

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

産業利用に向けたヘルスケア情報の基盤構築

官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）

バイオ技術領域

令和元年度成果

令和2年7月

厚生労働省・内閣府

資料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

アドオン額：169,924 千円(厚生労働省)

元施策・有 / PRISM事業・新規 / 継続予定

課題と目標

- n (課題) 日本の生活習慣と健康に關するデータや分散して眠っていた健康・医療關連データをビッグデータ化することで、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發展させ、健康・未病段階のセルフケア・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する。
- n (目標) 健常者(未病者を含む)及び認知症罹患者の認知症に關わるバイオマーカー、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、軽度認知障害(MCI)早期発見法、予防・進行抑制のためのケアや機能性食品開発に生かす。

「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

元施策：「健常人を対象とした生活環境とマイクロバイームに關する研究」(R1年度：21,188千円)

平成27年度からマイクロバイーム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ームデータベース(DB)を1200名規模で構築済。

PRISMで実施する理由：バイオ戦略2019のタスクフォースに、健常人コホート・バイオバンクでは、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するとあり、民間企業が幅広く活用できる早期認知症の新規診断、予防食品の開発のためのマイクロバイーム、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。

テーマの全体像：健常者(未病者を含む)及び認知症罹患者の認知症に關わるバイオマーカー、エピゲノム、マイクロバイーム等を解析して、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、予防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を加速する。

出口戦略

認知症早期発見・ケア支援サービスは433億(2020年；シードプランニング)、認知機能關連のヘルスケアフードの市場は186億(2019年；富士経済)と予測されており、今後、技術開発が進み5年で3倍以上の市場拡大が予測されている。急速に拡大している認知症關連ヘルスケアの新規産業の創出の加速に役立てる。

民間研究開発投資誘発効果等

○民間投資誘発効果として、約1000億以上の新規産業の創出(軽度認知障害の早期発見・評価領域、予防・改善領域の新規市場開拓；認知症早期発見・ケア支援サービスは433億と予測(2020年；シードプランニング)、認知機能關連のヘルスケアフードの市場は186億(2019年；富士経済)とされており、今後、技術開発が進み、5年で3倍以上の市場拡大が予測されている。

民間企業からの貢献(2019年度)(民間企業8社：分析役務；15,740千円、計測・データ解析等；26,000千円、食品開発；45,000千円、人件費；4,000千円、検査費；10,000千円)

アドオン(厚生労働省): 169,924千円
 元施策名: 健康人を対象とした生活環境とマイクロバイームに関する研究: 21,188千円

- 日本の生活習慣と健康に関するデータや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することで、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することが必要。
- 認知症は健康寿命延伸を阻む疾病で、予防対策が強く求められている。
- 元施策では、生活習慣等のメタデータを豊富に含む健康者1200人のマイクロバイームデータを集積してきた。
- さらに、認知症予防に資するデータの収集が必須。

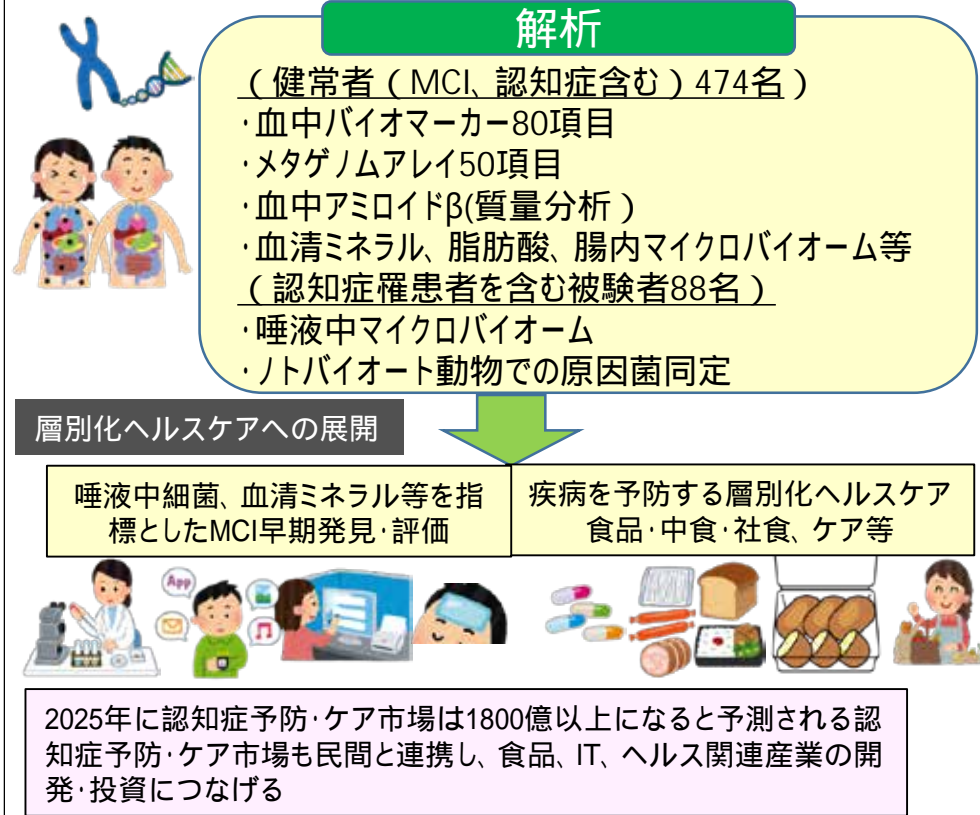
【PRISM】

- 474名の健康者 (MCIを含む) 及び88名の認知症患者の認知症に関わる腸内マイクロバイーム、バイオマーカー、エピゲノム、食生活等をデータを収集・解析して、公開データベースに集約する。
- MCI/認知症発症の早期発見と重篤度を高精度に評価する技術・製品・サービスの開発、認知症改善・予防を目指した食品、ケア、介入方法の官民の研究開発を加速化。

【開発のイメージ】

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。

健康者 (未病者を含む) 及び認知症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早期発見法、予防のための食品開発に活用する。



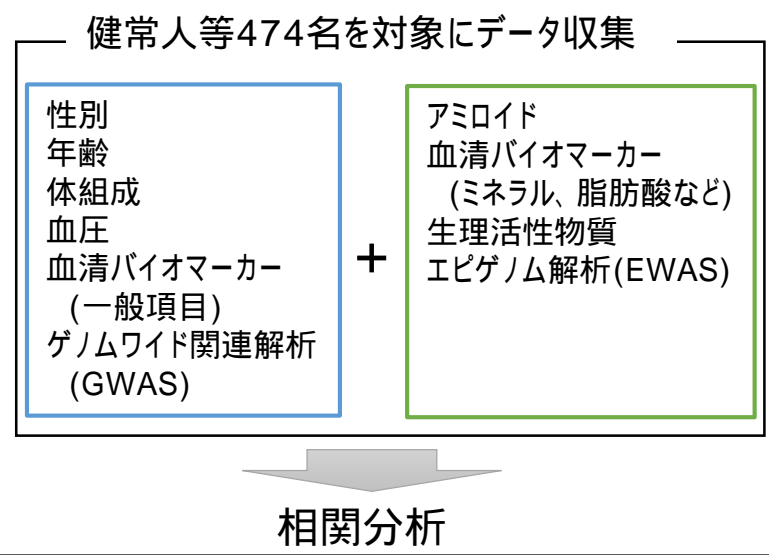
○ 健常者（未病者を含む）及び認知症罹患者の認知症に關わるバイオマーカー、エピゲノム、口腔内マイクロバイオーム等を解析して、關連する細菌、バイオマーカーを明らかにしてデータベースに集約する。

事業名等（個別に目標を設定している場合）	令和元年度目標	目標の達成状況
健常人等の健康調査による認知症に關わるバイオマーカー、エピゲノム解析	軽度認知障害（MCI）の早期発見法開発のために、観察研究に参加する健常人（未病者を含む）の認知症に關わるバイオマーカー、エピゲノムを明らかにする。	健常人474名のアミロイド（A β ）、生理活性物質80項目（免疫、加齢、代謝関連物質）、ミネラル、エピゲノム夏冬2季、脂肪酸を測定して相関解析をしたところ、認知症と深い關連性があるといわれている血中A β について、年齢、血清尿素窒素、血清ミネラル、遺伝子型のApoE E4型などとの關係が示唆された。
認知症領域を対象とした腸内及び口腔内細菌の解析	認知症罹患者（MCI、健常人を含む）の認知症に關わる口腔内マイクロバイオームを解析して、認知症に關連する細菌群を明らかにする。	アルツハイマー型認知症患者を含む88名の唾液サンプルを採取し、唾液中細菌叢の16S解析を実施し、認知症と相関關係のある唾液細菌（門及び種）を見いだした。

○健常人等の健康調査による認知症に関わるバイオマーカー、エピゲノム解析

相関分析の結果、認知症と深い関連性があるといわれている血中アミロイド (A β) について年齢との相関を示し、特に血清尿素窒素、血清ミネラル、遺伝子型のApoE E4型などとの強い関係が示唆された。A β とゲノムワイド関連解析 (GWAS) の量的形質解析では、関連が予想される候補のSNPsが確認された。

これらの結果は、健常人においても血清評価項目を複合的に用いることで、認知症との関係性を明らかにすることができる可能性が示唆された。



○認知症領域を対象とした腸内及び口腔内細菌の解析

認知症、MCI、非認知症被験者の唾液検体 (合計80検体) のマイクロバイームの16S rRNA遺伝子データの比較解析 (Fig. 1) を行ったところ、非認知症群 認知症群間でマイクロバイームのOTU数 (微生物種の豊富さ) 及びShannon index (微生物種の豊富さ + 分布均衡性) を指標とする多様性に有意な違いが観察され、被験者群間で有意に異なっている1門、5属、23の細菌種を見いだした。MCIあるいは認知症唾液菌叢は非認知症との比較において変容していることが示唆された。

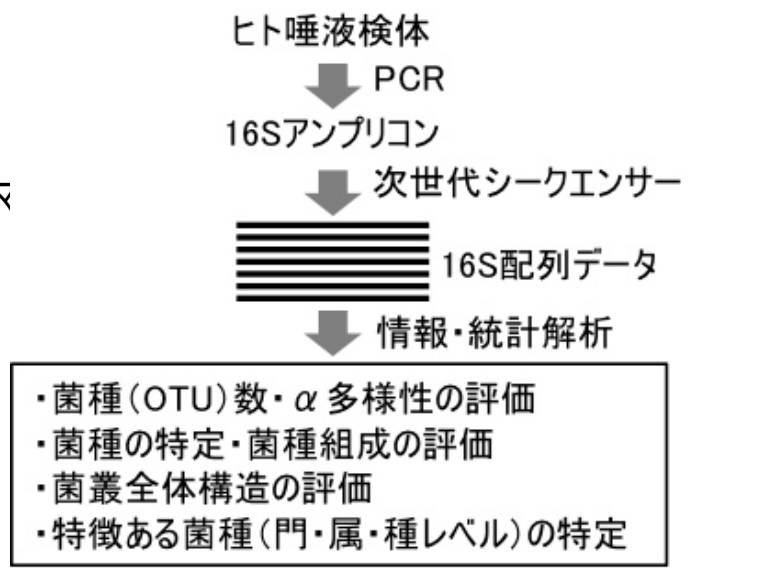


Fig. 1 ヒト唾液細菌叢の16S解析

資料5 「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」の民間からの貢献及び出口の実績

○民間からの貢献額：R1年で1億74万円相当
 (分析役務) 15,740千円
 (計測・データ解析等) 26,000千円
 (食品開発) 45,000千円

(人件費) 4,000千円
 (検査費) 10,000千円

令和元年度当初見込み	令和元年度実績
バイオリアクター等設備の提供等 90,000千円	バイオマーカーの分析役務 15,740千円 マイクロバイオーム等計測・データ解析等 26,000千円 MCI予防食品開発 45,000千円 血液成分等検査費 10,000千円
人件費 10,000千円	人件費 4,000千円

○出口戦略
 得られた成果は、唾液中細菌、血清ミネラル等を指標としたMCI早期発見・評価や疾病を予防する層別化ヘルスケア食品・中食・社食、ケア商品等の民間開発に活かす。

令和元年度当初見込み	令和元年度実績
認知症特にMCI早期発見・評価技術開発、認知症予防ヘルスケア商品・食品開発に活用する。	軽度認知障害(MCI)早期発見のための血清バイオマーカー2種及び唾液中の認知症特異的細菌について、民間企業の食品開発のためのヒト介入試験の評価系の一部(検証)として、R2年度の試験に適用することとなった。 血中アミロイド 測定のための効率的な前処理法を民間企業と共同で検討し、今後の分析手順に応用することとなった。