような、複雑になっていますが、だんだんこういっ

たパスウェイがはっきりし始めています。

もう一つややこしいのは、先ほど独立した神経系があるというように申し上げましたが、enteric nerve systemということです。腸の中には、学生時代に習ったと思いますが、アウエルバッハ神経叢とか、マイスナー神経叢と言われている、ここにある神経叢、筋肉と筋肉の間にあるのがアウエルバッハ神経叢で、これは腸の運動とか、そういったものを支配する神経が、ここに神経核を持っていますので、細胞体を持っていますから、ここで腸のために働く。いわゆる粘膜下にあるマイスナー神経節というのは、主にもっと粘膜側に神経を伸ばして、突起を伸ばして、上皮細胞のホルモンを傍受したり、あるいは Ph を傍受したり、栄養を傍受したりして、ここで1回処理した後、さっき言った自律神経、副交感神経、交感神経を介して、脳に伝えたり、あるいは脳の情報を傍受したりするという形で、こういう神経システムがあるということも非常に重要です。この神経があるからこそ、腸は勝手に動く、蠕動を起こすということができるといわけです。ただ、脳と enteric nerve system というのは、恐らく協調し合いながら、大事な恒常性を保っているのではないかとされています。

さて、一方、腸管というのは、ここに腸内細菌がいっぱいいますが、腸内細菌が非常に重要だといって、非常に注目されていますが、粘膜免疫の世界では腸管の中にはたくさんの種類の免疫細胞がいます。NK細胞とか、T細胞とか、Th1とか、Th2とか、Th17とか、Bセルもいますし、マクロファージもいますし、樹状細胞もいます。ただ、大事なことは、この赤の枠の所で、坂口志文先生が胸腺でできる Treg 細胞を見付けてから、その後、末梢でも胸腺とは独立して、制御性 T 細胞という、免疫を抑える細胞が Treg 細胞として存在するということが20年ぐらい前に分かりました。

この Treg 細胞というのは、Foxp3 という胸腺型と同じようなマスター遺伝子を持っているのですが、大事なことは、この Treg 細胞というのは、恐らく腸管かあるいは腸管の所属リンパ節、腸間膜リンパ節で作られて、維持されているのだと言われていたわけです。胸腺型の Treg 細胞は、そこでできますが、末梢性、特に腸管の Treg 細胞というのは、腸管で独立して作られて、独立して維持されているのだと言われていました。

私はそれがすごく疑問で、制御性 T 細胞は腸管の恒常性を保つのに非常に重要な細胞であるのに、そんな脳とか高次機能の指令がなくて、勝手に制御できているのかということに非常に疑問を

持って、もしかすると、脳の支配によって、こういう大事な制御性 T 細胞がコントロールされているのではないかというのを、最初の作業仮説として立てました。これが4年半ぐらい前です。

まず、これは免疫染色ですが、マウスの大腸の免疫組織をやってみますと、CX3CR1 という、いわゆる抗原提示細胞のマクロファージとか、樹状細胞のマーカーですが、こういう緑の細胞というのは、赤い β -tubulin というのは末梢神経の pan マーカーですが、こういうものにまわり付いているということを見つけました。すなわち、神経と抗原提示細胞は何かコミュニケーションしているのではないかということを見つけたわけです。

では、制御性 T 細胞はどうなっているのか見てみますと、紫のものが自律神経、pan 神経で染めたものですので、神経で、緑のものが抗原提示細胞で、この場合で言うと MHC クラス II で見ていますが、これがまわり付いていると先ほど申し上げましたが、このように制御性 T 細胞のマーカーである Foxp3 と、この三位が一体になって、何か会話をしているというような像が非常に多く見られたので、もしかすると自律神経というもの、あるいは enteric nerve system というものが、抗原提示細胞と何かして、制御性 T 細胞をコントロールしているのではないかという仮説を更に推進していったわけです。

ここで迷走神経なのですが、多分、今日お聴きになっている方々は、迷走神経というと10番目の脳神経で、それだけで、腸のほうとか胃とか食道とか、そういう所を支配している副交感神経の1つだというぐらいを覚えていらっしゃると思うのですが、今、vagal nerve というのは、世界中で注目されています。ものすごい勢いで、『Nature』とか『Cell』とか、そういう雑誌に迷走神経の仕事が出ています。

その要因は、オプトジェネティクスとかケモジェネティクスとか、神経を追跡するトレーシング技術というのが、この10年の間に爆発的に、それこそシングルセルとかメタゲノミクスとかと同じぐらいテクノロジーとして進展して、この分野が開拓されていると言っても過言ではないかと思えます。

迷走神経は左と右があります。左迷走神経と右迷走神経です。腹側迷走神経と背側迷走神経と言う人もいますが、今回は左と右と簡単に申し上げます。ここは大事なスライドなので30分を超えてしまうかもしれませんが、詳しく御説明します。

こちらが左の迷走神経です。こちらが右の迷走神経です。さっ

きも言いましたように、迷走神経は求心路と遠心路があります。迷走神経は求心路が80%で、遠心路は20%ぐらいの割合で、束になって神経を形成して、ニューロンを形成していると言われていきます。だから、求心路が恐らく大事なのだろうなとまことしやかに皆が言っています。

求心路から御説明すると、求心路がこうやっていきますと、この神経節、nodose ganglionというのと、jugular ganglionという2つの神経節があります。ここに求心路の細胞体があります。ですから、求心路の神経細胞はここにいます。この求心路というのは脳に入っていくと、NTSと言って、延髄孤束核という所に投影されます。そして、ここからインターニューロンという小さな神経を使って、このDMNという延髄背側運動核に投影されます。そして反射が起きて、こちらから遠心路に伝わって、このように行きます。遠心路の細胞体は、この延髄背側運動核にいます。この神経節はただの素通りです。こうやっていって、こうやって反射されて、元に戻ると言われています。これが左と右にあって、神経節というのは代表的には、nodose ganglionというものとjugular ganglionというのがあります。これが今非常に注目されていて、この神経節は一体どういうことをやっているのかということが、2つの神経節で違うことをやっているのではないかというのが、最近のSingle-cell analysisによる、迷走神経の求心路のサブタイピングが行われているというのが現状です。

ここまでが教科書にも書いてあることなのですが、今すごく話題になっているのは、迷走神経は左と右では大違いなことをやっているのだということが、だんだん分かってきます。これは一言で言うと、アシンメトリーです。非対称的なことをやっている神経です。左の肺と右の肺だったら、同じことをやっているし、右の腎臓と左の腎臓だったら同じことをやっているし、左の乳房と右の乳房は同じことをやっているのに、この神経の左右の神経は全然違うことをやっているのではないかということが、最近話題になっています。

ただ、ここにありますように、腹腔枝というのがありますが、celiac branchというのは、右の迷走神経の枝です。この腹腔枝というのが腸管を支配する迷走神経と言われていて、ほとんどの人たちが腸管というのは右迷走神経でドミナントに支配されているのだと思っていました。でも、一方ここにaccessory celiac branchという腹腔枝というのがありますように、これは左迷走神

経から枝分かれして、腸に支配するというので、よくよく見ると、迷走神経は左右両方とも腸管を支配している可能性もあるということが最近分かってきました。

後でお話する肝臓の話で余興なのですが、肝臓枝というのは恐らく左迷走神経から行って、こうやって上がっていくのではないかとされていて、肝臓枝というのはここにあることが分かっています。

このようなわけで、迷走神経オタクの私からすると、もっとももっと時間を掛けて説明したいのですが、迷走神経はアシメトリーがあって、実はすごく面白い神経で、脳腸相関をつなぐ大事な神経なのではないかというように最近は言われているわけです。

その迷走神経を語る上で、ものすごい恩人が日本にいるということを忘れてはならないと思います。これは新潟大学の名誉教授で、新島旭先生なのですが、この方が1960年代から1990年代にかけて、迷走神経を片端から切った人です。この人はラットだったのですが、ラットで迷走神経を片端から切って、生理現象がどのようになるのかということをやった世界的なパイオニアです。ですから、新潟大学の生理学教室がなかったら、私たちは今回の研究はできませんでした。この方のお弟子さんが日本にたくさん残っていて、その人もたまたま自治医大の先生でしたが、その先生に迷走神経をマウスの世界で、*in vivo*で殺さずに神経を切断するという方法をたくさん教えていただいたということの源流の先生です。

まず、先ほど前置きが長かったのですが、そういうことを調べたいために、ちょうど横隔膜下の左迷走神経と右迷走神経をハサミで両方切る。迷走神経本幹を切断するというのを、まずやってみました。

ここを切断すると、腸管の信号あるいは肝臓の信号、全部一網打尽に横隔膜から下の部分の迷走神経支配は切断することができるということで、まず最初に、一番簡単な迷走神経切断術を行いました。

そうしたところ、驚いたことに、迷走神経を切断すると制御性T細胞がどたんたんと減ることが分かりました。これは切断して48時間後です。タイムコースを追っていますが、1日目から減って、1週間まで見ていますが、ずっと減り続けるという現象を見つけました。

こちらはROR γ tでマーカーしていますので、末梢性Tregで、

すなわち腸管で作られていると今まで言われていた、腸管 pTreg を見てみますと、こちらも減っているということが分かりました。今日はお示しませんが、腸管に存在する胸腺型の Treg は変わらなくて、末梢型の pTreg だけ、このように 48 時間たつとどんと減るということを見つけたわけです。

これは最初驚いたので、この実験は恐らく 10 回以上やっていますけれども、非常に再現性よく減るということが分かりました。

何で減るのかなと思って、先ほど腸管の Treg はどうやって作られるのかと言うと、APC、抗原提示細胞の中で、ビタミン A をレチノイン酸に変える変換酵素を持っている ALDH というのが非常に大事だということでは言われていたので、まず迷走神経からのシグナルが切断されると、恐らく抗原提示細胞の ALDH が減るのだろう、この酵素が減るのだろうということでやってみたところ、予想どおり迷走神経本幹を切ると、この酵素が減っているということが分かったので、つながりとしては、迷走神経の遠心路が、まず抗原提示細胞の APC に作用して、その ALDH を下げて、その結果 Treg が減るのではないかということ、そういう順番なのではないかというように仮説を立てました。

それでは、迷走神経遠心路から APC までの間にシナプスがあるのだとしたら、どういうトランスミッターを使っているのかということ、RNA シーケンスをバルクで行ったところ、大腸の APC と脾臓の APC を調べてみたところ、驚いたことに、アセチルコリン受容体の M1、ムスカリン受容体の 1 番が腸管の APC に強く発現するということが分かりました。

例えばロックフェラー大学の Mucida 教授などが言っているアドレナリンの $\beta 2$ の受容体は脾臓でも発現しているし、結腸でも発現している。あとは、セロトニンも結構こうやって発現しているのですが、こういうのをあまり今回追及するとフォーカスがぼけるので、今回はムスカリン受容体の 1 番だけに注目して、恐らく抗原提示細胞、マクロファージや樹状細胞が持っているムスカリン型 1 型のアセチルコリン受容体 (mAChR1) を介して、ALDH の制御が行われているのではないかとこのように考えました。

実際に本当にそうなのかということで、マウスの腸管の APC を採ってまいりまして、様々なニューロトランスミッターをかけてみたところ、ムスカリンだろうがアセチルコリン受容体ですので、アセチルコリンをコントロールに置いて、ムスカリンを入れますと、このように ALDH が強く発現するのに対して、腸管で多分使わ

れているだろうと思われるようなニューロトランスミッターを様々かけてみたのですが、アドレナリンやサブスタンス P やセロトニンやニューロメジン U などは、ALDH を誘導しないということで、ますます RNA シーケンスの結果のとおり、ムスカリンを介して、ムスカリン型のアセチルコリン受容体を介して ALDH の発現の強弱がコントロールされているのではないかとこのように考えました。

実際にムスカリンの受容体が関与しているかどうかということを検討するために、たまたま熊本大学の先生がお作りになったムスカリン 1、2、4 のトリプルノックアウトマウスがあって、それを御供与いただいて、それを使わせていただきました。

そうしましたところ、ALDH の 1 番でも 2 番でも、いずれも正常マウス、ワイルドタイプのマウスはムスカリンをかけると ALDH は上がるのですが、ムスカリン 1 がノックアウトされていると、アップレギュレーションがされていないということで、確かにムスカリン受容体を介した現象であるということ、ムスカリン型のアセチルコリン受容体を介した、APC に対する作用が、ALDH を上げているのだということが分かりました。

実際に、これがヒトでも同じことが行われているのかということで、ヒトの検体を頂いて、同じようにヒトの APC を分離した後、ムスカリンを添加しますと、ALDH1、2 のいずれも誘導されるということで、これはヒトでも起きている現象なのではないかと今は考えています。

実際に、迷走神経の本幹を切ると、Treg が関係しているのは IBD モデルだろうということで、DSS 腸炎モデルをやってみました。一番有名な潰瘍性大腸炎モデルですが、迷走神経の本幹を切ると、腸管の Treg が減るのだから、腸管の炎症が起きやすくなるだろうということです。

実際に予想どおり、迷走神経の本幹を切ると腸炎が悪化する、体重減少が非常に大きく起きてますし、臨床データである Disease Activity Index も、迷走神経本幹を切ると、腸炎が悪化するということが分かったわけです。ただ、この現象は既に 10 年前には知られていました。非常にディスクリプティブな論文ですが、迷走神経を切ると腸炎が悪化するということは、既に他の報告者によって報告されていたわけです。

次に、さっき迷走神経の支配についていろいろと申し上げましたが、あれは全部ラットの話で、マウスの迷走神経学の解剖学というのはまだ未開拓で、ほとんど分かっていないという現状なの

で、ラットで行われたことが、本当にマウスでも起きているのかどうかということを検証する意味で、一つ一つ神経節の活性化を見てみました。

まず、DSS 大腸炎をやってみますと、DSS 腸炎を起こして、腸管に dysbiosis が起きて、腸に炎症が起きて、そうなったときに脳にちゃんとシグナルが送られているかどうかということで、迷走神経の左右の、先ほど jugular ganglion と nodose ganglion があると云った nodose ganglion の活性化を P アークで見てもみますと、DSS を起こすと、左右いずれも活性化されるということが分かりました。ですから、腸管に関しては左の迷走神経からも右の迷走神経からも、腸で何か起きているということを知らせるために、神経節で活性化が起きているということが分かりました。

実際に延髄を見てみますと、これが延髄の孤束核という所がちょうど切れる断面ですが、ここが NTS と言って延髄孤束核の左で、こちらが右です。レフト、ライトのいずれにおいても、DSS 腸炎を起こすと延髄孤束核の、これは c-Fos で見ていますが、活性化が起きるということで、腸に炎症が起きると延髄に必ずシグナルが送られているということを検証したわけです。

次に注目したのが、肝臓なわけです。なぜ肝臓かと言うと、先ほどもお話したとおり、今まで腸管というのは右迷走神経に支配されていると、みんな信じていたので、何で左側の迷走神経が活性化されているのかということに答えなければいけないということで、私たちは少しだけある accessory celiac branch なんてほとんど分かっていなかったのですが、この celiac branch が腸管を支配しているとばかり思っていたので、左迷走神経が発火したということは、もしかしたら肝臓が関与しているのではないかと考えたからです。なぜならば、先ほど申し上げたとおり、肝臓は左迷走神経を介して脳に信号を送るということは、かねがね知られていたから、恐らく DSS 腸炎と脳との間に、肝臓が介在するのではないかというように考えたわけなのです。

これが、肝臓の迷走神経支配です。これもややこしくて面白いのですが、これが左迷走神経で、腹側神経枝ですが、太いものが胃に行きます。これは胃枝、gastric branch です。肝臓に向かう神経があるのですが、肝臓の神経はずっとこうやって行って、これが肝臓枝で、common hepatic branch なのですが、これが行って、最後はここで枝分かれして肝臓の中に入っていきます。あとは portal vein、門脈を支配していると言われていています。もう一つ大

事なのは、gastricduodenal branch と言って、胃の一番後ろ側と十二指腸を支配しているだけではなくて、膵臓も支配しているという枝が、ここにあります。ですが、これはマウスが小さいので、ここを切るのが精一杯で、ここを切って評価するという実験を行いました。

レビュワーからは、「あなたはここを切っているけれども、このブランチがあるだろう。だから、膵臓に作用しているはずだから、ホルモンの関係がどうなっているのかを答えて欲しい。神経が関係していると言い切っているが、ホルモンによる作用なのではないか。」とあって、私たちは、ここに膵臓のほうに左の迷走神経が枝を張っているということは、レビュワーから聞いて知ったのですが、こういうこともあるということです。いずれにせよ、後でそれはお答えします。

これが、まだパブリッシュしていないのですが、今やっている仕事で、きれいな写真なのでお見せします。肝臓は、これまで自律神経の支配というのはあまりないのではないかと言われていたのです。例えば肝臓を叩いてもあまり痛くなりません。肝硬変になっても急性肝炎になっても、肝臓が痛いと言いません。ですから、肝臓というのは自律神経はほとんど走っていないのではないかと医者は思っていました。しかし、本当なのかをもう一回自分たちの手で、マウスの肝臓ですが調べてみます。

そうすると、これは絶対何かしているだろうなということが分かる写真ですが、これは門脈域、portal vein です。portal vein の赤いものが肝神経です。この神経に沿ってマクロファージ、APC がへばりついています。ですから、これは何かをしています。何かしているだろうなとあって、今わくわくしているところなのですが。

御覧になっていただくと、神経と離れた所のマクロファージというのは丸々しているのです。こういう所の神経は丸いのです。でも、神経にへばりついているものは、非常に仕事をしているような、形を変えている像。これはすごく美しい写真なので、次の仕事をやろうと思ってやっているところなのですが、言いたいのは、肝臓にも神経が門脈域に入り込んでいるし、そこには免疫担当細胞の、これはクッパー細胞なのか骨髄由来のマクロファージなのかまだ分からないのですが、多分骨髄由来のマクロファージなのですが、これがいます。

次に、本当に肝臓から脳に神経が行っているのかどうかを、こ

これは今流行っている方法なのですが、retrograde tracing と言って、肝臓にトレーサーを打って、数日後か数週後に nodose ganglion を見て、そこにちゃんとトレーサーが行っているかを見てやるのですが、肝臓にトレーサーを打つと、確かにこれまで言われているとおり、左側の迷走神経の nodose ganglion にトレーサーが行っているということで、肝臓はやはり左迷走神経支配なのだということが分かりました。

その後に、さっきのここを切る、肝臓枝の枝を切るという技術を使って、迷走神経肝臓枝を切ってみました。切ってみたところ、左も右も見てもみますと、肝臓枝を切ると、左側の活性化が落ちることが分かりました。右は関係せずに、左の nodose ganglion の P ークによる活性化が落ちているということで、確かに肝臓から左の迷走神経を介した神経の活性化というのは、肝臓枝を切断すると、左の神経節の活性化が落ちることが分かったわけです。実際に左の迷走神経の枝である肝臓枝を切ったところ、確かに肝臓枝は c-Fos が下がりますし、右は変わらないということが分かりました。左側は下がるけれども、右は変わらないということ、NTS という求心路の投影場所である延髄孤束核という所が、左の迷走神経で下がるということを見つけました。

もう一つ大事なことは、DMV という所を見ていただきたいのですが、これは延髄背側運動核です。すなわち遠心路です。遠心路の細胞体がある所ですが、これも左の肝臓枝を切ると、反射の延伸度が落ちているということが分かったので、確かに迷走神経求心路が延髄孤束核に行って、その間、多分インターニューロンがあるのだと思うのですが、インターニューロンを介して、DMV という遠心路を活性化しているのだらうなということが分かりました。

さて、次の話がアシンメトリーの話です。私たちの研究者で非常に器用な男が 1 人いまして、鈴木先生と言うのですが、ここを切ることもできますし、左と右を分けて切ることもできたのですが、まず御覧になっていただきたいのは、全体の迷走神経本幹を切ると、確かに Treg は減ります。ここを切ってしまうのだから、Treg は減ります。しかし、ここの肝臓枝だけを切っても、全体を切ったのと同じぐらい減るということが分かりました。ちょっと言いすぎかもしれませんが、ここを切ったところの効果は全てここで説明できるのではないかと言わんばかりのデータです。すなわち、様々な腸管から脳に行く信号があるはずなのに、あるいは脳から腸に行く信号があるはずなのに、肝臓枝を切ただけで

Treg が減るといふ現象の最大の減り具合が、ここで見て取れたので、多分、肝臓の迷走神経が、実は腸から脳に行く迷走神経よりも大きな役割を果たしているのではないかと、私たちは今考えていますが、それは想像です。ただ、肝臓枝を切ると、迷走神経が脳に行かずに腸管の制御性 T 細胞がどんと減ることが分かりました。

もう一つ次にやったことというのは、左と右を切ったところ、驚いたことに、左を切ったときだけ、大腸の制御性 T 細胞が減ることが分かって、恐らく小腸、大腸のいずれにおいても、左の迷走神経からの神経反射というのが、腸の Treg のコントロールに重要なのではないかと。ここで、アシンメトリーを私たちは証明したと。これはすごく驚いたデータだったのですが、制御性 T 細胞は、左利きということで覚えていただきたいのです。腸管の Treg 細胞は左利きと、研究室では皆でそのように言っています。

そのようなわけで、一つ一つ詰めていったのですが、ムスカリン型のアセチルコリン受容体依存的に ALDH 発現が本当に起きているのか、ノックアウトマウスを用いて、先ほどのトリプルノックアウトマウスです、ムスカリン 1 受容体のノックアウトをトリプルノックアウトマウスを用いてやりますと、肝臓枝を切ると、ワイルドタイプだと ALDH の発現が下がりますが、ムスカリンノックアウトマウスだとそれはキャンセルされることが分かりましたし、制御性 T 細胞も同じで、先ほどは全体の迷走神経を切りましたが、肝臓枝を切っただけで、ワイルドタイプは Treg が減りますし、末梢型の Treg も減りますが、その作用は肝臓枝を切断するとなくなってしまうことを証明しました。さらに、このグラフを見ていただきたいのですが、肝臓枝を切ると制御性 T 細胞は下がりますが、システミックにムスカリン型のアゴニストを投与すると、それがキャンセルされるということが分かったので、恐らくムスカリン型のアセチルコリン作動薬によってキャンセルされるということ、ムスカリン型のアセチルコリン受容体を介して、制御性 T 細胞が作用しているということが分かったわけでありませう。

最後に、これはいろいろレビュワーに突っ込まれたことをやっただけなのですが、最近、制御性 T 細胞は雄と雌で数が違うということが、脂肪組織の制御性 T 細胞などで言われていたのですが、こういうことを聞かれたと思うのですが、雄と雌で同じようなことが言えるのかといったところ、雄でも雌でも、肝臓枝を切るとちゃんと減るといふことで、それとマウスとラットでは解剖学が全

然違うからラットでもやれと言われて、ラットでもこのようになっているということです。

もう一つは、B6でもなく、BALB/cでも同じように、制御性T細胞が肝臓枝を切ると減るということで、恐らく肝臓枝を切断後のpTregの減少は生死を超えて、ヒトでも同じようなことが言えているのではないかと、私たちは今考えています。

次に、迷走神経を切断するというのはどういうことかと言うと、これはテクニカルにも弱点なのですが、求心路と遠心路の両方を切ってしまうことになります。ですから、迷走神経肝臓枝を切ったときに、本当に求心路が大事なのかどうかというのは分からないのです。ですから、求心路だけをブロックする方法としては、古典的にカプサイシンというのを使う方法があります。このカプサイシンを肝臓枝の所に塗ると、数日以内には求心路が殺されて、遮断される、こういう系を使ったのですが、カプサイシン塗布48時間後には、こうやってTregはかなり減っていますし、ALDHも減っているということで、迷走神経の遠心路を介した減少ではなく、迷走神経肝臓枝の求心路を介した現象だということを見つけました。

最後に、冒頭で時間をかけて御説明しましたが、腸管はややこしい神経系だと言って、独立系のenteric nerve systemがあるのだと申し上げました。遠心路が迷走神経で、直接、迷走神経がAPCとシナプスを作っているのか、迷走神経が1回ENSという独立神経系にインターニューロンして、そのENSがAPCに作用しているのかということを見つけるために、私たちは後者、すなわちENSを介しているだろうということを証明するために、肝臓枝を切断後のenteric nerve systemの活性を見てみました。

こちらは迷走神経全部を切った場合、こちらは肝臓枝だけを切った場合なので、こちらだけを見ていただければよろしいのですが、肝臓枝を切ると、ENSのc-Fosの発現も下がります。すなわち迷走神経のその先のENSの活性化が起きていないということです。そして、そのENSが死んでいないことを証明するために、ENSのpanマーカーであるハンド2は、両方とも変わりありません。そして、ENSのアセチルコリンが減っているということが分かって、ノルエピネフリンとかCGPRとかCGRPとか、別なマーカーではなく、アセチルコリンが下がっているということで、ちょっとややこしいのですが、ENSにもたくさんの種類があると申し上げましたが、ENSの中でもアセチルコリン作動型のENSの活性化が落ちて、この

アセチルコリンが出ないために、ムスカリン型受容体を介したALDHが上がるという現象がキャンセルされるのではないかと私たちは結論付けました。あとは、ベサネコールというムスカリン型の作動薬を使うと、今の現象がキャンセルされる、リストアされるのだということを証明しました。

ここからが本題です。腸内細菌です。今回、腸内細菌についての会なので、腸内細菌の会議というのもやっているのですが、これがシャム手術で、こちらが肝臓枝を切断したのですが、御覧になっていただくと、それほど腸内細菌叢の差はありません。よく見ると、プロテオバクテリアが増えているのではないかと言う人もいますが、我々は、今回はシャムと肝臓枝を切断することによって、ディスバイオーシスはそんなに起きていないのではないかと結論付けました。ただ、これはnが少ないので、今後はもう少し深くメタゲノミクスを行って、シャムと肝臓枝を切った後の腸内細菌叢の変化は見てみたいと思うのですが、それほど変わらないという結論をしました。

実際に、これがシャム手術をしたマウスの弁、これは肝臓枝を切断した弁を無菌マウスに移植すると、Sピーク同様に、Treg細胞はリストアされていますので、これはGerm-freeで少ないのですが、肝臓枝を切ってディスバイオーシスになった結果、pTregの変化が起きたというようには、私たちは考えていません。ただ、スピーシーズ・レベルで見ると、何か面白い菌が出てくる可能性はあると思うのですが、現状はそういう結論をしています。

実際にCo-houseの実験もやりましたが、肝臓枝を切ったマウスとシャム手術をしたマウスをCo-houseしても、やはり肝臓枝を切ったマウスだけが、Tregが減っているので、腸内細菌の関係はあまりないだろうと思っています。

あとは、抗生剤を投与するとこの作用がキャンセルされるので、腸内細菌の存在は必要なのは分かりました。腸内細菌の存在は必要なのは分かったのですが、絶対にこういうディスバイオーシスを起こした何かの腸内細菌が必要だというようには、結論はつけなかったわけです。これは、下はpTregですが、同じように、pan Tregと同じようなデータになっています。

これが最後のほうのスライドだと思うのですが、腸内細菌の存在が必要であるということを証明するために、まず通常のCo-houseの実験をしたのですが、Co-houseしても、肝臓枝を切ったものは腸炎が悪化することが分かりました。もう一つは、抗生剤

を投与すると、迷走神経を切断した作用がキャンセルされるということで、肝臓枝を介した Treg の制御には腸内細菌の存在が必要だということも分かりましたし、その腸内細菌は恐らく MyD88 依存的に起きているのだということで、場合によっては、そんなにユニークな腸内細菌ではなく、腸内細菌の PAMP とか MAMP といった、共通の腸内細菌が持っている特性によって、この現象が制御されているのかなと思っています。

これは最後の実験ですが、パラビオーシスの実験ですが、先ほど gastricduodenal branchがあるから、膵臓のホルモンによって影響しているのではないかと言われたのですが、私たちはパラビオーシスの実験もやって、パラビオーシスをやったところで、やはり肝臓枝を切った側の腸の Treg は減るけれども、液性因子が共通化された、もう一つのシャム側のこちらのマウスに関しては、Treg は減りませんということなので、今回は液性因子ではなく神経反射が作用しているのではないかということで結論付けました。

そんなわけで、まとめますが、恐らく腸内細菌とか食事とか、様々な環境があって、それによって腸管が何か変容を起こしてしまって、その変容を起こした腸内細菌が常に肝臓にシグナルを送って、肝臓はそれを受信して腸管の情報を統合して、左迷走神経を介して脳に信号を送って、そして神経反射、vagovagal reflexによって、腸管にこういった作用を起こして、Treg を維持するという機構があるのではないかということを見つけたわけです。

何を言いたいかというと、この研究をスタートするときのもう一つの疑問というのは、脳腸相関、脳腸相関と言っても、胃とか十二指腸とか小腸の上の部分とか下の部分とか大腸とか、環境は全然違うのに、1本の自律神経で脳に信号を送った場合に、それぞれの場所で全然違う情報が脳に伝わってしまって、恐らく脳は誤作動するのではないかというように思って、1回どこかでまとめる場所が必要なのだろうということで、門脈という大動脈を使って、肝臓に情報を集積して、肝臓の中で今の腸内細菌の環境を理解して、脳に伝えて、制御性 T 細胞を支配している機構があるのではないか。先ほど言いましたが、腸管の制御性 T 細胞は、これまで腸でできると言われていましたが、ちゃんと脳という高次機能によって支配されているということが分かったわけです。

最後は余談ですが、PMDA の方もいらっしゃるので、これを使って私たちは腸内細菌療法をやろうとは思ってなくて、これも PMDA の方にも、よくこれから御相談させていただきたいと思うの

ですが、今、世界で bioelectronic medicine というのはすごく流行っています。寝耳に水みたいに思われている先生方もおられると思うのですが、今、てんかんの治療で、左の迷走神経を常に刺激して、求心路を刺激させて脳に信号を送るという治療で、vagus nerve stimulation (VNS) と言って、ニューヨークの Kevin Tracey 先生などが、今盛んにやっている治療です。欧米では年間 30 万人の方が、てんかんの患者でこの治療をやられているのですが、日本ではたったの 200 人しかやられていません。

世界の先生たちの情報を聞くと、この vagus nerve stimulation というのは難治性のてんかんに対してすごく効くと聞いています。これは治療拡大されて、アメリカでは鬱病にも認可されています。こういった迷走神経というのは、脳腸相関の中で極めて重要な部分で、それをアメリカ人たちは、その迷走神経を機械的に刺激することによって、脳の病気を治そうという試みがあります。

実際に、これはクローン病でも行われています。あとは関節リウマチでも行われています。それと、術後の腸閉塞に対して、ここに胃などに電気刺激を行って、強制的に迷走神経を刺激するという治療方法も徐々に行われていて、私は、今、真剣に hepatic vagus nerve stimulation という機械を町工場の人と一緒に作ろうと考えているところです。実際に、肝臓というのは、腸管の Treg だけを支配しているわけではなくて、肥満、糖尿病といったところで、必ず肝臓は脳と膵臓をつないでいますし、脳と脂肪組織をつないでいるので、ここにデバイスを作って、肝臓の特異的な vagus nerve stimulation というシステムを使うことによって、肥満や潰瘍性大腸炎や糖尿病を治せるのではないかとあって、一応特許を取って、非臨床試験として、このデバイスをラットでやり始めて、そういった治療をやっていきたいと考えているところです。以上です。

○山口部会長 金井先生、膨大なお話をまとめていただき、ありがとうございます。委員の皆様から、今の金井先生の御講演に御質問等がございましたらお願いいたします。

○大野委員 大変素晴らしいお話をどうもありがとうございました。2つあります。1つは、肝臓の求心路ですが、先ほどの ENS で肝臓までつながっているというか、求心路ということは肝臓から脳に行くのですよね。腸と肝臓の間はどのようにつながっているのでしょうか。

○金井委員 腸と肝臓は、門脈を介して代謝物、あるいは腸内細菌の代謝物、MAMP や PAMP という Toll-like receptor のリガンドが門脈を介し

て肝臓に届けられて、そこで肝臓の求心路が刺激を受けて、求心路がアクション・ポテンシャルをこしらえると考えています。

○大野委員 遠心路は関係ないということは、最終的に腸に返ってきて Treg が増えなければいけない。

○金井委員 肝臓から求心路に行って脳に行って、脳から遠心路は同じ迷走神経の高速道路を使って、今度は肝臓に戻るのではなくて、腸に戻る迷走神経を使って、その迷走神経が腸管の ENS にシナプスをして、その ENS がアセチルコリンを出して APC を活性化するということです。

○大野委員 少しついて行けなかったのですが、先ほど遠心路は関係ないと途中でおっしゃっていたような気がしたのですが、関係なくはないのですよね。

○金井委員 肝臓には関係すると思います。肝臓のホメオスタシスには関係していると思います。肝臓枝の遠心路は関係ないと言ったのです。

○大野委員 なるほど、分かりました。

○金井委員 肝臓枝にカプサイシンを塗っているのです。

○大野委員 なるほど。では、全体の遠心路は関係あるということですか。

○金井委員 関係あります。

○大野委員 分かりました。あと、腸内細菌の最後の所ですが、腸内細菌がないとキャンセルされるみたいなことをおっしゃっていたかと思います。腸内細菌がないと、もともと Treg が少ないし、もともとシヤム自体が下がってませんでしたか。アンチバイオティクスをやると。

○金井委員 そもそもこれは減りますよね。

○大野委員 はい。なので、腸内細菌がないと Treg がもともと減るので、シヤム自体も Treg が減っているから、見かけ上は差がなくなっているけれども、本当に迷走神経の所にも腸内細菌を感知しているかどうかは分からないと思います。

○金井委員 MyD88 で、MyD は腸内細菌だけではないですから、弱いですかね。

○大野委員 少し分からないのですが、そういう可能性もあるかと思い聞いてみました。

○金井委員 そうですね。

○大野委員 どうもありがとうございました。

○金井委員 ありがとうございます。

○金委員 金井先生、非常に素晴らしいお話をありがとうございました。2点お聞きいたします。消化管機能を亢進させる目的で、ムスカリン受容体刺激薬やコリンエステラーゼ阻害剤などを使うことがあ

るかと思いますが、そういう薬剤で、実際に腸管の Treg が増えるという可能性はあるのでしょうか。

○金井委員 今回、私たちは時間の関係で、アンタゴニストやアゴニストの話は、ベタネコールだけしかお話しませんでした。ベタネコールを全身投与すると Treg は増えるということ、そして、腸炎を抑えるということを証明していますので、恐らく、ムスカリン型のアセチルコリン受容体を介した現象が、Treg を制御して、腸炎を抑制したりしているのではないかと考えています。

○金委員 そうすると、そういう薬剤も、例えば、IBD の治療薬の候補としての可能性はいかがでしょうか。

○金井委員 これは、いわゆるニューロトランスミッターですから、先行研究がものすごくあります。ムスカリン型のアセチルコリン受容体作動薬は、有害事象が強くてほとんど頓挫してしまい、製薬企業もやる気がないというのが現状です。そういうものを掘り起こすことは一つかと思うのですが、私は神経刺激の治療のほうがすごく面白いと思っています。

実際に、てんかんの患者に VNS をやって、体重が減ることが言われています。これはあまり知られていないのですが、10%ぐらい体重が減ると言われています。ですから、肝臓枝を刺激すると、肥満などそういうものにもいいのではないかと、トランスミッターを全身投与するよりは、副作用が少ないのではないかと考えていて、今、そちらのほうの創薬、医療機器の開発をやっているところです。

○金委員 ありがとうございます。あと、もう1点ですが、腸内細菌の中に、例えば、ラクトバチルスなどで、アセチルコリンを産生するような菌がいるということが報告されている、そういうアセチルコリンを産生する腸内細菌がダイレクトに Treg を誘導する可能性もありますか。

○金井委員 あると思います。でも腸内細菌が作るアセチルコリンはどれほど出ているのかというような。

○金委員 そうですね。

○金井委員 もう一つ大事なのは、私たちが見ている神経節はアウエルバッハ叢なのです。ですから、粘膜の随分奥の部分なのです。その神経体から流して行って粘膜層に走っている所で APC がやり取りしているので、アセチルコリンは APC に作用さえすればいいのだから、腸内細菌が作るアセチルコリンが吸収されて、APC に作用すれば、もしかしたらそういう現象があるかもしれないというのは、

まさに竹田先生が、昔、腸内細菌を作る ATP とかが何かをするというのと似ていることが起きているのかもしれないのですが、いいアイデアだと思います。セロトニンを作るのとか、ニューロトランスミッターが腸内細菌を作るところまで私はフォローできていないので、少し勉強してみます。ありがとうございます。

○山下委員

神戸大学の山下と申します。金井先生、すごく興味深いと言いますか、素晴らしいデータの御紹介ありがとうございます。迷走神経は、我々、循環器の領域でも重要な、迷走神経反射で倒れる方は過剰なレスポンスでなるわけです。というのは、過剰であれば、既に先生が言われたように、薬として過剰に反応すればやはり逆の副作用というのがあると思います。

1つ質問です。今日のお話の中で、先ほど大野先生も少し気にされていた、遠心路を最終的に伝わって Treg を誘導するとか、何かアクションを起こすのであれば、逆に、そこだけ治療すればいいのではないかと。先生のお話では、肝臓枝から1回脳に返して、その後は分からないけれども、そこを利用して最終的に治療しようではないかという考え方だと思いますが、単純に考えれば、遠心路だけを刺激すれば、適切な場所だけというか、そういう治療もできるのかと、ふと思ったりしたのです。あえて肝臓枝である意味と言いますか、それは腸内細菌が関係すればそこをターゲットになると思うのですが、先ほどのペースメーカーのような刺激で、そこをされる意味はどこにあるのかなと。

○金井委員

炎症性腸疾患だけを治したいと思ったら、山下委員がおっしゃるように、左迷走神経の遠心路が大事ならば、accessory celiac branch だけを刺激すれば安全だと思います。でも、あそこの肝臓枝を刺激するのは、一つ私自身の夢なのです。

なぜかという、皆さんは笑うかもしれませんが、クローン病や潰瘍性大腸炎の患者は、暗くて鬱の傾向のある患者さんがすごく多いのです。それは迷走神経のトーンが非常に下がっている。これも山下先生の領域で言えば、heart rate variability が下がっているということは既に言われているのです。私は脳の高次機能も迷走神経が支配していると思っていて、今、私は迷走神経の神経反射だけのお話をしましたが、延髄孤束核から自律神経中枢の上のほうに上がっていき、いわゆる心を豊かにするとか鬱を抑えることにも肝臓枝が関わっていると私は思っているので、一挙両得で、クローン病の患者の全身、朗らかな患者さんになっても

らい、炎症も抑えるという意味においては、あの肝臓枝を刺激するのが一番いいのではないかと考えています。

今言われている左の迷走神経を刺激するというものは危ないのです。なぜかというところ、求心路以外にも、直接、遠心路を刺激してしまうので、心臓が止まってしまう可能性があります。左迷走神経と右迷走神経だと、心臓が止まってしまうのは右迷走神経なのです。ですが、左迷走神経も危ないのです。ですから、もう少し末梢から求心に向かう所を探すと、心も豊かになるようなシステムを、肝臓枝を刺激することによって、まず上に行ってから下りていかなければいけないので、肝臓枝を刺激するから心臓が止まるということはないと思うのです。ですから、このほうが安全なのかと考えています。ただ、今、外科医と相談しているのですが、どこにバッテリーを置いておくかというところが難しいのです。肝臓に埋め込むかというところ、それは駄目だろうと。バッテリーをどこに固定するかについて今悩んでいます。

○山下委員 分かりました。膨大な構想を教えていただき、ありがとうございました。

○山口部会長 金井先生、ありがとうございました。1点だけ教えていただきたいことがあります。今回の専門部会の目的がマイクロバイオーームの制御という話で、それを治療薬にしようとしているところが中心かと思っております。今日の金井先生のお話では、肝臓枝の神経から制御するというところが非常に重要なのはよく分かりましたが、マイクロバイオーームとの関係をどのように整理したらいいのかということについてはいかがでしょうか。最低限必要なところは分かったのですけれども。

○金井委員 私は昨日の夜まで、原発性硬化性胆管炎の治療の細胞療法を話そうと思っていたのです。しかし、山口部会長がお持ちのシナリオを見せていただき、神経反射の仕事が紹介されていたので、その話をしなければいけないのかと思い、今日、急遽この仕事を用意しました。実際のところ、細菌療法についてのサジェスションという意味においては、今日のプレゼンは話している場違いなのではないかと考えているのです。

○山口部会長 そういうことではないと思うのですが、多分、これはベーシカルに絶対に必要というところだと思うのです。恐らく、それがないと Treg が上がってこないわけなので、今後、我々の専門部会の中で、そこをどのようにうまくつなげていけばいいのかというサジェスションを頂ければ有り難いと思います。

○金井委員 今、私たちは、どのような腸内細菌でも神経反射は成立すると、一応、言っていますが、もう少し肝臓枝を切った場合とシヤム手術をした場合の腸内細菌叢をよく調べてみて、もしかすると、この神経反射を使って Treg を増やすという特定の腸内細菌が見つかったら、冒頭の、細菌を医薬品としてどのように応用するかというところにまさに当たります。

例えば、本田賢也先生が、よく Treg を誘導する 17 種類だか 20 何種類の腸内細菌叢をカクテルにしてやるというような話につながってくるのではないかと思っています。ただ、その際に、4 種類のカクテルがいいのか、1 種類でいいのかというところは、PMDA の皆さんと、いわゆる細菌という生き物を医薬品にするときの定義、培養したシャーレの条件によって菌の数が全然違うではないかとか、そういうルール、あと、有害事象が出るときの評価の仕方など、菌数の割合のルール、例えば、1 対 1 対 1 対 1 でカクテルにすると医薬品だったときの、本当に 1 対 1 対 1 対 1 の誤差を一体どのようにやっていかなければいけないのかというのは、今、まさに FDA が ■■■■■■ という会社と一緒に医薬品としてやっていこうという先例があるので、そういうノウハウを早くキャッチアップして、日本でも細胞療法がタイムラグなく患者に届けられればいいと思っています。

○山口部会長 金井先生のそのお話に安心しました。要するに、スクリーニングに関しては我々が一番求めているところかと思しますので、是非、その辺りのテーマの御意見を頂ければと思っております。ありがとうございます。あまり時間は残っていないのですが、ほかの委員から何かございますか。よろしいでしょうか。それでは、金井先生、長時間にわたる御講演、いろいろ御質問にもお答えいただき、どうもありがとうございました。

○金井委員 とんでもございません。

< 専門部会の進め方について >

○山口部会長 それでは、ここで全体を通じてマイクロバイオーームの今後の課題について、このようにやっていけばいいのかなと御提案いたします。最初に説明した資料 3 のスライド 10 を御覧ください。特にこの中に、今、金井先生に最後のほうで御説明いただいた所もありますが、例えば、開発に当たって、どのようにスクリーニングをしていくのかという点も非常に大きなポイントかと思っております。

したがって、箇条書きで挙げると、複数菌が揃って機能を示す場合に、その製法開発と特性解析はどのようにすればいいのかなど、今のように先生が御指摘された規格設定をどうするかという話。それからもう一つは、非臨床では問題になるのですが、個人間やヒトと動物でのつなぎをどのようにやっていくのか、動物のデータをどのようにヒトに外挿していくのか、それをどのように解釈するかという話、それから、非臨床での有効性をどのように実証していくかという話かと思っております。

それから、菌種の組合せによる腸内の増殖速度をどのように予測したり、あるいは定着を予測するかという問題があるかと思えます。あと、非臨床での安全性試験をどのように実施するのか。腸内だけにしか菌がないので、今までの非臨床の安全性試験の局所投与や全身投与で行うものとは違う安全性評価の考え方が必要になってくるのではないかと。

それから、恐らく、臨床適応に関しては、それぞれ適応ごとに評価の方法が違ってきますが、その中で共通してコンサーンする、例えば、長期フォローアップがあるのかどうかということところです。それから、それぞれ臨床適応ごとに、例えば、薬力学的な PD マーカーをどのように整理できるのか。恐らく、従来の臨床試験とかなり違う試験も想定されるのではないかと思います。例えば、投与においても胃で消化されずに腸まで到達させるような DDS も多分必要になってくるかと思っております。この辺りについて、整理して書いていくことができればいいのかと思っております。

これは私が勝手に考えた提案です。委員の方々からこのように考えたほうがいいのか、そういう御意見がございましたらお願いできればと思います。いかがでしょうか。どなたでも結構ですので、御意見を賜れば有り難いと思っております。今すぐに出でこないかもしれませんが、メールベースでも、こういうことをちゃんと書き込むべきだなど、そういう御意見もこの会議の後に送っていただければ、それをエディティングするときには、是非、取り込ませていただき、その次のときにさせていただきたいと思っておりますが、何かございますか。

○金井委員

慶應の金井です。PMDA の方々からすると、今までの化合物という製剤を承認するまでのプロセスと大分違うというところで戸惑うということが確かにあると思えます。これは漢方もそうだと思うのですが、本当にロットをそろえることができるのかなど様々な課題がある中で、アメリカで FDA は積極的にこういうものの細

胞療法をやろうと考えている中で、どのようにキャッチアップするのかというのが極めて重要だと思います。

ただ、日本は非常に特殊な国で、ミヤ BM などの整腸剤が医薬品になっています。あのような整腸剤がどういう規格で日本では承認されたかというプロセスをまず整理して、そして、今、先行する FDA で行われているようなプロセス、要するに承認プロセスを詳細にキャッチアップすると言うか、情報を知ると言うことがすごく大事で、日本人が日本人だけで何かをやろうと思うと、とてもではないが変な方向に行ってしまう可能性もあるので、やはり、先行する国のプロセスの仕方を、知人や様々なアクセスの仕方で情報を仕入れるということが、まず大事なのではないかと私は思います。

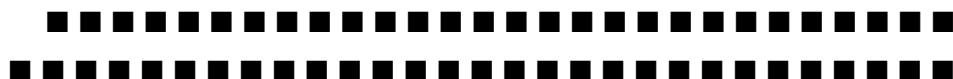
○山口部会長

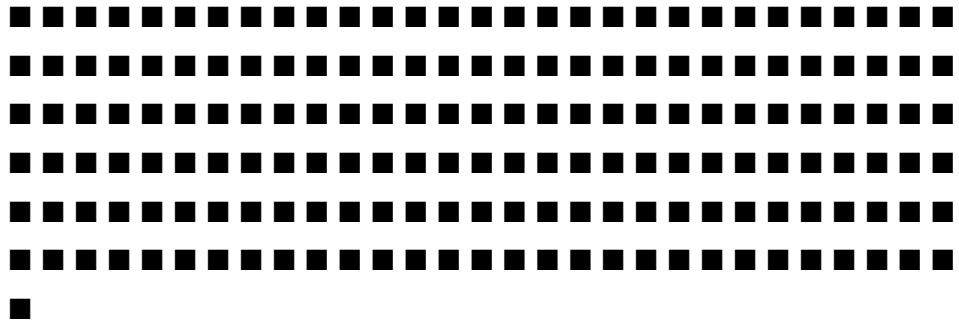
ありがとうございます。多分、古い腸内製剤がどのように承認されたかという情報はあまり残っていない状態だと思います。ただ、逆に膀胱がんに使われるような生きた BCG も一応承認はしているのです。それは単剤ですが、そのときの考え方は利用できるところもあるかと思っています。

あと、FDAでどういう議論をしているかというのは、個別の案件はさすがに情報が入らないのですが、PMDA と FDA は協力関係もありますので、必要な情報は、多分、PMDA の中の先生方を通じて入れられる部分があるかと思っています。ガイドラインなどに書かれている部分とか、2国間での協定の中で少し情報が得られる部分はあるかと思っております。ですから、その辺りについては、収集した上で、この専門部会に提供できるものがあれば、是非、そのようにさせていただければと思います。ありがとうございました。

○関口委員

産総研の関口です。私の立場だと、例えば、菌製剤を作ったときに複数の菌が混ざっているときには、どれぐらいの割合で菌がいるのかなど、菌の製剤を投与したときに、腸内でそれがどのように挙動するのかというときに、それを測ることが必要になってきて、メタゲノムだとかいろいろな方法で測らなければいけないと思いますが、それがちゃんとできているのかどうかという精度管理の部分は薬の開発においては重要なのではないかと考えています。私は全体の中ではそれほど大きな違和感を感じていないのですが、多分、それがどこかの中には入っているのかもしれませんが、そういう課題も重要ではないかと考えております。





○山口部会長 ありがとうございました。その辺りの実際に菌を扱って、それを標準化されているところの情報は非常に重要かと思いますので、是非、よろしく願いいたします。多分、今まで、例えばバイオ医薬品でも細菌を用いて作るということがあり、そういう場合にはバンクを作り、そのバンクの評価は国際的な考え方ができておりますので、逆に言うと、その辺りも今回の中に導入できればいいかと思っております。ありがとうございます。ほかに先生方、よろしいでしょうか。

○金井委員 慶應の金井です。今回の COVID-19 でつくづく感じたのですが、やはり、パンデミックなど非常に重要な課題があるときには、創薬はすごいスピードで、審査する側もスピードアップします。細菌製剤は、例えば、私がやっている潰瘍性大腸炎や、今すぐ死んでしまうような病気ではない病気で開発するときに、すぐくのんびり開発されてしまう可能性があります。細菌製剤に関して、生命の危機に瀕している患者を対象にして、喫緊の課題だという形のアプローチの仕方、例えば、クロストリジウム・ディフィシルの重症型、あと、多剤耐性菌で何も抗生剤が効かなくて、おじいちゃん、おばあちゃん、もう死を待つしかないという人たちが、今、病院の中で大変問題になっていて、そういう患者に対してはパイロット的に特急審査ができるような、PMDA にスピードアップのものがなくと、最近、COVID でよく感じます。

○山口部会長 ありがとうございます。多分、そういうお話になると、ここには佐藤執行役員がいらっしゃいます、いいですか。

○佐藤執行役員（次世代評価手法推進・医療情報活用等部門担当） 金井先生、大変お世話になります。いつもありがとうございます。今の先生がおっしゃられたことは全くそのとおりです。そういう死に瀕した病気の治療法などになると、やはり優先的な度合や政策的な関与がかなり強くなるのは全くおっしゃるとおりだと思います。実際にアメリカで開発されているものでクロストリジウム・ディフィシルのマイクロバイオームの治療法なども、恐らく、彼らも同

じような規制環境の中で進んでいるものだと思っております。恐らく、海外も日本もそういう課題意識については同じなのかと思えます。具体的に治療できるものが出てくると、例えば、それに対してオーファンの指定をすとか。様々な規制ツールを使って我々は前に進めるということになります。早く前に進めるような具体的なものが目の前に置かれるということがもう一つ大事かと思えますので、是非、御協力をよろしくお願ひしたいと思えます。ありがとうございます。

- 山口部会長 ありがとうございます。多分、この報告書が出来上がると、実際に PMDA がそれをどんなに重要視しているかということが目に見えてくると思えます。公開されて、場合によっては先生方の協力があり海外にも情報発信できる可能性もあります。そういうことが、開発側にとっても羅針盤になると思えますので、その辺りを是非踏まえまして御協力がいただければ有り難いと思えます。よろしくお願ひいたします。

<閉会>

- 山口部会長 他に、よろしいでしょうか。もう時間になってしまったのですが、もし御意見、御質問等ございましたら。よろしければ、本日の議事は以上にさせていただき、次回までにできるだけ何人かの先生にエディティングをお願ひするかと思えますが、是非、その辺りについて御協力がいただき、次回には少し進んだ形のお話と、専門家の御講演をお願ひさせていただければと思っております。事務局から、連絡事項がある場合はお願ひします。
- 事務局（浜岡先端技術評価業務調整役） 次回の専門部会は、10月28日(水)の14:00～16:00 の開催を予定しております。詳細等については追って連絡いたします。
- 山口部会長 では、第1回マイクロバイオーム研究に基づいた細菌製剤に関する専門部会を終了いたします。本日は、御協力ありがとうございました。