

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) 令和 5 (2023) 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6(2024)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)

概要：

本年度は拠点の基盤形成に専念し、組織体制、拠点内規および研究スペースを整備した。さらに、新たな研究科横断連携大学院英語プログラム (「STaMP」) を立ち上げ、アウトリーチ活動を拡大した。拠点内の多分野を融合した共同研究を加速するため、Bio-1、Bio-2、Q コアの全メンバーが参加する学術会議 (「サイエンスミーティング」) を開始し、隔週で実施した。この結果、Bio1、Bio2、Q コアのチームメンバーは、これまで解明が困難であったヒト生物学やマイクロバイオームに関連するいくつかの科学的課題への取り組みを共同で開始した。この取り組みでは、特にヒトの腸内細菌叢に由来する代謝産物に焦点を当てた。代謝産物の大部分 (>99%) は構造的・機能的に注釈の付与がない (従って、依然未確認の「ダークマター」である)。微生物と宿主との相互作用において微生物叢によって生成される代謝産物の機能を解析するため、臨床サンプル、収集した培養細菌、メタボロミクス技術、オルガノイド技術、神経科学/コネクトミクスおよび計算機解析技術をメンバー間で共有し始めた。

世界最高レベルと融合した専門分野の研究：

Bio-1 コアのマイクロバイオームチームは、百寿者コホートのサンプルを活用し、国際的なコラボレータと緊密かつ生産的な連携を通じて、百寿者の腸内微生物叢内ファージの著しい多様性を明らかにし、腸のバリア機能と感染症への耐性において重要な役割を果たす可能性がある遺伝子を同定した。微生物叢と食事要因との相互作用に関して、新たに2つの重要な成果が得られた。第一に、腸においてタフト細胞と特定の免疫細胞サブセットとの相互作用を強化し、腸の健康維持に寄与する重要なビタミンを特定した。第二に、共生微生物はヒトとマウスの両方において細菌に特徴的な D-アミノ酸の合成に関与し、宿主の L-アミノ酸の優位性を攪乱することを明らかにした。メタボロームチームによる研究から、寄生虫のライフサイクルへの適応に必要なグリセロリン脂質代謝経路の特徴が明らかになり、インスリン抵抗性に影響を及ぼす微生物由来の炭水化物が同定され、免疫調節効果を持つ2つの生理活性脂質が同定された。さまざまなライフステージにおけるマウス組織を横断した、ノンターゲットリポミクスによる包括的なデータセットは、拠点の共有リソース拡充につながった。また、現在開発中の空間リポミクスプラットフォームにより、宿主組織における細菌由来の脂質の局在の可視化が可能となると期待される。ゲノム動態チームによる研究は、転移因子 (TE) によるクロマチン可塑性の制御に関する新しい概念枠組みを提唱した。これらの成果は今後の、微生物叢による TE のエピジェネティックな制御の解明にもつながると期待できる。さらに、自己免疫リスク対立遺伝子を効率的に操作できるゲノム編集プラットフォームを確立し、自己免疫疾患に関する臨床医との共同研究によって遺伝子多型とヒト免疫の機能的関係に関する理解を前進させた。ヒト疾患分析チームは、パーキンソン病における微生物叢の評価推進に重点を置きながら、拠点で進行中の研究に関連した便および血漿のサンプルを回収した。

Bio-2 コアは、ヒト恒常性を解明するため、分析プラットフォームとモデリングシステムを拡張した。イメージングメタボロミクスチームは、針生検サンプルの表面分光法により乳がんの鑑別診断を容易にする AI 支援自動システムを開発し、細胞内病原体を含むと報告されているがん種の新たな代謝特性を明らかにした。オルガノイドチームは、肺がんと膵臓がんのモデリングを確立し、ヒトの腸や肝臓、さらに腸と細菌の共培養系のモデルを最適化に成功した。構造解析チームは、新しい構造生物学施設の実験環境および研究ワークフローを企画した。神経制御チームは、多臓器連関の要である末梢臓器と神経系をつなぐシナプスに焦点をあて、聴覚を制御するコルチ器でのシナプスの形成と維持のメカニズムを解明した。さらに微生物叢で生成される代謝産物が神経系に感知される分子機構を明らかにするために、腸管内分泌細胞 (EEC) と迷走神経求心枝において遺伝子発現を特異的に操作できるウイルスベクターツールキットを開発した。また、さらに、自閉症スペクトラム障害の可能性が高い乳児から行動学および神経生理学的データを収集することにより縦断的コホート研究を実施した。これらの成果により、微生物叢と神経系の関係を解明する新たな道が開かれた。ヒト化モデル動物チームは、マーモセットが性的に成熟するまで無菌状態で維持し、無菌マーモセット新生児の出生に成功した。また、マーモセットの行動分析用の自動 3D 追跡システムを開発した。これらの成果は今後、無菌マーモセットの脳腸相互作用の解明に貢献できると期待される。

Q コアは、人工知能 (AI) と並行して、現在および将来の量子コンピューティングの、ヒト生物学とマイクロバイーム領域での応用を探求し続けた。量子コンピューティングを用いた因果関係解析を試行し、微生物叢の機能を分析し、量子コンピュータ向けに適合したアルゴリズムを検証した。具体的には、低データ領域での精度を向上させるため、従来のガウスカーネルに代わり量子カーネルを適用したアルゴリズムを因果関係の解析に使用し、さまざまな問題設定下での性能を検証した。また、マーモセットの腸内微生物叢における遺伝子発現を定量化し、これまで見落とされていた細菌遺伝子とその生体への影響を明らかにした。さらに、既存の量子コンピュータを使用してブラックボックスおよび大規模データを最適化するためのアルゴリズムを開発した。また、Q コアには新たなメンバー 2 名が就任され、Q コアによる生物学コアとの具体的なコラボレーションの展開や今後 10 年間のロードマップの設計が開始された。

国際的な研究環境と組織改革：

Bio2Qを世界的に注目される研究拠点として確立するため、慶應義塾大学は新しい研究施設の建設計画を承認し、高額寄付などによる資金の確保に着手した。Bio2Qでは、拠点運営の透明性、有効性、デジタル化、グローバル化の促進のため、企業モデルに基づき、WPI ミッションを中心とした、英語によるプロジェクト管理システムを導入した。また、海外研究者を対象とした、移住、日本での生活、研究などにおけるサポートを英語で幅広く提供した。このような取り組みは、必要に応じ、慶應義塾内での運営改革や外国人研究者への支援にも容易に展開が可能である。