

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」

令和2年度成果

令和3年3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：200,000千円(厚生労働省)

元施策・有/PRISM事業・継続

課題と目標

- **課題**：認知症の早期発見・評価技術開発、認知症予防食品の開発は、決定的なものがなく健康寿命延伸を阻止する大きな要因となっていた。
- **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、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標とする。

「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

- **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、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を構築しており、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にてデータ解析し本システムのオープンソース化（共同利用）を図る（R2年度：76,000千円）。
- **PRISMで実施する理由**：民間企業が幅広く活用できる認知症の早期発見、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**：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、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。

出口戦略

本施策は、健康寿命延伸を阻止する大きな要因となっている認知症の早期発見・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。

民間研究開発投資誘発効果等

- 民間投資誘発効果として、認知症早期診断法、認知症予防食品・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。
- 民間からの貢献額：R2年度に344,820千円相当（当初計画125,000千円）
（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

アドオン（厚生労働省）：200,000千円
 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：76,000千円

- 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、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、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名規模で構築済みで、さらにデータの量的な拡充（5000名）を図っている
- さらに、認知症予防に資するデータの収集が必須。

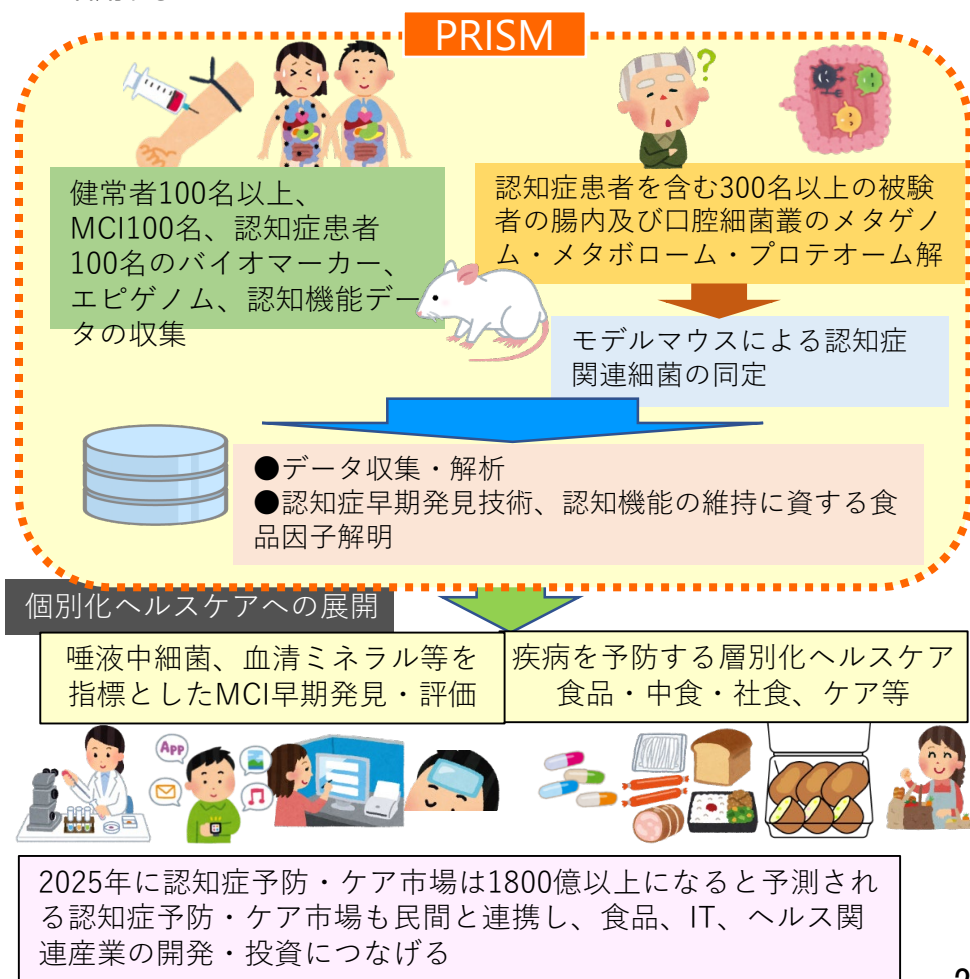
【PRISM】



- 500名以上の健常者（軽度認知障害MCI、認知症患者を含む）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、腸内マイクロバイーム、認知機能等のデータを収集・解析する。2年間の被験者データを統合し、加齢や認知機能と関連のある心身状態や生活習慣などの探索を行う。さらに、認知症患者からのデータを比較することで、認知機能との関連因子を探索する。
- 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、認知機能の維持に資する食品、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。
- 健常者（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、認知機能の維持に資する食品開発に活用する。



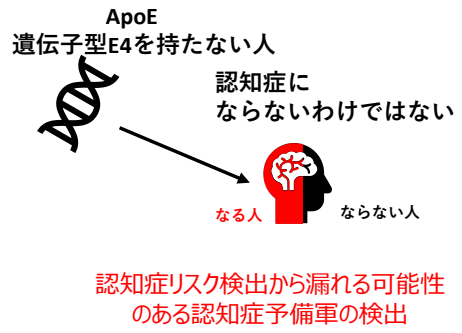
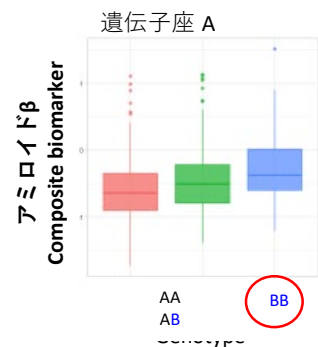
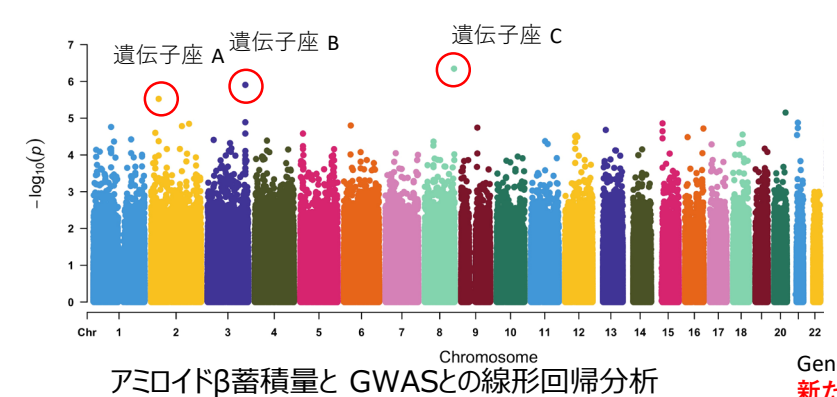
資料3 「認知症に関与するマイクロバイーム・バイオマーカー解析」の目標達成状況

○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。

事業名等（※個別に目標を設定している場合）	当年度目標	目標の達成状況
①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	250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収集・解析する。2年間の被験者データを統合し、MCI/認知症早期発見・評価技術確立する。さらに、認知症患者からのデータを比較することで、認知機能との関連因子を探索する。	261名の健常者（未病者を含む）から、夏冬二季節の検体と関連情報を収集した。MCI及び認知症患者139名の検体・関連情報収集のための体制を構築、集積を実施している。R1年度に集積したデータをもとに認知機能との関連因子を探索し、一部成果について特許を出願した。R2年度に集積したデータを適宜統合し、関連因子の探索を行った。
②認知症領域を対象とした腸内及び口腔内細菌の解析	認知症患者を含む約300名の被験者の口腔内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関連するマイクロバイームの特定を行う。加えて、認知症患者を含む高齢被験者の腸内細菌叢（糞便）を無菌マウスに定着させて作製したノトバイオーム（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AD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・認知異常に関わ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。	<p>* 認知症患者を含む高齢者（合計267名）の唾液菌叢の解析を終え、現在+43名のサンプルを加えて、合計310名の解析を今年度中に完了する計画で進めている。また、機械学習（random forest）によりAUC>0.7の認知症予測モデルを構築した。糞便に関しては現在75検体を収集し、その菌叢解析を進めている。</p> <p>* 各種マウスの研究では、行動試験と菌叢解析から認知障害に関与する50菌種を特定した。ニューロン新生解析では、ニューロン新生と正負に相関する複数種の菌を特定した。遺伝背景の異なる3種類のADモデルマウスの抗生剤処理実験は、これまでに240個の時系列糞便検体を収集し、今年度中にこれらの菌叢解析と解剖による病理学的解析を完了する。ADマウスの無菌化に成功し、現在Aβの脳内蓄積などの病理解析を実施した。</p>

○ (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。



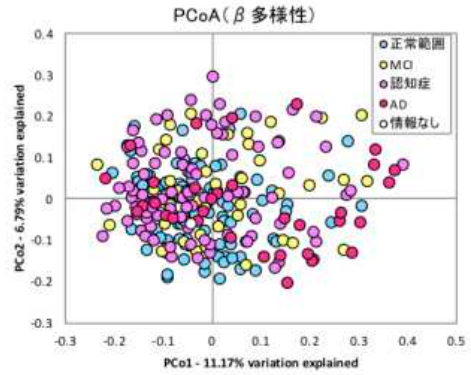
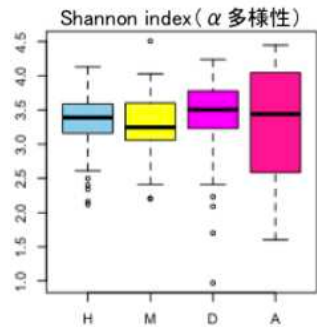
GenotypeBBの遺伝子型を持つ人は、年齢に関係なくアミロイドβ値が高い傾向にある。
新たなアミロイドβ (Composite Biomarker) と相関のあるSNPサイトの可能性

○ (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。

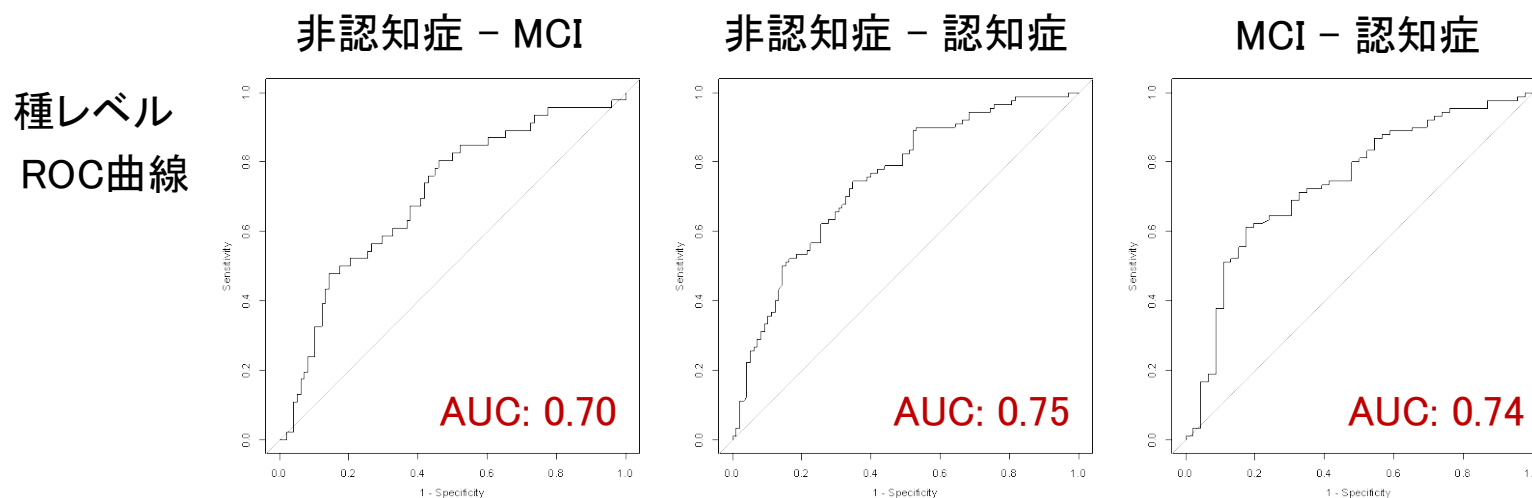
検体情報(2020年11月)267サンプル

	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α多様性、β多様性

1. 機械学習(random forest法)による認知症予測モデル(唾液菌種)の構築



* 全ての組み合わせにおいて、高い精度(AUC ≥ 0.7)で認知症を予測できる唾液菌モデルを構築できた(特に、このモデルはMCIと認知症を高い精度で識別可能)。

2. マウスを用いた認知症関連腸内細菌の同定(途中経過)

* アルツハイマー病患者腸内フローラを持つノトバイオームマウスの行動異常解析から

行動異常を促進する菌→アンピシリン耐性でメタロニダゾール非耐性

行動異常を抑制する菌→アンピシリン非耐性でメタロニダゾール耐性

* アルツハイマーモデルマウスの無菌化に成功(2020年12月)

→現在、無菌マウス匹数の増大化を進めており、一部はA β の脳内蓄積など病理解析を計画中。

資料5 「認知症に関するマイクロバイーム・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：R2年度に344,820千円相当

- ①（内訳）臨床試験費 50,000千円
- ②（内訳）分析役務費 107,020千円
- ③（内訳）データ解析費 40,000千円
- ④（内訳）評価試験費 94,800千円
- ④（内訳）人件費 53,000千円

当年度当初見込み	当年度実績
①認知機能改善食品開発のための臨床試験費（50,000千円）	①認知機能改善食品開発のための臨床試験費（50,000千円）
②認知機能改善食品を摂取したときの血清成分、腸内細菌等の分析役務費（50,000千円）	②認知機能改善食品を摂取したときの血清成分、マイクロバイーム等の分析役務費（107,020千円）
③臨床試験や上記分析データの解析費（20,000千円）	③マイクロバイームデータ、遺伝子、血液成分の解析、新規解析法の開発費（40,000千円）
④評価試験費（0千円）	④マイクロバイームを用いた食品の評価試験費（94,800千円）
⑤人件費（5,000千円）	⑤人件費（53,000千円）

○出口戦略 健康寿命延伸を阻止する大きな要因となっている認知症の早期発見・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。

当年度当初見込み	当年度実績
<ul style="list-style-type: none"> ・食品企業が認知機能改善に関わる機能性素材・食品の研究開発を実施 ・マイクロバイームや血液成分を認知症バイオマーカーとした新たな認知症予防サービスを検討 ・機器製造企業が認知症、軽度認知障害の評価サービスを検討 	<ul style="list-style-type: none"> ・食品企業が認知機能改善に関わる機能性素材・食品の研究開発を実施 ・マイクロバイーム、血液成分、遺伝子を認知症バイオマーカーとした新たな認知症予防サービスを検討 ・機器製造企業が認知症、軽度認知障害の評価サービスを検討（特にインターネットによる介護施設や介護デイサービスに活用）