

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）

令和6（2024）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7（2025）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：3年目となる今期は、6つの科学的目標の実現を促進するため、チーム間連携を大幅に強化する一方、完全に独立した、世界的に認知された研究機関へと進化するため、必要なインフラと組織体制の構築を続行した。

科学面では、マルチオミクス、メタボロミクス、量子コンピューティング、AIの統合を推進し、健常および疾患における宿主・マイクロバイーム相互作用の解明を目指した。コロナイゼーションレジスタンス（病原体に対する定着抵抗性）に関係する腸内細菌および代謝産物、神経変性に関係する薬物代謝、長寿に関係する脂質代謝産物などに関して、数々の研究成果を挙げることができた。これらの発見は、最先端のオミクス、イメージング、コンピューティングの手法により可能となった。オルガノイド、非ヒト霊長類、コネクトミクスを用いた研究は、肝臓と微生物叢の相互作用、宿主と環境のダイナミクスをさらに鮮明にした。運営面では、オープンラボが設立され、人、アイデア、研究分野を結びつけ、若手研究者の共同研究を促進している。新たに完成した構造解析コア施設は、研究及び連携能力の向上につながると期待されている。これら2つの研究ユニットは主力プラットフォームであり、Bio2Q新研究棟における将来の研究室のプロトタイプとなりうるものである。ホスト機関の支援のもと、新研究棟計画もスピードアップした。研究機関としての透明性と自律性を高めるため、英文記録の充実を図るとともに、新たな内規を作成した。

世界最高レベルの研究と融合領域：2024年度に実施した研究は、以下に要約する通り、複数の重要な発見と、センターの6つの科学的目標に向けた大きな進展をもたらした。

1. マルチオミクスデータの蓄積と多次元データベースの構築

- ❖ 腸内細菌叢と病原体抵抗性：グルコン酸塩獲得競争の効率的な利用により腸内細菌科病原菌の定着を制限しディスバイオシス（腸内細菌叢のバランスの乱れ）を予防する、重要な腸内細菌コミュニティを特定した。これらの知見はNature誌に掲載され、目標2にも貢献している。
- ❖ パーキンソン病研究：パーキンソン病（PD）コホートにおいて、表現型が確立された患者検体からの微生物叢データセットの作成と統合を継続した。
- ❖ リピドミクス・データベース：マウスの複数の組織およびライフステージを網羅した、包括的なリピドミクスデータセットを構築した。このデータセットは、老化および微生物・宿主間の相互作用に関する知見を提供するもので、この成果はNature Aging誌に掲載され、目標2にも貢献した。

2. 微生物叢由来の代謝産物の構造と機能の解明

- ❖ 長寿におけるコレステロール代謝：百寿者に多く認められ、コレステロール代謝と長寿に関与する可能性のあるホスホエタノールアミン抱合型コレステロールおよびステロイドホルモンが同定された（これらの知見は、目標1にも貢献する）。
- ❖ PDにおけるレボドパ代謝：PDにおいては、レボドパが腸内細菌によって神経毒性を持つ可能性のある誘導体へと転換されることが明らかになり、治療戦略において重要な示唆が得られた。
- ❖ D-アミノ酸と腎臓の健康：腎機能および免疫調節に関連する腸内微生物が生合成するD-アミノ酸の特徴が解明され、d-アスパラギンが腎機能バイオマーカーとなる可能性が特定された。

3. In situ 機能解析のためのイメージングメタボロミクスと構造生物学の精緻化

- ❖ MS-DIAL 5 開発：アンターゲット・リピドミクスおよび空間メタボロミクスのための先進的統合分析プラットフォーム MS-DIAL 5 をリリースし、宿主組織における細菌由来脂質の可視化を可能にした。この成果は Nature Communications 誌に掲載された。
- ❖ 構造解析インフラのセットアップ：新しい構造解析コア施設における Compact 03 および Arctis の設置と KriosG4 の配置準備により、クライオ電子顕微鏡 (CryoEM) およびクライオ電子線トモグラフィ (CryoET) のプラットフォームが構築された。
- ❖ 超高磁場 MRI：11.7T MRI の活用により、局所形状の変化を可視化するとともに、MR スペクトロスコーピーデータを収集してコモンマーモセットのエネルギー代謝を非侵襲的に決定することが可能となった。

4. 量子コンピューティングおよびマルチシステム解析の開発

- ❖ FMQA 最適化：量子アニーリングによる素因数分解マシンが導入され、効率的なブラックボックス最適化を実現するために改良が加えられた。
- ❖ 予測ツール：酵素-代謝物相互作用や生物学的時系列データ(脳波、心電図)をモデル化するため、トランスフォーマベースの AI システム および量子リザーブコンピューティング(QRC)アルゴリズムなどのツールを開発し、オミクスデータ解析を強化した。マルチモーダルのオミクス統合による薬物-疾患関連予測のためのディープラーニングモデルである STRGNN を開発し、ドラッグ・リポジショニング (既存薬再開発) を促進した。
- ❖ 量子アルゴリズムとマイクロバイーム：量子近似最適化アルゴリズムおよび量子アニーリングアルゴリズムを開発し、多剤耐性腸内細菌科病原体に対する治療法をモデル化した。本研究は、量子技術開発に関する国内最高峰のコンペティションの NEDO2025-26 Challenge に提出された。

5. オルガノイドと動物モデルによる環境とヒトのモデルインターフェイス

- ❖ 肝細胞・膵臓がんオルガノイド：ヒト成人肝細胞オルガノイドの長期培養および分化誘導が最適化され、肝-腸相互作用を研究するための堅牢なプラットフォームが確立された (Nature 誌に掲載)。低酸素が膵臓がんオルガノイドの KDM6A 活性を抑制し、エピジェネティック・リプログラミングを介して悪性を促進することが示され、この知見は Nature Cell Biology 誌に掲載された。
- ❖ 霊長類モデルの開拓：無菌マーモセットの自然繁殖に初めて成功し、微生物叢を持たない霊長類の行動研究が可能になった。遺伝子改変されたアルツハイマー病 (AD) モデルマーモセット (変異型 PSEN1) が開発され、微生物叢と神経変性の相互作用の研究が容易になった (目標 6 にも貢献)。
- ❖ マイクロバイオームと糖質嗜好：腸内細菌が迷走神経シグナルを介して糖嗜好を調節することが発見され、代謝疾患における微生物叢の役割が明らかになった。

6. コネクトミクスと構造生物学の精緻化による、腸脳関連の理解

- ❖ 迷走神経と免疫調節：迷走神経刺激は腸管免疫を調節することが示され、微生物代謝産物は神経回路の恒常性に影響を与えることが示された。
- ❖ シナプスオーガナイザーと感覚系：腸管系および感覚系におけるシナプスオーガナイザー (Cbln1/Cbln2, GluD, GluK) の役割が説明され、感覚変性 (例:難聴) と認知症リスクの増加が関連づけられた。
- ❖ 乳幼児の微生物叢-脳研究：愛着、相互受容、学習発達などを含む、微生物叢-脳-行動の関係を調べるため、乳児の脳活動を測定する研究が開始された。

国際的研究環境と組織改革： 効率的な着任支援や助成金獲得支援システムの新たな導入により、外国人研究者のセンターへの一体化や生産性が強化された。英文による委員会記録の作成や Bio2Q ウェブサイトの内部ポータルへの導入により透明性や情報共有が改善され、バイオセーフティ、遺伝子組換え実験、および利益相反 (COI) 管理に関連する強力な内部システムの導入により、センターの組織としての自立に向けた取り組みがさらに進展した。年齢に関係なく優秀な研究者の採用が可能となるよう、慶應義塾大学および Bio2Q の双方が内規を整備し、連携して改革・グローバル化・多様性の推進に取り組んでいる。