

# 世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

## 令和4（2022）年度拠点構想進捗状況報告書

ホスト機関名	慶應義塾大学	ホスト機関長名	伊藤公平
拠 点 名	ヒト生物学-微生物叢-量子計算研究センター（Bio2Q）		
拠 点 長 名	本田賢也	事務部門長名	Oltea Sampetrean、塩見春彦

作成上の注意事項：

※令和5(2023)年3月31日現在の内容で作成すること。

※文中で金額を記載する際は円表記とすること。この際、外貨を円に換算する必要がある場合は、使用したレートを併記すること。

### 拠点構想進捗状況の概要（2ページ以内に収めること）

本センターにおける異分野間の共同研究を開始するため、Bio-1、Bio-2、Q コアの全メンバーが、WPI キックオフシンポジウムに加え、複数の会議に参加して、議論をした。特に、分子神経生物学と構造生物学の融合を目指し、構造解析チームは、腸脳連関とそれを制御するシナプスコネクターの開発に関するプロジェクトについて、マイクロバイオームチームや神経制御チームと多くの議論やミーティングを行った。マイクロバイオーム、ヒト疾患解析、オルガノイド、メタボロミクス、Q チームは、臨床サンプル、オルガノイド、ノトバイオート、メタボロミクス、計算機解析技術を共有し、微生物と宿主の相互作用において微生物が産生する代謝物の機能を調べるための共同作業を開始した。

Bio-1 コアのチームメンバーは、ヒトやモデル動物の血漿や糞便、組織サンプルの採取を開始した。また、腸内細菌とヒトの恒常性維持との因果関係に着目し、高精度な定量・測定に基づく高度な分析手法の開発に取り組んだ。マイクロバイオームプロファイリング、ノトバイオート、メタボロミクスを組み合わせた還元的アプローチにより、疾患や特定の状態に関連するこれまで定義されていなかった微生物由来の代謝物を同定する新しい手法の開発に挑戦している。現在、細菌株の分離、細菌ゲノムの配列決定、変異株の作製など一連の実験ステップを経て、特定の代謝物の生産に寄与する細菌酵素/パスウェイを探索し、それによってヒトの生理機能に影響を与えることを目指している。また、未知分子の構造推定を支援する MS/MS 分子スペクトルネットワークによるノンターゲットリポドミクスを推進することで、マイクロバイオームに由来する脂質の多様性と複雑な代謝ネットワークを制御する分子メカニズムの包括的理解に向けて研究を進めている。また、極性代謝物や荷電代謝物を測定するために、試料調製、代謝物の分離・検出、データ解析など、CE-MS を用いたメタボロミクス技術を確立している。オルガノイド、シングルセル・マルチオミクスプラットフォーム、CRISPR による核酸配列編集などの最先端技術を駆使して、遺伝子の変異が宿主とマイクロバイオームの相互作用に伴う細胞・組織特異的な分子表現型にどう影響するかを解明する実験を開始した。さらに、Q コアと共同で、マイクロバイオーム、代謝物、宿主の遺伝的要因の複雑な相互作用を推測するための新しいパイプラインの開発にも取り組んでいる。

Bio-2 コアは、腸内細菌叢の役割に特に重点を置きながら、ヒトの多臓器ネットワークの基礎となる多面的なメカニズムの包括的理解を深めることを目的としている。Bio-2 コアは、腸内細菌叢からの代謝物が腸内分泌細胞（EEC）を活性化し、EEC がそのシグナルを脳に伝達する仕組みを実証するための革新的な実験プラットフォームの樹立に取り組んでいる。イメージングメタボロミクスチームは、SERS イメージングを用いて、腸内の複雑な代謝物の臓器での可視化に取り組んでいる。オルガノイドチームは、ヒト大腸上皮の幹細胞や細胞周期を観察するために、in vitro および生体内イメージングシステムを確立してきた。これらのオルガノイドは、腸内細菌叢や代謝物と相互作用することができる EEC を含む多様な細胞タイプを包含している。G タンパク質共役型受容体（GPCR）は、微生物叢が生成する機能的に未解明な代謝物の受容体として有力な候補である。GPCR と代謝物のペアの同定を効率化するため、構造解析チームはクライオ電顕ラボを新たに立ち上げ、宿主と細菌の複雑なコミュニケーションを解読していく予定である。EEC と神経細胞の機能的な関係をより深く理解するために、神経制御チームは神経シナプスの遺伝子操作システムを確立した。EEC は、代謝物と GPCR が結合すると、神経上皮シナプスを介して感覚迷走神経にシグナルを伝達する。今回開発した遺伝子操作システムにより、EEC が迷走神経の活性化をどのように制御しているのか、その理解を深めることが可能になった。また、神経制御研究チーム

は、腸内細菌叢が母子愛着にどのような影響を与えるかを調べている。腸内細菌叢と宿主の行動の間には大きな black box があるが、脳結合マッピングとマイクロバイオーム解析は、センターにとってユニークな表現型の関連データを提供するはずである。

Q-core は、量子コンピュータ技術のヒト生物学・マイクロバイオーム分野への応用に取り組んでいる。今年度は、量子コンピュータ技術を用いた因果関係発見の研究、量子コンピュータ技術を応用した新しいグラフカーネルの提案、量子コンピュータ技術を用いたブラックボックス最適化フレームワークの構築という 3 つの研究プロジェクトに取り組んだ。量子コンピュータの利点として、1.理論的利点、2.実証的利点、3.運用的利点の 3 種類が知られている。1 と 2 は数学的・物理的な概念であり、3 は特定の状況や指標において量子コンピューティングを利用することによる状況固有の利点を意味する。医学・生物学においては、この運用的優位性に重点が置かれるべきである。現在のところ、医学・生物学において運用優位性を明確に示す結果はなく、今後いつ実現するかの予測も様々であるが、サンプルサイズの優位性を実験的に検証することで、大きな運用上の優位性が得られる可能性が期待される。医学研究では、プロトコルの確立、侵襲性、金銭的成本、疾患の発生率の低さなどから、一般にサンプルの生成・取得にかかるコストは高い。そこで、以下の計画とマイルストーンを含むロードマップを提案した：1. 量子コンピュータを利用できる可能性のあるタスクの特定。2. 既存の量子コンピューティングアルゴリズムの応用。3. 新たな量子コンピューティングアルゴリズムの開発。4. 量子コンピュータを医学・生物学研究に活用することの優位性の検証。2022 年度は、ロードマップ項目 1 に注力し学際研究の立ち上げと関連タスクの選定を行なった。ロードマップ項目 1 を今後も慎重に継続しなければ、上記ロードマップの項目 2 以降の研究活動が途中で頓挫するリスクが想定される。今後、WPI プログラムの研究発展のために、上記ロードマップの項目 1 を丁寧に実行し、上記ロードマップの項目 2 以降の達成を目指す。

拠点長のリーダーシップのもと、執行委員会および運営委員会を設置し、拠点内部の運営体制の整備、ならびに大学全体の研究支援組織の改革の両面において進めている。Bio2Q では、国際競争力のある給与体系を整備し、Jr.PI および Postdoctoral Fellow の国際公募を開始した。Jr.PI には医学とコンピュータサイエンスの両方に精通した研究者、またポスドクには国際的な女性研究者の採用を決定した。研究成果、人材公募、キックオフシンポジウムなどのアウトリーチ活動は、新しく立ち上げた Bio2Q のホームページや大学発行の刊行物を通じて広く発信した。また、学際的な大学院教育連携英語プログラム STaMP (Science and Technology, and Medicine, Pharmacy) を開始した。事務部門は、日英バイリンガルの研究支援人材 3 名を採用し、企画運営部門を拡充するとともに、新しい事務室を開設した。ホスト組織は、本拠点の運営資金を充実させるため、間接経費の重点配分や資金獲得の多様化などの施策や、慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート (KGRI) のもとに本拠点の設置検討など、本拠点を強力に支援している。