第２回マイクロバイオーム専門部会

日時　令和２年１０月２８日(水)
　　１４：００～
場所　ウェブ会議

＜開会＞

○事務局（渕岡先端技術評価業務調整役）　定刻となりましたので、第 2 回マイクロバイオーム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。

＜出席状況報告及び配付資料確認等＞

○事務局（渕岡先端技術評価業務調整役）　最初に、PMDA からの出席者について御紹介させていただきます。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）、林執行役員（再生医療製品・ワクチン等審査部門担当）、本田再生医療製品等審査部長です。

次に、委員の出席状況を申し上げます。当専門部会の 12 名の委員のうち、現在 10 名に御出席いただいており、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、本専門部会の成立を御報告いたします。また、本日は有識者として御講演いただくため、慶應義塾大学医学部の本田賢也先生に御参加いただいております。

配付資料の確認をさせていただきます。事前にメールでお送りさせていただいておりますが、議事次第・資料目録、資料取扱区分表、資料 1、参考資料 1 です。資料に不足等がございましたら、事務局までお申し付けください。

次に、資料の取扱区分についてです。資料取扱区分表を御覧ください。本日の資料は全て「その他」となっておりますので、委員各自で適切に保管・管理・廃棄をお願いいたします。

今回もまたウェブ会議ですが、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があります。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、マイクに関してはミュートの状態としていただき、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の状態に戻していただきますよう、お願いいたします。

今回は、ウェブ録音から文字を起こして議事録を作成いたします。速記業者の録音ではないため、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。この点を先におわびいたします。よろしくお願いいたします。

それでは山口部会長、議事の進行をお願いいたします。

＜マイクロバイオームに関するご講演と意見交換：常在細菌理解に基づく新規医薬品の開発（慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室　本田 賢也 教授）＞

〇山口部会長　それでは議題に移ります。先ほど事務局から御説明がありましたように、本日は慶應義塾大学医学部、微生物学・免疫学教室の教授である本田賢也先生に御講演いただきたいと思っております。本田先生は、米国でベンチャー企業であるVedanta Biosciences社の科学共同創設者（Scientific Co-Founder）として、また理化学研究所生命医科学研究センターの消化管恒常性研究チームリーダーとして、さらに、JSR・慶應義塾大学医学化学イノベーションセンターのマイクロバイオーム領域リーダーをされております。腸内細菌叢に関して、基礎及び臨床の両面から世界をリードされており、本日は、我々のメインのテーマであるマイクロバイオームについて、多方面から御講演いただけるものと思っております。本田先生、ではよろしくお願いいたします。

〇本田教授　山口先生、御紹介ありがとうございます。本日は、このような機会を頂きまして、誠にありがとうございます。たくさんスライドを用意してきており、早口で話すかもしれないのですが、専門部会の先生方は大体御存じの方が多いと思いますので、一回で話しても多分大丈夫だと思って進めたいと思います。

COI ですが、私は Vedanta Biosciences という会社と 4-Bio Capital という会社のアドバイザーをやっております。

釈迦に説法かもしれませんが、腸内細菌はいろいろな病気と関わっていること、病気のかかりやすさ、それから治療への応答性、抵抗性、そういうものと非常に深く関わりがあるということで、いろいろな疾患のターゲットになると考えられます。かつ、幾つかの病気においては、腸内細菌叢の移植、Fecal microbiota transplantation が極めて有効であるということも分かってきており、腸内細菌叢というのは少なくともマニピュレーション可能であって、介入可能であり、その介入によって治すことも出来得るというわけです。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

このように FMT がよくやられておりますが、闇雲にやっても、効くものと効かないもの、そのコントロールがなかなか難しいというわけで、一番いいのは、効いた人の便からいいものを選ぶ、それを治療に使うのがいいと思います。そういう患者さんに見合う形でデザインされた菌株コンソーシアムのセラピーを、Rationally designed microbial therapeutics と呼んでおります。そういうものを見つけようという試みは、もちろん世界中で行われているのですが、よくやるのは、例えばコントロールの人 1,000 人、それから患者さんを 1,000 人集めてきて、DNA を抽出して、次世代シークエンサーで比較して、関係してくる菌種を比較解析するという試みです。健康な人で多くて患者さんで少なくなっているような菌というのは、これが減っているから病気になっているかもしれないというわけで、そういう論文というのはたくさん出てきているのですが、ここまでの研究だと、サンプル数、それからクオリティ、シークエンシングメソッドによって全然違う結果になったり、結果が出てきても、やはりそこはコリレーションしか言えなくて、コーザリティが言えない。なので、ここまでの研究だけだと、幾らコンピュテーショナル解析がすごい所でも、やはりクリニカルアプリケーションにはつながりません。

そうした中で私たちが 10 年前ぐらいからやっていたのは、reductionist approach でトップダウンアプローチと言っていますが、何らかのフェノタイプに着目する、例えば制御性 T 細胞に着目して、それを誘導するできるだけ少ない菌株セットを得る、そして、これらだけで、これを誘導できる菌を見つけるというやり方をやっております。そのために、いつも人の菌叢から始めて、それをこういう無菌アイソレーターの中で飼育している無菌マウスに投与します。そうすると、人のマイクロバイオータの一部が定着したマウスができて、そのマウスのフェノタイプを解析して、例えば着目していたのが Treg 細胞だったら、それが誘導されたマウスを選択して、そこから便ないし腸内容物を採ってきて、また別の無菌マウスに投与して、ちょっとパータベーションをかけると。それによって菌叢が減る形になって、それでも同じようにフェノタイプが見られるものを選び、そこから便ないし腸内容物を採ってきて培養して、バクテリアルアイソレートを採ります。採

れたアイソレートのミクスチャーをまた無菌マウスに投与して、フェノタイプが再現できるかというのを見て、再現できていたら、そこから更に菌株のミクスチャーのリダクションを図って、ミニマルなエフェクターコンソーシアムを得るということをやっています。

このために大事なのがやはり培養でして、この Anaerobic culturing がうまくできないとなかなか成り立たないのですが、私たちの教室では、人の菌叢であれば 6～7 割、多分もっと多くのメンバーの菌が単離できるようになっています。あと、採れた菌を無菌マウスに投与するために、こういう無菌アイソレーターがたくさん並んだ施設が必要なのですが、[redacted]今のところ大体 160 アイソレーターを使って研究を進めています。これでも足りないぐらいです。

このように、シークエンシングだけではなくて、カルチャリング、それから無菌マウスを使った Gnotobiotic pipeline を組み合わせることによって、今までエフェクターとなる菌株コンソーシアムを得ることに成功してきており、例えば Treg 細胞を誘導する 46 のマウス、あるいは 17 のヒト由来のクロストリジウムを同定してきました。この 17 菌株のヒト由来の菌というのは、こうやって人の便から始めて、それを無菌マウスに希釈して投与して、一番強く見られたものを選び、培養し、選択し、最終的に 17 になったと。この 17 菌株のクロストリジウムを無菌の IL-10 レポーターマウスに投与すると、FOXP3 陽性で Venus positive、IL-10 陽性の Treg 細胞が腸管ですごく誘導できると。この菌がいることによって、こういう制御性 T 細胞が増えて、そこから炎症を抑制するサイトカインの IL-10 まで出て、マウスモデルで腸管 GVHD、あるいは腸炎、それからアレルギー、こういうものを抑えるということです。メカニズムとしては、大野先生方もやられましたが、短鎖脂肪酸等がここで関係しているということです。最近では Bile acid が関係しているという論文もたくさん出ています。

少なくとも動物モデルでこういう炎症を抑えられるということが分かったので、これを導出して、その権利を Vedanta Biosciences と Janssen が買ってくれて、Janssen が IBD の治療を目指して、フェーズ 1 のクリニカルトライアルは終了しました。基本的にセーフであって、それから、100 人ぐらいのボランティア

に投与しましたが、有害事象はほとんどなくて、かつ腸管の中に投与した菌が colonize するということまで見られています。後で御質問もあるかと思いますが、このとき健康な人にバンコマイシン、抗生物質を投与して、ちょっとお腹の中にニッチを空けてからセラピューティックな菌株を投与するということをやっていて、それによって定着するということが起こっています。

Treg 細胞誘導菌だけではなくて Th17 誘導菌も同定しており、Treg 細胞誘導菌はメタボライトを産生して誘導しそうなのですが、Th17 誘導菌は上皮にベタッとくっ付くことによって上皮を活性化して、これを誘導していると考えております。それ以外にも Th1 細胞誘導菌、CD8T 細胞誘導菌も見つけました。CD8T 細胞誘導菌も、6 人の人の便から始めて、無菌マウスに投与して、一番強く誘導された人の中の一番強く誘導されたマウスを選択して、そこからの腸内容物をまた別の無菌マウスに投与して、別々の抗生物質を投与してふるいに掛けて、一番強く誘導が見られたマウスを選んで、そこから培養して採れた菌株のうちから、11 菌株のポジティブに CD8T 細胞とアソシエイトしたものと、特に相関がなかった 10 菌株を得ることができたということです。11 菌株と 10 菌株それぞれに CD8T 細胞誘導能があるかどうかというのを見たところ、予想どおり 11 菌株を無菌マウスに投与すると、腸管でインターフェロンγ陽性の CD8T 細胞が非常に強く誘導されると。一方、相関しなかった 10 ミックスのほうでは、ほとんど誘導が見られなかったというわけです。

[redacted]

この 11 菌株あるいは 10 菌株が、CD8T 細胞誘導に違いがあるということが分かったので、CD8T 細胞というのはがんに対するエフェクター細胞として働きますから、この細胞ミクスチャーががんの増殖に影響を与えるかというのを見たのがこの実験です。無菌マウスに 10 菌株、11 菌株を投与して、その後、皮下に MC38 というアデノカルチノーマを打って、そのまま無菌マウスだとこうや

ってずっと大きくなっていくのですが、11 菌株がいると、その増殖が抑制されるということです。さらに、PD-1 抗体を 3 回打つと、11 菌株があらかじめいた場合、PD-1 が非常によく効いて、腫瘍の増殖が極めて効果的に抑制されるということです。なので、こういう 11 菌株がいると腸管でこういう細胞が誘導され、かつ Tumor microenvironment でも CD8T 細胞が誘導されて、Checkpoint blockade と相まって、腫瘍の増殖を抑制できるということです。

これもまた Vedanta に導出して、Vedanta が Bristol-Myers Squibb と一緒にフェーズ 1、2 のクリニカルスタディを行っています。我々が採った 11 菌株、VE800 と名前が付いていますが、それと Nivolumab（anti-PD-1 抗体）とのコンビネーションで、Metastatic cancer、Melanoma、Gastric cancer、Colorectal cancer に対して効かないかというフェーズ 1、2 のクリニカルスタディが既に始まっております。

こうして、今まで免疫をモジュレートできるエフェクターとなる菌株コンソーシアムを採ってきました、それらを導出していくということをやってきております。これは 2018 年に発表された Top 20 translational researcher ですが、この中には有名な Robert Langer とか、CRISPR-Cas のことでよくやっている Feng Zhang とか、抗体治療の Irving Weissman などが入っていますが、日本人では、山中教授と私たちだけ、腸内細菌叢に関しては私たちだけが入っていて、最もトランスレーションしているグループと自負してもおります。

今まで特に免疫に着目してきたのですが、今はもうちょっと幅広くやっていて、代謝、がん、健康長寿、こういうものに関わる菌株、さらに細菌由来分子を同定しようということを進めております。今までのやり方は、メカニズムはあまりよく分からないけれども、とにかくエフェクターとなる菌株を採ろうというストラテジーで、Top-down gnotobiotic approach で Minimal effector consortium を得るということをひたすらやっていて、それをトランスレーションしようとしていたのですが、これだとなかなかメカニズムを明らかにするのが極めて大変であるということで、ちょっと違うストラテジーで今研究しております。トップダウンに対してボトムアップ・アプローチと言えるかと思うのですが、最初に分子に着目する、フェノタイプに着目していたものを分子に着目して、それを産生する菌を見つけて、その菌がどのようにホストに影響を与えるのかというのを調べて、それを治療応用する

ということを進めております。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

ここまでがデータで、このように私たちは、エフェクターとして働く菌株コンソーシアム、こういうテーマにおいて、働く菌株コンソーシアムを同定すると。最近では、できるだけ分子からスタートして、分子でもいけるし菌株でもいけるというやり方を採っています。それを確実にするには、代謝物をきっちり特定する技術も必要ですし、難培養菌の培養技術も必要ですし、遺伝子変異株をやはりちゃんと作らないといけないと、この辺の技術も開発していくというわけです。

もう終わりますが、マイクロバイオームを治療に応用するとすれば、大きく 3 つのカテゴリーに分けて考えられるかと思います。1 つが、ほとんど Fecal microbiota transplantation、あるいはそれに準ずるもの。例えば便をエタノール処理しただけのもの、こういうものをよくやっている会社があって、Seres とか Finch とか、特に Seres は便をエタノール処理したもの、これをクロストリジウム・ディフィシルの感染者に対してフェーズ 3 クリニカルスタディを行って、有効性が確認されたということで、治療薬になると。だから、一応、一番乗りしたのが Seres です。

一方その次、我々が一緒によくやっている Vedanta は、Defined bacterial consortium、10 数株、20 菌株弱の菌株コンソーシアムを使って、これに代わる形のもの、メカニズムはよく分からないけれども、それを使うということをやっていて、これもディフィシル感染には効いていたりします。我々の Treg 誘導菌あるいは CD8 誘導菌も効いてほしいなと思っています。

多分もっといいのは、やはり分子、Single bacterial strain か分子であると思われて、そういうのをよくやっているのが Evelo とか 4D Pharma、Synlogic、そういう所です。これが Top28 Microbiome startups、マイクロバイオームスタートアップというのが載っているサイトがあるのですが、今年出ていたもので、これはいつもそうなのですけれども、Ginkgo Bioworks、これはバクテリアを改変して Designed bacteria を使うというものです。こちらもそうです、Zymergen、ここもバクテリアを改変するやり方です。Bacteria therapy をやっているのが Seres、Finch、Vedanta、

この辺です。あとは、molecule を使うもので、どちらかと言うとこちらを目指している会社のほうがたくさんのお金を集めていて、その次、この辺が同じぐらいという感じです。

いずれにしてもアメリカのほうでは、ものすごいお金がマイクロバイオームに流れていて、多分 5,000 億円ぐらいのドネーションがマイクロバイオームの領域、あるいはスタートアップに対して投資が行われていて、圧倒的に差が出てしまっているという状態でして、我々もそこと何とかやっていかないといけないと。

[redacted]以上です。御清聴ありがとうございました。

○山口部会長　本田先生、ありがとうございました。非常に多岐にわたるお話を頂き、感謝いたします。それでは、本田先生に対して御質問等がありましたら、お願いいたします。では、最初に私から少し質問をさせていただいてよろしいでしょうか。1つ目が、最初のほうのお話は、要するに、まず菌株を見つけていくのに、いわゆる PD マーカーがはっきりしているものを探していくというストラテジーであったかと思うのです。そうすると、臨床にいくときも、そのマーカーをずっと追い続けながら、フェーズ 2 まではいけると思います、最終的な臨床公開のフェーズ 3 になると変わってくると思うのですけれども。そういうストラテジーが、今後、先生方の一番狙うところという、それ以外のお話もあったかと思うのですけれども、そういう理解でよろしいでしょうか。

○本田教授　実は、例えば Treg 細胞誘導菌とか、CD8T 細胞誘導菌もそうですけれども、僕らがやっているのは、マウスに投与して、腸管を取り出して、腸管で増えているというのがはっきりとしたフェノタイプなのです。それを人で見るというのは、なかなか難しくて、腸管を取り出すことはできませんので。血中の PBMC 中で、例えば Treg 細胞が増えるかと言うと、多分そこまで増えるわけではなくて、ですので、私が追い掛けるフェノタイプをそのまま臨床の中でもフェーズ 2 であってもフェーズ 1 であっても、これを見ることはなかなか難しいのですね。なので、このバイオマーカーを何にするかというのは結構難しくて、そこも効果判定において、むしろ課題になっています。いきなり病気の人に使ってみて、症状

がどうなるかのというのをフェーズ 2 辺りで見るしかないというのが、製薬企業の考えだと思います。

○山口部会長　そうですか、分かりました。ありがとうございます。お話を聞いていて思ったのは、例えばノトバイオートでやられた PD マーカーの、エンドプロダクトのような血中のマーカーを、今度はそういうものに使うというよりも、やはり臨床効果という判断をしていかないといけないという話になりますね。

○本田教授　そうですね、コンパニオン診断薬みたいなものも、もちろん見つけていかないといけないのだけれども、そういう余裕もなかなかないというか、人でそれをやりながらクリニカルスタディをやるというのも難しくて、いきなり症状を見るというのが結局簡単みたいな感じになっています。ですので、クリニカルスタディが進んでいってからもうドロップしてしまうということが結構ある可能性はあると思います。

○山口部会長　ありがとうございます。ほかの先生方で、御質問はありますか。

○大野委員　大野です。本田先生、大変貴重な御講演ありがとうございました。[redacted]

○本田教授　[redacted]

○大野委員　[redacted]

○本田教授　[redacted]

○大野委員　[redacted]

[redacted]
〇本田教授　[redacted]
〇大野委員　分かりました。どうもありがとうございました。
〇山口部会長　ほかに先生方で、御質問はありますか。
〇金井委員　本田先生、慶應の消化器内科の金井です。[redacted]
〇本田教授　[redacted]
〇金井委員　ありがとうございます。
〇加藤委員　感染研の加藤と申します。非常に面白い話をありがとうございました。[redacted]
〇本田教授　[redacted]
〇加藤委員　[redacted]

[redacted]

○本田教授　[redacted]

[redacted]

○加藤委員　[redacted]

○本田教授　[redacted]

○加藤委員　[redacted]

○本田教授　[redacted]

○加藤委員　[redacted]

○本田教授　[redacted]

○加藤委員　[redacted]

○本田教授　[redacted]

○加藤委員　[redacted]

○本田教授　[redacted]

○加藤委員　なるほど、つながりました。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。ほかによろしいでしょうか。本田先生、もう一部回答いただいているのですけれども、質問事項の中で２点だけ教えていただきたいことがあります。先ほど処置の前に、バンコマイシン処理という、前処置ですけれども、そういう例を示していただいたのですけれども、それ以外の前処置、あるいは食事療法というものについての求められる対応というのはありますでしょうか。

それから、もう１つは、データとしてのスタンスから見て、FDA の考え方として、stool を使うことに対するスタンス。もちろん、stool を使った場合に、少し重篤な有害事象も出ていたりすると思うのですけれども、そういうものに対する FDA のスタンスというのは、先生方はどのように解釈されているのでしょうか。

○本田教授　御質問をあらかじめいただいていて、きちんとお答えせず、申し訳ありませんでした。最初の御質問のほうは、菌をそのまま投与しても定着しないし、効かないし、どうするのかという御質問なのですけれども、今のところ、そういうスタートアップの会社たちがやっているのは、やはり抗生物質を投与して、特にバンコマイシンをよく使っているのですけれども、それを投与してニッチを空けて定着させるということをやっております。しかし、これが本当に良いかどうかは、ちょっと分かりません。やはり、抗生物質というのはできるだけ使いたくないですし、もう少し何か

しら良い方法があるのではないかと思います。そういう中で、やはり食事を組み合わせるというのは、とても大事だと我々も思っています。例えば、繊維群が好きな菌がエフェクティブだとすると、繊維を食べてもらう、あるいは飲んでもらって、そうしながら菌を投与するということをやらないといけないと思っていますけれども、やはりまだ基礎研究レベルで、クリニカルトライアルで食事も組み合わせて菌株をとかというのは、多分まだない、やる余裕がないと思いますね。若干意識しているとは思いますけれども、まだないと思います。

○山口部会長　それは、臨床に入っての話ということになりますよね。

○本田教授　はい。ですので、今のところ専ら抗生物質を使う。そして、抗生物質との組合せというのは、FDA が認めているという形。FDA の考え方、特に菌株セラピーに関しては、カテゴリーとしては、Live biotherapeutic products というカテゴリーに入っていて、金倫基先生のほうが詳しいと思いますけれども、プロバイオティクスとかとも一緒だと思いますし、何ならバイオロジクスなどとも同じようなカテゴリーになるのではないかと思います。[redacted]

[redacted]

[redacted]

○山口部会長　ありがとうございます。Stool を使う時に、FDA のコメントに「only those biologics that have demonstrated to be safe, pure, and potent」と、このときに書いてある条件が、stool を使うときには「only」という言葉を付けていたものですから、stool を使うことに対して少し懸念があったのかなと思っただけなのです。

○本田教授　[redacted]

○山口部会長　ありがとうございました。

○山下委員　神戸大学の山下ですけれども、よろしいでしょうか。すごくレベルの高いサイエンスのお話を頂き、本当はその質問をすべきなのでしょうが、この会が微生物製剤のガイダンス作成が目的ということなので。先ほどの質問とも少しかぶるのですけれども、質問をさせてください。先生が先ほどおっしゃった 17 菌株とか 11 菌株もそうなのですが、微生物製剤は基本的にフリーズドライで患者さんに投与するという状況なのですか。

○本田教授　今のところ、そうです。

○山下委員　ということは、例えばフリーズドライで駄目になる菌というものがあった場合に、それを投与する場合は、やはりドラッグデリバリーシステムをしっかりしないと、例えば FDA なども許可しないということになるのでしょうか。何かヤクルトのように液体で菌を飲ませる方法は、実際にそうせざるを得ないような菌製剤があった場合などは、先生はどのようにお考えでしょうか。

○本田教授　やはり嫌気性菌ですから、ヤクルトのようにはいかないと思います。ヤクルトみたいに置いておいたら、全部死んでしまうと思いますので、フリーズドライしか今のところ多分ないと思います。

フリーズドライにしたときに、結構菌株によっては、よく見ると、例えば電顕で CryoEM とかで見ると、実は死んでいるのが 8 割ぐらい入っているとかいうこともあったらしいのですね。ですので、その辺のコントロールを実はあまりきちんとやらずに、クリニカルトライアルは行われておりまして、その辺りをもう少し最近のモダリティを使って検討してからやらないといけないと思います。

あとは、ドラッグデリバリーという意味でも、カプセルは割と

普通のものを使っています。腸まで届くものを選んで使っていると思いますけれども、そこまで細工されたものは使っていなくて、そういう論文も今はたくさん出てきていますけれども、腸管だけでパッと中が出てくるみたいなものはたくさんありますけれども、そういうものも今後組み合わせていかないといけないとは思います。今のところは適当に飲ませている感じで、それでも一応付いているのは付いているので。付いているというのは人のお腹で定着するということ、それを確認できていますので、まあまあ思ったよりは定着していたと。全部が全部付くほどでもない、ある程度、予想されたぐらいの感じです。

○山下委員　分かりました。やはり液体状で嫌気環境に置いておくということはなかなか難しい部分もあるのですけれども、そうせざるを得ない菌であれば、なかなか開発しにくいというのが、今の先生のイメージでしょうか。

○本田教授　言いますと、液体でないと駄目になる菌ということでしょうか。

○山下委員　そうですね。腸内細菌というのは、やはりいろいろな菌があると思うので、フリーズドライにするとかなり死んだり、効果が無くなったりする場合ということです。

○本田教授　生菌でないと駄目ということが多いですね。ですから、アクティブに何かしないと駄目なのが多いと思います。

○山下委員　私も、何か生菌でないと駄目のほうが、ヒトに投与するのであれば納得できるかと思っておりまして。そういう菌も、フリーズドライにしにくい菌とかも間違いなく出てくると思って、その辺りの何か解決方法があるのかなと。

○本田教授　[redacted]

フリーズドライにしてしまうと、比較的同じバッジのものが、いつでもできるようになるので、クオリティコントロールという意味でもやりやすくなると思いますし、当面はそうではないかなと思いますね。ほかのもっと革新的なやり方が出てくるまでは、このままではないかなと。[redacted]

○山下委員　分かりました。それから、クロストリジウムとかは芽胞菌ですよね。ということは、例えばフリーズドライにするときに、それ

がストレスで芽胞になってしまったりなどはあまりないのでしょうか。

○本田教授　その辺はちょっと私も知らないのですけれども、芽胞にするのもなかなか難しいのですよ。

○山下委員　やはり、そうなのですね。

○本田教授　はい、逆に。ああやって、普通にファーメンテーションをしていって、大量培養をして、普通にフリーズドライする分には、ほとんど芽胞にはならないのだと思います。むしろ死んでしまうのが問題みたいです。

○山下委員　分かりました。ありがとうございました。

○山口部会長　ありがとうございました。本田先生、本日は本当にどうもありがとうございました。

○本田教授　ありがとうございました。

＜マイクロバイオーム報告書の検討項目と執筆分担について＞

○山口部会長　よろしいでしょうか。本日、本田先生のお話が終わりましたので、今度はマイクロバイオームの報告書の検討事項ということで、既にお願いしている先生方には御回答いただいて、執筆を御快諾いただいております。それについて、本日はちょっと議論をさせていただいて、次回以降、それぞれ執筆していただいた内容について議論を進めていきたいと思っております。

御執筆担当分担という資料 1 が共有できております。まず、主要な項目について、あらかじめ執筆委員を割り当てさせていただきまして、事前に依頼をさせていただいております。本日は、それぞれの委員からどのような内容を記載するか、その構想について、本当にその概略で結構ですので御報告いただければと思っております。これを深めていって、最終的な報告案にさせていただければと思っております。まず最初に、臨床応用として、金先生のほうから御報告をお願いできますでしょうか。

○金委員　慶應の金です。よろしくお願いします。私の分担のほうで、免疫プラス感染症の領域で執筆させていただきたいと思っています。まずは疾患領域として、マイクロバイオーム創薬でバイオベンチャーが特にフォーカスしている偽膜性大腸炎、それから癌免疫、炎症性腸疾患、食物アレルギー、これらの疾患を中心に書かせていただきたいと思っております。

ほか、先ほど本田先生からもお話があったと思うのですけれども、生菌製剤の種類についても FMT、あるいはそれを modify した、

エタノール処理したものであったり、その糞便サンプルの坐剤や経口カプセル、そういった FMT を改変したものであったり、生菌のカクテル、あるいは単菌製剤というものも開発されておりますので、単菌製剤の種類についても執筆させていただきたいと思っております。

さらに、具体的な開発企業として、先ほど名前が出ていました Vedanta とか Seres、Evelo Biosciences、こういったアメリカの企業がほとんどなのですけれども、それ以外にイギリスの 4D Pharma という会社や韓国の Genome & Company という会社が、最近、創薬の研究をかなり意識されているので、その辺りの開発企業についてもお話したいというふうに思います。

最後にマイクロバイオーム、生菌製剤の開発の問題点についても少し書かせていただきたいと思っています。例えば安全性の問題や、先ほど本田先生からもお話があったように、菌株の選定や特許の取得です。天然物というのは基本的に特許として認められないのですけれども、糞便サンプル自体が天然物として扱われる可能性があったり、そういう事象もあるので、そういったことを含めて特許取得、問題点についても少し書かせていただきたいと思っております。私のほうからは以上です。

○山口部会長　ありがとうございます。そうすると、一番最初に臨床応用、免疫系も含めてどのような臨床応用が想定されて、それに対する最終的には安全性の評価という、その辺も含めて書いていただけるということで理解しました。よろしいでしょうか。

○金委員　はい、大丈夫です。よろしくお願いします。

○山口部会長　ほかの先生から、何か金先生に御質問ございますでしょうか。よろしければ、次の非臨床の話に移らせていただきます。非免疫の臨床に関しては山下先生にお願いしております。非免疫の臨床、あるいはPOC、代謝物からの知見等、そういうものに関して山下先生に御執筆をお願いしております。山下先生、何か御報告を頂ければと思いますが、よろしくお願いいたします。

○山下委員　ありがとうございます。特に報告というほどまだ調べられているわけでもありませんし、私の知識もそれほどないのですが、ちょっと免疫と代謝を分けて書くのが難しいなという印象を正直持っております。腸内細菌の代謝物に関してもいろいろなことが分かってきて、先ほどの胆汁酸代謝に関連する腸内細菌など、どんどん新しいものが出てくると思います。ただ、例えば古典的な酪酸などは、先ほどの金先生の話、免疫機能に関係することが分か

っておりますし、どういう形で書かせていただいたらいいのかというのが、自分の中でもまだピンと来ておりません。今回は微生物製剤に関してのことを記載すべきです。例えば細菌が産生する代謝物を臨床応用する場合は、対象になってこないのかなとか、その辺、テーマを頂いたのですが、私の中でまだこのように書かせていただくのがいいのかなというのがありませんで、大野先生とか、何人かの先生に御相談させていただきながら、試行錯誤の中で作っていきたいなと、今のところそのように考えております。以上です。

○山口部会長　山下先生、ありがとうございました。是非そのように議論しながら作っていただけると、非常に有り難いと思っております。是非よろしくお願いいたします。

○山下委員　こちらこそ、よろしくお願いします。

○山口部会長　よろしいでしょうか。それでは、黒川先生と関口先生には、新要素の情報学的観点ということでお願いしています。これについては、どちらの先生でも結構ですので、どのような執筆のイメージを持っておられるか、御報告を頂ければ有り難いと思います。

○黒川委員　皆さん、よろしくお願いいたします。先ほど本田先生の講演の中にも出てきましたけれども、やはりバクテリアの細菌を製剤として使うような場合、2 通り現在では考えられるのかなと。1 つはカクテルのような形で使うという場合と、もう 1 つはそこから要素となるものを抽出してきて、それをゲノム合成的に、バクテリアのゲノムに組み込んで使うような場合という、大きく 2 通りの方法があるのではないかと考えております。それらの安全性というか、先ほど米国では抗生物質耐性遺伝子とかトキシンの遺伝子のみをチェックするというような、非常に緩い基準のお話を頂きましたけれども、情報学的には一体どういった形で安全性などを評価できるのかとか、そういったところを記載することができればよいかなと思っているところです。

もう一点加えると、昨今ノンターゲットの質量分析のデータなどを駆使されて、そこから特異的な物質を見つけ出す等の解析をして、それとメタゲノムから出てくるようなデータとを組み合わせて結論に至る、ターゲットを絞っていくというような研究が非常にたくさん出つつあります。一方で、それらの統計学的な解析がかなりいい加減な研究も散見されています。したがって、これら製剤を認めるに当たり、その辺の解析、どういった絞り込みを掛けていって、その結論に至っているのかという辺りも、少しま

とめることができればと考えているところです。こんな形でよろしいのでしょうか。

○山口部会長　ありがとうございます。それで私自身は結構だと思っております。関口先生、もし何かコメントございましたらお願いします。

○関口委員　産総研の関口です。私のほうは、しっかりとしたイメージというのはまだできていないのですけれども、黒川先生と御相談しながら、皆様とも御相談しながらという形で、書かせていただくことを決めていこうかなと思っているところです。

内容としては、情報解析の部分の先端的なところは、黒川先生がなさるかなと思います。私のほうで担当できるのは、この専門部会の中でそこがターゲットになるかどうかというのはちょっと分からないのですけれども、メタゲノム解析を使った菌カクテルの系統組成などの定量的評価や、腸内への挙動を見ていくときに、その計測の質保証というのは必要になってくると思っていますが、その観点でメタゲノム解析を通じたマイクロバイオーム解析の精度管理という観点から、その解析のバリデーションとか、そういう論点でも執筆をさせていただくのがいいかなと、今のところイメージしております。以上です。

○山口部会長　ありがとうございました。そうすると、そのアウトプットのデータは、いわゆる生きている生菌製剤なのですが、品質管理にも用いることができるような形でというような理解でよろしいでしょうか。菌カクテルの構成とかそういう解析手法についての、メタゲノム解析のそういうものから、アウトプットとして品質管理などにも使う場合についても、情報ということになりますでしょうか。

○関口委員　適切な答えになっているか分かりませんし、黒川先生からのお答えのほうが適切かもしれませんけれども、可能ではないかなと思っております。特に製剤の同等性の評価などには使えるのではと思っています。

○山口部会長　ありがとうございました。是非、製法開発とか品質特性解析とか、その辺と後のほうで議論させていただければと思っております。よろしいでしょうか。

ほかによろしければ、次に非臨床のPOC、安全性については、本日は御欠席なのですが、平山先生に御快諾を頂いておりますので、内容の話については平山先生と私のほうで連絡させていただいて、後のほうで、このような方針で書いていただくということは、皆様に共有させていただければと思っております。

次に、製法開発・特性解析・規格設定ということで、坂本先生、関口先生にお願いしているのですけれども、そこの部分について、まず坂本先生のほうから概略を述べていただけると有り難いと思うのですが。

○坂本委員　よろしくお願いします。まだ、どういう形で執筆しようかというイメージが、ちょっと湧かないのですけれども、我々の理研ではCulture collection事業をしていて、先ほどの本田先生のお話ではないですけれども、基本的には微生物製剤を作るものと一緒のアプローチというか、製造工程を持っておりまして、その辺のところをすり込む形で今回の執筆に活かせればいいのかなと思っております。

先ほど本田先生も、フリーズドライの後の実際のクオリティコントロールというのはあまりされていなくて投与はされているとおっしゃっておりましたけれども、我々のような Culture collection 事業では、フリーズドライ、凍結乾燥した後には実際に生産性がどうなのだろうかというのをチェックして、皆様に提供しているわけです。そういうところも加味した形で、何かしらまとめることができるのではないかなと思っております。簡単ですけれども、こんな形で作ろうと思っています。

○山口部会長　ありがとうございます。是非そのようにお願いいたします。関口先生からは先ほどコメントを頂いていたのですけれども、ここの製法開発・特性解析のところで、何か追加がございますでしょうか。

○関口委員　この 2 つの項目で名前を挙げていただいていますけれども、どういう形で書き分ければいいのだなというのを、まだしっかりイメージができていなくて、御相談させていただきながら対応をしたいと思っています。基本的には、先ほど申し上げたような、同等性の評価、品質保証・管理のようなところ、私どものいろいろな知見を含めて、何か貢献できればと考えております。

○山口部会長　ありがとうございました。全体を通じて、皆様何かございますでしょうか。付け加えておきますと、先ほどもちょっと議論になりましたけれども、免疫・非免疫全体については大野先生に査読をしていただくということ、さらに、臨床・非臨床全般について、竹田副部会長に御確認いただく予定でございます。それぞれ担当の先生方に全部負荷を掛けるのではなくて、やはり書いていただいた中で、更にここの中で議論を深めていっていただければと考えております。ここまでについて、先生方から何かコメント等ご

ざいますでしょうか。

１点、今日の本田先生のお話でもあったのですけれども、遺伝子改変されたものを用いるケースについてというのが、上の科学委員会でちょっと議論になりました。先ほど本田先生が講演されましたように、私自身も想定としては開発はされているというところなのですけれども、この辺についても、もし書くとすると、いわゆるカルタヘナの対応のもととか、そういう問題もありますので、どのように書くか非常に難しい問題かと思っております。これについては、もちろん議論をしていくのはいいと思うのですけれども、アウトプットとしてどう書くかというのは、少し検討していかないといけないかなと思っております。ただ、海外では既にそのように開発が進んでいるということから考えると、何もコメントしないというのもやりにくいのかなと思っております。その辺についても是非御議論いただければと思います。いかがでしょうか。この報告書の分担案についての議論については、何か追加等はございますでしょうか。

○金井委員　先ほど話題にされた遺伝子改変バクテリアに関してですけれども、こういうのを議論するときには、農水省で遺伝子改変野菜、トウモロコシとかいっぱいあるではないですか。ああいうものでどういう規制をしているかということを、まず学習することが大事です。それともう１つは、オランダのグループが既に 20 年ぐらい前に、IL-10 組換え Lactobacillus をフェーズ２か何かで潰瘍性大腸炎に投与している治験があったはずなので、そういう情報を入手して、どう対応するかという戦略を練っていくというのは大事なのではないかなというコメントをさせていただきます。

○山口部会長　ありがとうございます。PMDA も、遺伝子治療に関しては、ウイルスの排出、あるいはウイルスだけではなくてバクテリアルベクターもございますので、その辺についての審査を今、行っております。ただ、EU に関しては、GMO ということで GMO の環境影響評価というのがされておりますので、今、先生に御紹介いただいたものも、GMO の EU の各国での規制というので、多分情報が得られるのだろうと思っております。我々は今、ほとんど遺伝子治療に関するほうを見ているのですけれども、今回のケースでは、多分そういうところもちゃんと調査をしておく必要があるのかなと、今、情報を頂いてそう思いました。

○金井委員　以上です。

○山口部会長　ありがとうございます。それについては情報の収集も含めて、

今後検討を進めさせていただければと思っております。ありがとうございました。

＜今後の進め方等について＞

○山口部会長　最後に、今後の進め方について申し上げます。第 1 回の専門部会でお伝えしましたように、第 3 回以降に報告書の各素案について、専門部会にて意見交換を行うことを考えております。今回、御執筆を御快諾いただいた先生方には、お忙しいところ大変恐縮ですけれども、この 2 回以降、素案の作成に取り掛かっていただき、12 月 21 日までに事務局へ、どんなバージョンであっても結構ですので、御提出いただけますでしょうか。もし執筆する上で不明な点がございましたら、部会長の私ないしは事務局へ連絡いただければと思っております。適宜、ワーキング形式のウェブの打合せなどを活用しながら、執筆のときのそれぞれの意見交換をさせていただければと考えております。第 3 回専門部会では、書いていただきました各素案のコンセプトを御発表いただきまして、項目の充足性、外部有識者等の講演の設定をする必要性などについて、更に検討を進めさせていただければと思っております。

このような進め方で何か御質問、あるいはこういうことが必要ではないかということがございましたら、コメントを頂ければ有り難いのですけれども、よろしくお願いいたします。よろしいでしょうか。では、このような形で進めさせていただきますので、お忙しいところ申し訳ございませんけれども、御執筆のほう、よろしくお願いいたします。

本日の議事は以上ですけれども、事務局からほかに何かございますでしょうか。

＜その他＞

○事務局（渕岡先端技術評価業務調整役）　次回の専門部会は、年を明けまして令和 3 年 1 月 13 日水曜日の午後 2 時から午後 4 時までの開催を予定しております。詳細等につきましては追って御連絡させていただきます。

＜閉会＞

○山口部会長　では、本日の専門部会はここまでとさせていただきたいと思います。皆様、どうもありがとうございました。