

モダリティとして期待されるマイクロバイオーム

◆人間においても重要さが認識され始めたマイクロバイオーム

体内細菌は、牛などの反芻動物においてはエネルギーや栄養素の摂取に必須の存在だ。人間の腸内にも約1,000種、約100兆個の細菌が存在し、大腸の機能維持に欠かせない酪酸やビタミンなどの必要な栄養素の生産や免疫強化など健康の維持に重要な役割を担っており、その重要性が認識され始めている。腸内以外にも口腔や鼻腔など様々な表面粘膜上にも細菌は存在しており、様々な微生物が共生している環境・総体をマイクロバイオーム（微生物叢）という。

マイクロバイオームを活性化あるいは正常化することを目的とした食品や食品素材を用いた製品の普及が進んでいる（表）。しかし病気の治療を目的とした医薬品としての利用は限られている。

表 マイクロバイオームを利用した製品の主な分類と例

分類	特徴	例
プレバイオティクス	有益な腸内細菌を増やす作用のある食品素材	食物繊維やオリゴ糖など
プロバイオティクス	有益な腸内細菌を含む食品	ヨーグルト、ぬか漬、納豆など
シンバイオティクス	プレバイオティクスとプロバイオティクスの複合食品	オリゴ糖添加ヨーグルトなど
LBP(腸内生菌製剤)	生きた腸内細菌を利用した医薬品	FMT(糞便移植)、腸内細菌カクテル製剤など

(各種資料を元に ARC 作成)

◆腸内マイクロバイオームを正常化する医薬品

細菌感染症に対して使用する抗菌剤（抗生物質）は、腸内の細菌をも死滅せしめる。腸内マイクロバイオームが元の状態に回復する前に、悪玉菌のクロストリジオイデス・ディフィシル（CD）菌が異常繁殖し、CD菌の生産する毒素により下痢や腹痛などを引き起こすのがCD菌感染症だ。重症化すると命に関わることもある。2022年11月、FDA（米国食品医薬品局）は、健常人から採取した糞便の移植（FMT）をCD菌感染症に対する治療法として承認した。抗菌剤の使用により腸内マイクロバイオームが死滅した患者の腸内に投与する。23年4月には、経口可能なカプセル化したFMTをCD菌感染症に対する治療法としてFDAは承認した。潰瘍性大腸炎やクローン病などの自己免疫腸疾患を対象としたFMTの臨床試験も実施されている。健常人から採取する、雑多な細菌の集合体であるFMTでは品質の評価・

維持・管理が難しい。個別培養した有用な腸内細菌を用いた腸内生菌製剤（LBPs）の開発も進められている。

がんの免疫療法の効果に、腸内マイクロバイオーームが関わっていることが知られていた。しかし、どの腸内細菌がどのような仕組みで働いているかは不明であった。25年7月、国立がん研究センターなどの研究チームは、ルミノコッカス科の新種の腸内細菌YB328を発見し、YB328が免疫の司令塔とされる樹状細胞を活性化させることで、がんの免疫治療薬として用いられているオプジーボなどの免疫チェックポイント阻害剤の効果を高めることを発見した。次世代のがん治療薬としての応用が期待されている。

◆モダリティとして活躍するには多くの課題がある

25年6月、内閣の健康・医療戦略推進本部が開催した第1回医薬品開発協議会において、経済産業省は、今後期待されるモダリティ（創薬基盤技術）の一つとして、マイクロバイオーームを取り上げた。抗体、核酸に続く次世代のモダリティとして期待されている。

しかし、モダリティとして一般的に使用されるには課題が多い。YB328のように機能が明らかにされた腸内細菌は少ない。腸内細菌の多くは単独ではなく協同して働いている可能性もある。さらに腸内マイクロバイオーームを構成する細菌の多くは、偏性嫌気性菌（酸素で死滅）であり、特殊な培養方法や取り扱い方法、品質管理、品質評価方法、製剤化方法などの生きた細菌製剤開発における基盤技術や安全性基準が必要である。また、マウスやラットなどの実験動物の腸内マイクロバイオーームは人間のものとは異なっており、医薬品の研究開発で通常用いられている疾患モデルを使った有効性や安全性の評価が難しい。生菌製剤の臨床評価方法も課題だ。生細菌を用いた比較臨床試験において、偽薬群をどのように設定すべきか規制当局との議論も必要だろう。

人間の腸内に存在する約1,000種の腸内細菌、そのほとんどは機能が分かっていないが、全ゲノムシーケンスの発達により、遺伝子ベースでの腸内細菌の分類と病気との関わりが解明されつつある。データの蓄積により個別の腸内細菌の生態も徐々にわかっていくだろう。将来的には遺伝子を操作し、機能を強化した腸内細菌の利用も期待される。

【毛利光伸】