

ヘルスケア分野におけるマイクロバイオーム関連  
情報基盤の構築と活用  
認知症に關与するマイクロバイオーム・  
バイオマーカー解析

官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）  
「バイオ技術領域」

2021年3月  
厚生労働省・内閣府

# 資料 1 「認知症に関するマイクロバイオーム・バイオマーカー解析」の全体像

## 課題と研究開発目標、出口戦略

- 本施策は、健常者（未病者を含む）及び認知症罹患者の認知症に関わるバイオマーカー、エピゲノム、マイクロバイオーム等を解析して、関連する細菌、バイオマーカーを明らかにし、データベースに集約するとともに、早期発見・予防、機能性食品開発に生かして健康寿命の延伸に資することを目的とする。
- R2年度目標は、未病者を含む健常人のバイオマーカー、エピゲノム、認知機能データの収集して認知症と関連ある因子の解明、認知症患者の腸内及び口腔細菌叢のメタゲノム・メタボローム・プロテオーム解析、モデルマウスによる認知症関連細菌の同定を達成することである。
- 最終目標は、健常者500名以上（未病者を含む）の認知症関連血中バイオマーカー（サイトカイン、ケモカイン80項目）、エピゲノムアレイ(50項目)、血中アミロイドβ、腸内マイクロバイオーム等データのデータベースへの収載、認知症患者300名以上の口腔内、腸内マイクロバイオームのメタゲノム解析から、認知症と強く関係する菌の特定により、認知症早期発見のための細菌・マーカーや認知機能の維持に資する食品素材を明らかにする。
- 本施策は、健康寿命延伸を阻止する大きな要因となっており今まで行われてこなかった、認知症の早期発見・評価技術開発、認知機能の維持に資する食品の開発研究の加速に貢献する。開発した成果に関しては知財化を進めた後、PRISM実施時から、認知症の早期発見サービス、認知機能の維持に資する機能性食品開発、新規ケアサービスを行う民間企業に成果の受け渡しを積極的に進め、社会実装を加速する。

## 元施策の全体像（元施策及び対象施策の概要）

- 元施策「生活習慣病の新しい予防法確立に資する健康な日本人の腸内細菌データベースの構築」では、ヘルスケア産業（個別化栄養バランスチェックシステム、腸内細菌の機能を代替する発酵食品、プレ・プロ・ポストバイオティクス、機能性食品開発）の加速的拡大のため、国内に種々存在する有疾病者の腸内細菌叢データベース（DB）と突合可能な健常者DB（メタボローム、遺伝子、運動、身体機能、食事・栄養情報等）を構築しており、平成27年度からマイクロバイオームDBの構築・公開活用を目指した取り組みを行っており、H30年度末時点で、生活習慣等のメタデータを豊富に含む健常者マイクロバイオームデータベース（DB）を1200名規模で構築済みで、さらにデータの量的な拡充を図っている。
- PRISMで実施する理由：バイオ戦略2020の取り組むべき基盤的施策に、健康・未病段階のセルフケア・早期発見、代謝障害に備えた予防、臓器障害における治療と重症化予防が切れ目なくなつた社会システムを確立し、医療とヘルスケア産業がともに発展。この社会システムを核に、各個人から得られるデータが適切に収集され、そのデータを活用して医療・創薬、ヘルスケア産業各々に必要なレベルでエビデンスが構築され、層別化・個別化されたサービスが展開する社会を目指すとして、**民間企業が幅広く活用できるMCI・認知症の早期診断、認知機能の維持に資する機能性食品の開発のためのマイクロバイオーム、バイオマーカーのデータ蓄積を、厚労省、農水省、文科省の密接な連携により行うことで、ヘルスケア産業の振興を加速化するため、PRISMで実施する。**
- 本施策では、健常者（未病者を含む）及び認知症罹患者の認知症に関わるバイオマーカー、エピゲノム、マイクロバイオーム等を解析して、データベースに集約するとともに、MCI・認知症早期発見・評価法、認知機能の維持に資する機能性食品開発に生かし、ヘルスケア産業の拡大を加速する。元施策の特定の疾病に特化したDBの“深化”を担っている。

## 民間研究開発投資誘発効果等

- ・民間企業と連携し、MCI・認知症早期発見法、認知機能の維持に資する食品・ケアサービス等を開発し、MCI認知症早期発見・ケア支援サービス・ヘルスケアフード市場（2020年度611億規模と予測、5年で3倍以上の市場拡大と予測）における産業の開発・投資につながる年間1000億規模となるヘルスケア産業振興を加速する。
- ・認知症による社会的コスト（医療費）は2014年度に1.9兆円（462万人）。MCI(軽度認知障害) から、認知症への移行は1年で10%。発症を5年遅らせるると認知症高齢者は40%減で1兆円医療費を減らせる。MCI早期発見評価、認知機能の維持に資する機能性食品を10%の人が利用したとして1000億円の財政効率化につながる。
- ・民間企業からの貢献及び出口企業：R2年度は31社以上から344,820千円程度の貢献を想定（R2当初14社125,000千円）

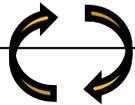
# 資料 2 元施策の概要

## 厚労省元施策

生活習慣病の新しい予防法確立に資する健康な日本人の腸内細菌データベースの構築

### 健常人 (1200人)

- ① 健常人データ収集
- ② 16S-rRNA法によるマイクロバイオーム分析
- ③ 腸管免疫、代謝産物の分析
- ④ マイクロバイオームデータと宿主背景データをウェアハウスMANTAに収載・解析



令和2年度 (予算額) : 76百万円、令和3年度 (予算案) : 75百万円

**健常人マイクロバイオームデータベースの“量”の充実等** : メタデータ含め令和2年度～6年度までに5,000人規模まで拡充。データベースへの格納と共に、統合解析プラットフォームであるMANTAにてデータ解析。本システムのオープンソース化 (共同利用) を図る。



## PRISM

PRISM実施期間

元施策 : DBの“量”の拡充

PRISM : 特定の疾病に特化したDBの“深化”

健常人474人、認知症患者含む被験者88人

- A. 口腔マイクロバイオーム解析
- B. 腸内マイクロバイオーム解析
- C. 血清バイオマーカー探索
- D. ノバイオートによる認知症原因菌解析

健常人、MCI 250人 B,C

認知症患者含む300人 A,B,C  
MCI100人介入試験

健常人600人、認知症患者含む300人以上の解析から、  
① MCI早期発見技術、  
② 認知症重篤度判定、  
③ 認知症発症に関連する菌種の特定

・軽度の体調不調評価システム開発  
・軽度の体調不良改善食品介入試験(8食品)

・軽度の体調不調改善食品介入試験(8食品)  
・コンビニでの実証  
・健常人腸内マイクロバイオームデータ公開

## 出口戦略

各研究機関や企業との連携、研究成果の導出や産業化の加速・拡充が可能

認知症早期発見・評価サービス企業

認知機能の維持に資する機能性食品・健康関連企業

## SIP2

健常人600人

(ゲノム、腸内マイクロバイオーム、血液成分、心拍、脳波、食生活、既往症等解析)

健常人400人(ゲノム、腸内マイクロバイオーム、血液成分、心拍、脳波、食生活、既往症等解析)

# 資料3-1 「認知症に關与するマイクロバイーム・バイオマーカー解析」の概要

(厚生労働省 アドオン：190,000千円/元施策：75,000千円「令和3年度予算案」)

## 背景・現状

日本は世界の中で、人口に対する認知症の割合が多く、アルツハイマー型（AD）が多い。健常人とAD患者で腸内及び口腔内細菌の大きな相違があり、AD患者の便中に認知症の惹起に關与する細菌が存在する可能性が示唆されている。世界的な健康長寿国である日本の生活習慣と健康に関するデータ、今まで分散して眠っていた健康・医療関連データをビッグデータ化し、健康に良い食の解明・開発とオーダーメイドな提供を通じてヘルスケア市場領域を発展させ、健康・未病（軽度不調）段階のセルフケア・早期発見・早期介入して食によるヘルスケアを実行する社会システムを世界に先駆けて実現し、新たな市場開拓を行うことが重要である。

## 「認知症に關与するマイクロバイーム・バイオマーカー解析」の概要

健康・未病（軽度不調）段階のセルフケア・早期発見・早期介入するシステム構築のためには、**健常者（未病者を含む）及び認知症罹患者の認知症に關与するバイオマーカー、エピゲノム、マイクロバイーム等を解析して、關連する細菌、バイオマーカーを明らかにしてデータベースに集約するとともに、早期発見・予防、機能性食品開発に生かして、認知症発症者の数を減少させて、健康寿命の延伸に資することが重要**である。そこで、認知症の早期発見、早期介入システム構築のために、R3年度は、200名以上の健常者（未病者を含む）のバイオマーカー（サイトカイン80項目、アミロイドβ等）、エピゲノム、認知機能検査等のデータを追加し3年間の被験者データを統合し、MCI/認知症早期発見・評価技術を確認する。さらに、認知症患者からのデータを比較することで、認知機能との關連因子を探索する。また、認知症患者を含む被験者の腸内及び口腔細菌叢のメタゲノム・メタボローム・プロテオーム解析により、当該疾患に特異的に關連するマイクロバイームを特定する。ノトバイオート（無菌動物に既知の生物を定住させ、そこに存在するすべての生物が分かっている動物）あるいはモデルマウスを用いた認知症患者に特異的な病理（神経新生・変性、アミロイド沈着等）あるいは行動・認知異常に關与する腸内マイクロバイームの同定を行い、その分子メカニズムを解明する。これらのデータを元施策の健常人腸内細菌データベースと連携する。

## 課題と研究開発目標、出口戦略

- 本施策は、健常者（未病者を含む）及び認知症罹患者の認知症に關与するバイオマーカー、エピゲノム、マイクロバイーム等を解析して、關連する細菌、バイオマーカーを明らかにし、データベースに集約するとともに、早期発見・予防、機能性食品開発に生かして健康寿命の延伸に資することを目的とする。
- R3年度目標は、未病者を含む健常人のバイオマーカー、エピゲノム、認知機能データ数を追加して認知症と關連ある因子を検証、認知症患者の腸内及び口腔細菌叢のメタゲノム・メタボローム・プロテオーム解析、モデルマウスによる認知症關連細菌の同定を完了し、元施策のデータベースと紐付けて研究開発を加速することである。
- 最終目標は、健常者600名以上（未病者を含む）の認知症關連血中バイオマーカー（サイトカイン、ケモカイン80項目）、エピゲノムアレイ(50項目)、血中アミロイドβ、腸内マイクロバイーム等データのデータベースへの収載、認知症患者300名以上の口腔内、腸内マイクロバイームのメタゲノム解析から、認知症と強く關係する菌の特定により、MCI・認知症早期発見のための細菌・マーカーや認知機能の維持に資する食品素材を明らかにする。
- 本施策は、健康寿命延伸を阻止する大きな要因となっており今まで行われてこなかった、認知症の早期発見・評価技術開発、認知機能の維持に資する機能性食品の開発研究の加速に貢献する。開発した成果に関しては知財化を進めた後、PRISM実施時から、MCI・認知症早期発見サービス、認知機能維持のための機能性食品開発、新規ケアサービスを行う民間企業に成果の受け渡しを積極的に進め、社会実装を加速する。

## 資料3-2 「認知症に関するマイクロバイオーム・バイオマーカー解析」の概要

(厚生労働省 アドオン：190,000千円/元施策：75,000千円「令和3年度予算案」)

### PRISMで推進する理由

■ PRISMで実施する理由：バイオ戦略2020の取り組むべき基盤的施策に、**健康・未病段階のセルフケア・早期発見**、代謝障害に備えた予防、臓器障害における治療と重症化予防が切れ目なくつながった社会システムを確立し、医療とヘルスケア産業がともに発展。この社会システムを核に、各個人から得られるデータが適切に収集され、そのデータを活用して医療・創薬、**ヘルスケア産業各々に必要なレベルでエビデンスが構築**され、**層別化・個別化されたサービスが展開する社会を目指す**とあり、民間企業が幅広く活用できるMCI・認知症早期発見・評価、認知機能の維持に資する機能性食品の開発のためのマイクロバイオーム、バイオマーカーのデータ蓄積を、厚労省、農水省、文科省の密接な連携により行うことで、ヘルスケア産業の振興を加速化するため、PRISMで実施する。

### 元施策がどのように加速されるか

■ 元施策「生活習慣病の新しい予防法確立に資する健康な日本人の腸内細菌データベースの構築」では、ヘルスケア産業（個別化栄養診断システム、腸内細菌の機能を代替する発酵食品、プレ・プロ・ポストバイオティクス、機能性食品開発）の加速的拡大のため、国内に種々存在する有疾病者の腸内細菌叢データベース（DB）と突合可能な健常者DB（メタローム、遺伝子、運動、身体機能、食事・栄養情報等）を構築しており、平成27年度からマイクロバイオームDBの構築・公開活用を目指した取り組みを行っており、H30年度末時点で、生活習慣等のメタデータを豊富に含む健常者マイクロバイオームデータベース（DB）を1200名規模で構築済みで、さらにデータの量的な拡充を図っている。

■ 本施策により、健常者（未病者を含む）及び認知症罹患者の認知症に関わるバイオマーカー、エピゲノム、マイクロバイオーム等を解析して、元施策のデータベースに集約するとともに、MCI・認知症早期発見・評価法、認知機能の維持のための機能性食品開発に生かし、ヘルスケア産業の拡大が加速される。また、元施策データベースの中で、**認知機能の維持に資する新たなヘルスケア産業拡大に資するDBの強化を進め、民間企業による生活習慣病早期発見・予防関連の研究開発を加速**する。

### 戦略の位置づけ

バイオ戦略2020(基盤的施策) 遅滞なく取り組むべき基盤的施策において、

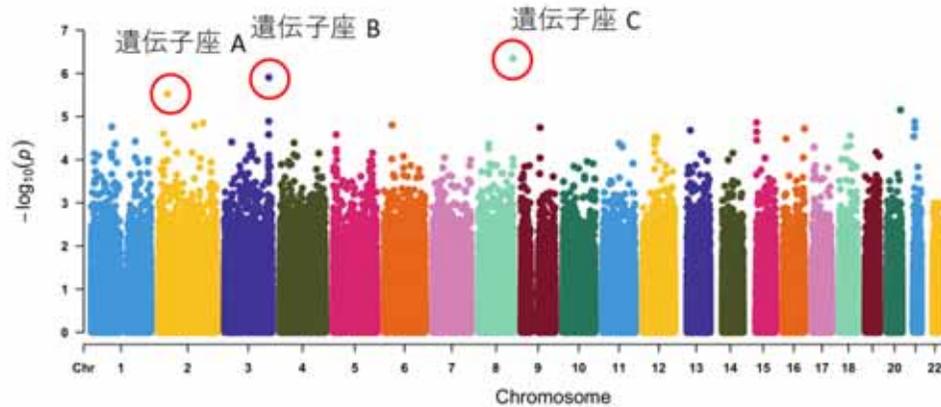
- ・健常人コホート等の実施主体が連携し、国際競争力を支える基盤として十分な規模等を検証しつつ、段階を踏み、大規模健常人コホート・バイオバンクの構築を目指す。疾患コホートについては、コントロール群の活用も検討しつつ全ゲノム解析等も取り入れてその取組を加速強化し、健常人コホートとの比較解析などを推進。
- ・個別化ヘルスケア基盤として重要なゲノム・データ基盤の基礎である「東北メディカル・メガバンク計画」の成果を発展。
- ・**SIP やPRISM を活用し、2021 年度を目途にデータ連携による成果創出事例を実証。**

と記載があり、本事業はこれらの直結した事業と位置づけることが出来る。

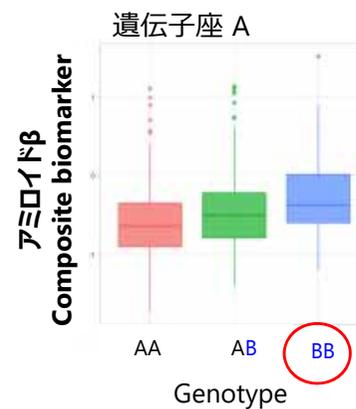
# 資料4 令和2年度の成果

## ○ (遺伝子一塩基多型からの認知症発症リスクの早期発見法の開発)

・年齢とともに、アミロイドβの蓄積量は増加する。健常者474名のアミロイドβの蓄積量とGWAS、EWASの関係を解析し、年齢に関係なくアミロイドβの蓄積量が増加しやすい遺伝子座を明らかにした。また、認知症リスクの高いApoE4遺伝子との関係を持たない遺伝子座も明らかにした。今後さらにMCI、認知症被験者の例数を増やしてApoE4を持たない被験者の認知症発症リスクの検出についての検証を行う。



アミロイドβ蓄積量と GWASとの線形回帰分析



GenotypeBBの遺伝子型を持つ人は、年齢に関係なくアミロイドβ値が高い傾向にある。  
**新たなアミロイドβ (Composite Biomarker) と相関のあるSNPサイトの可能性**



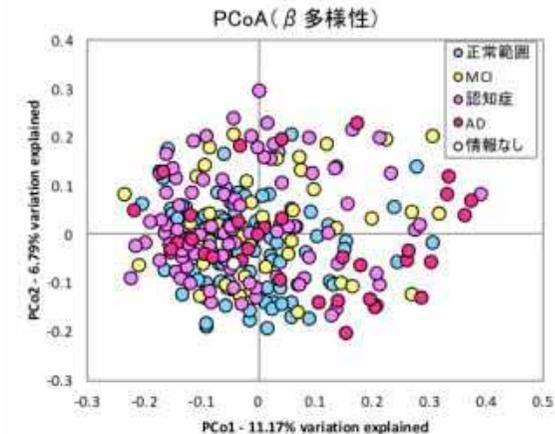
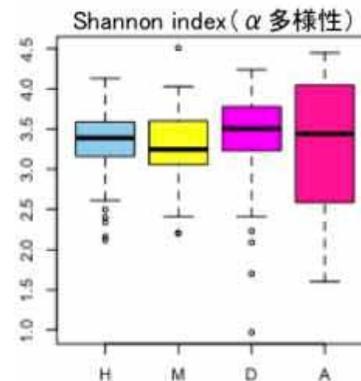
認知症リスク検出から漏れる可能性のある認知症予備軍の検出

## ○ (判断精度が高く採取が迅速で容易な唾液菌マーカーセットの開発)

・健常者98名、MCI46名、認知症患者90名の口腔内細菌の解析を行い、健常者群に比して、認知症、MCI、ADの唾液菌叢は有意に変容し、7菌種 (属レベル) が有意に変動、50 OTUs (種レベル) が有意に変動し、うち4 OTUsが認知症とAD間に共通して有意に変動していることを明らかにした。今後さらに300例の検体を解析し、**機械学習を用いて従来よりも予測精度の高い唾液菌マーカーセットを用いた認知症診断法を確立**する。また、アルツハイマーモデルマウスを用いて得られた菌カクテルの認知症発症・抑制の生理作用の実証を行う。

### 検体情報 (2020年11月) 267サンプル

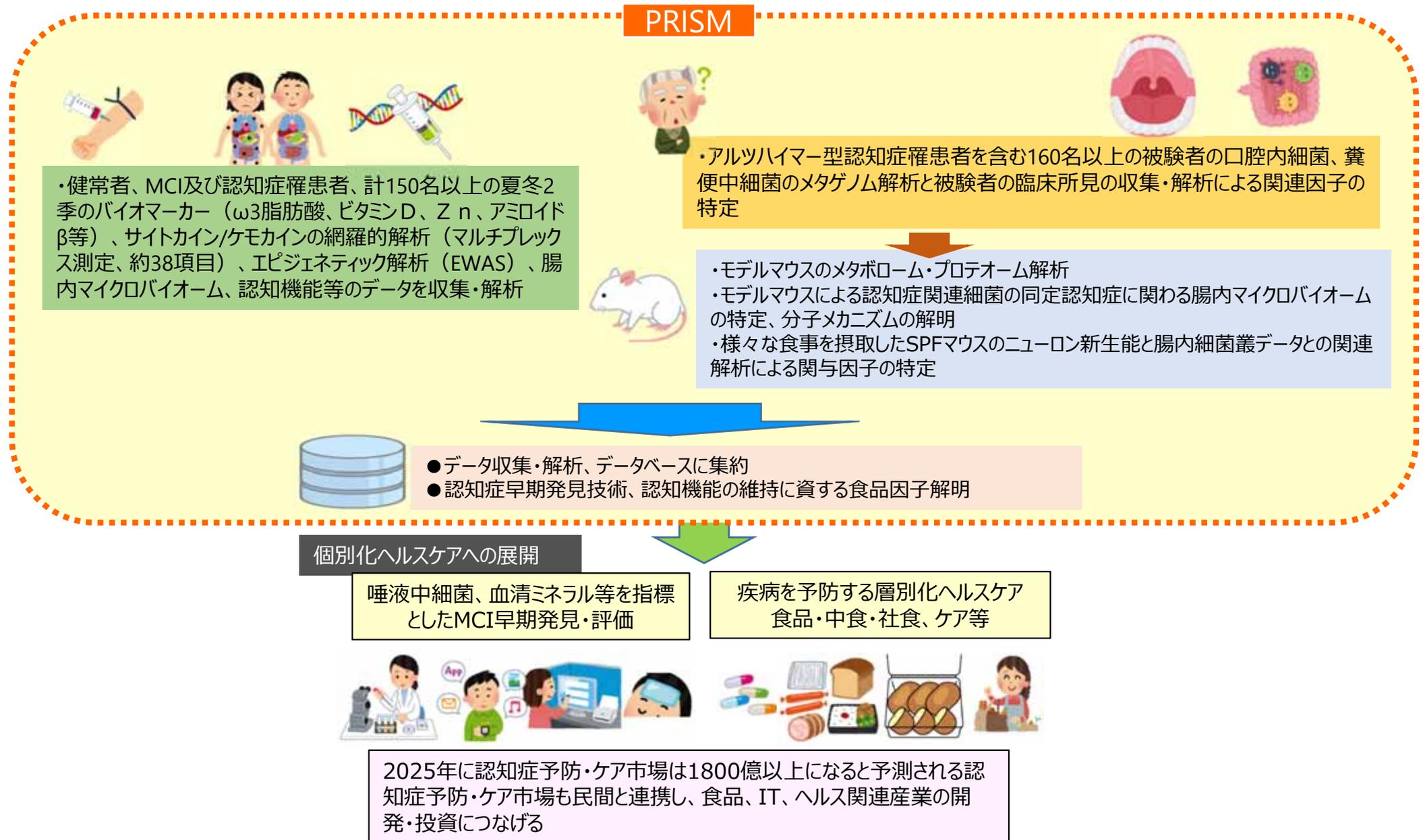
	健常 (n=98)	MCI (n=46)	認知症 (n=90)	AD (n=33)
年齢	72.5 ± 0.93	76.3 ± 1.09	78.1 ± 0.79	86.1 ± 1.11
Males %	27.6	60.9	40.0	24.2



口腔内細菌の 多様性、多様性

# 資料5 令和3年度の研究計画（具体的施策）

- 日本では認知症の人口に対する割合が世界と比べて大きく、健康寿命延伸を阻む大きな要因となり、発症を予防する方法の開発が喫緊の課題となっている。
- 健常者（未病者を含む）及び認知症罹患者の認知症発症に関わるマイクロバイーム、バイオマーカー、エピゲノム等を解析して、データベースに集約するとともに、MCI（軽度認知障害）早期発見法、認知機能の維持に資する食品開発に活用する。



## 資料 6 PRISM実施に伴う事業効果等

PRISM（R2年度）において、健常人、認知症未病者（MCI）、認知症患者（総数550人）での、認知症と関係の深い口腔内細菌(種)、アミロイドβ蓄積と関連の深いゲノム、血液成分が明らかになった。これらの成果を活用した認知機能の維持に資する機能性食品の臨床試験も開始された。R3年度もさらなるデータ蓄積をはかる。

MCI・認知症の早期発見・評価のための唾液中細菌群や血中バイオマーカー、認知機能の維持に資する食品等についての情報を民間企業等の研究開発・製品上市のために提供



MCI・認知症早期発見や新規ヘルスケア産業の拡大が加速度的に進展

### 民間研究開発投資誘発効果

・民間企業と連携し、MCI・認知症早期発見法、認知機能の維持に資する機能性食品・ケアサービス等を開発し、MCI・認知症早期発見・ケア支援サービス・ヘルスケアフード市場（2020年度611億規模と予測、5年で3倍以上の市場拡大と予測）における産業の研究開発・投資につながる **年間1000億規模となるヘルスケア産業振興を加速**する。

### 財政支出の効率化等

・認知症による社会的コスト（医療費）は2014年度に1.9兆円（462万人）。MCI(軽度認知障害) から、認知症への移行は1年で10%。発症を5年遅らせると認知症高齢者は40%減で1兆円医療費を減らせる。MCI早期発見・評価、認知機能の維持に資する機能性食品を10%の人が利用したとして**1000億円の財政効率化**につながる。

### マッチングファンド(民間貢献等)

・**R2年度は31社から344,820千円**（内訳）臨床試験費 50,000千円、分析役務費 107,020千円、データ解析費 40,000千円、評価試験費 94,800千円、人件費 53,000千円  
・**R3年度は30社以上から340,000千円以上を想定**（臨床試験費 50,000千円、分析役務100,000千円、データ解析費43,000千円、評価試験費 94,000千円、人件費;53,000千円）

## 資料6 PRISM実施に伴う事業効果等

### 出口企業

認知症早期発見・評価技術、分析法開発、認知機能の維持に資するヘルスケア商品・食品開発、計測AIシステム開発：  
アグリマス、アニコム先進医療研究所、伊藤忠ケミカルフロンティア、江崎グリコ、河内水産、サーマス、島津製作所、SmartGut、タカヒコアグロビジネス、東亜新薬、Biomy、マイメタゲノム、DNAチップ研究所、雪印メグミルク+17社

### 政策転換

- ・認知症早期発見技術分野は、食・生活などを含めた様々な分野でのヘルスケア産業創出が想定され、  
◆本事業で、その基盤となるバイオマーカー、マイクロバイオームデータを取得することで、官民の研究開発が加速され、**研究開発投資の拡大を促進**する。
- ◆**バイオ戦略2020**の具体的取組に記載の「＜大規模統合コホート、バイオバンクの構築＞・健常人コホート等の実施主体が連携し、データを統合・強化する**大規模ヒトデータ統合プラットフォーム**を構築。国際競争力を支える基盤として十分な規模等を検証しつつ、段階を踏み、医療分野における検討も踏まえ、大規模健常人コホート・バイオバンクの構築を目指す、・健常人コホート・バイオバンクについては、**ゲノム情報**に加え、**腸内細菌叢、代謝物**等の生化学的データ等の情報を疾患罹患情報や**環境・生活習慣情報と統合、解析**を実施。これにより、多様な分野（健康、スポーツ、食品等）において、科学的エビデンスに基づいたサービスを提供できる環境を整備」に直結した内容であり、国民の健康を守る政策に大きく寄与する。

### 国研、大学における研究への寄与度

- ・認知症に関連した科学的なデータの主たるものは、動物モデルによる解析が盛んである。ヒトを対象にした試験は、非侵襲的な検査に限定され、SPECT、MRI、CTなどの客観的な画像診断とMMSEなど質問形式による主観的データが主であり、またサンプル数や検査項目も必ずしも統一されておらず、十分な解析と結論に達しないことが多い。
- ・本事業で、健常人と認知症患者から年齢、性別、身長体重、既往歴、遺伝的背景、一般血液検査などの基本情報に加え、世界に先駆けて認知症血液バイオマーカーアミロイドβを測定すること、また認知症の発症に密接に関与するとされる口腔・腸内細菌叢を解析することなど**先端的な科学技術を活用した最新データが得られること**から、野心的な研究者にとっては**極めて重要な情報（データセット）**となる。さらに、特に腸内マイクロバイオームデータについては認知症モデルマウス等を用いた腸内細菌群による認知症発症の分子メカニズムの解明等の生物学的実証も行う。本データセットは、**認知症を研究する研究機関において極めて重要な基礎データ**となり、認知症関連研究に貢献することが期待できる。

### 国研・大学等 と民間企業との共同研究件数・受入金額

- ・大学などアカデミアとは6件、企業とは30件程度
- ・受け入れ金額は、マッチングファンドとして、340,000千円程度