

糖尿病個別化予防を加速する マイクロバイオーム解析AIの開発 糖尿病関連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3年度成果

令和4年3月

厚生労働省

資料1 「糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイーム解析AIの開発」の概要

アドオン額: 344,500千円(厚生労働省)

元施策・有/PRISM事業・継続

課題と目標・出口戦略

- 米国等でマイクロバイームをテーマとした大型プロジェクトが国家規模で進められているところ、日本では、各研究機関が個々に有患者を主対象とした比較的小規模なデータ収集を行っているのが現状。
- 医薬基盤・健康・栄養研究所では、**日本人健常者のデータベース**の構築を進めており、PRISM事業においては米田悦啓PDの下、本データベースを拡充すると共に、**糖尿病患者を対象にした同様の解析**を遂行し、糖尿病予防や改善に役立つ有用微生物のゲノム解析ならびに**微生物が作り出す有用代謝物であるポストバイオティクスを探索・選定**する。さらに**生産システムの開発**や**代替食品の探索・開発**を行うことで、糖尿病など生活習慣病を対象とするヘルスケア産業の加速度的発展・拡充を図る。
- さらに、**他のコホートと連携し、データ連結・比較**することで、糖尿病など生活習慣病の個別化/層別化予防やヘルスケア製品開発につながる**データベースならびに人工知能の機能強化**を進める。

本事業は、①世界最大規模のマイクロバイームデータベースを構築することで、様々なヘルスケア領域の**民間企業からの研究開発投資誘発効果(3年間で約19億円)**が得られている、②**非競合データを共有**出来るようにすることで、研究推進、財政の効率化を図ることが出来る、③**健康長寿社会の実現や医療費・薬剤費の低減(財政支出の効率化)**に資することが期待できるなど、PRISMの目的と高い整合性がとれている。

「元施策」の概要

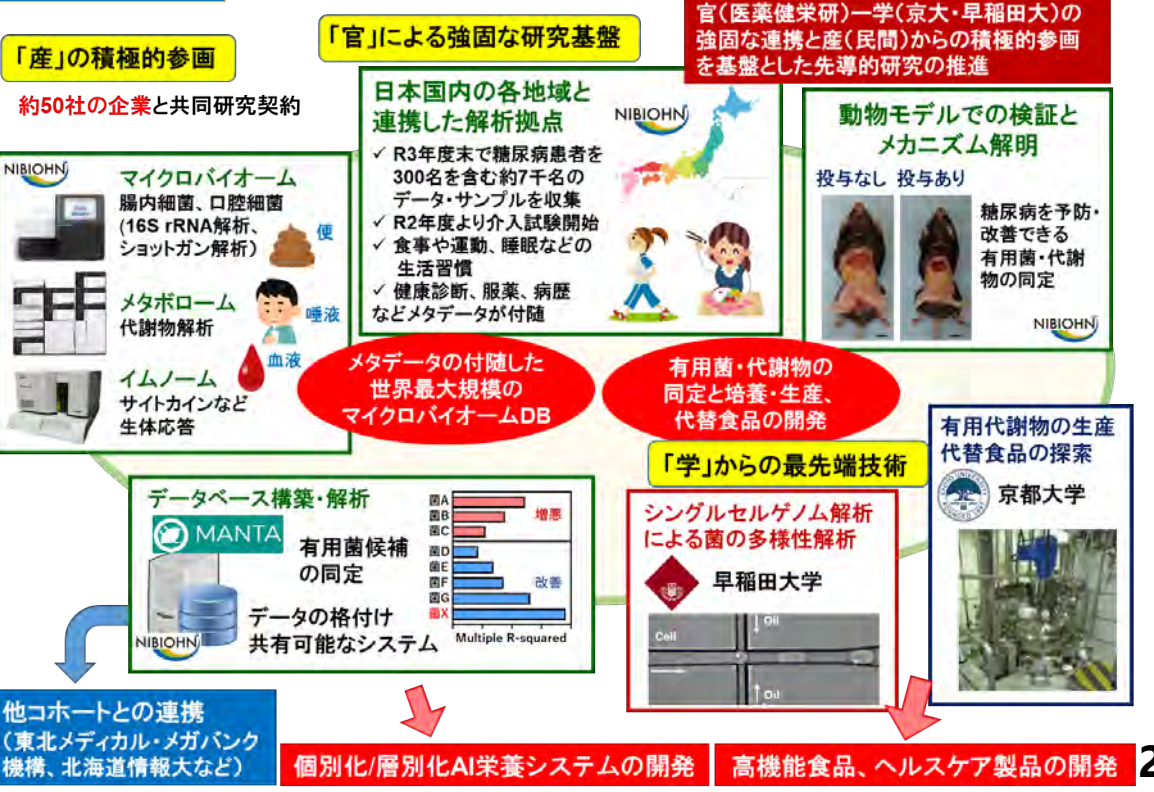
厚生労働省(医薬基盤・健康・栄養研究所)では、H27年度から**生活習慣等のメタデータを豊富に含む健常者マイクロバイームデータベースの構築・公開活用**を目指した研究を進めており、R3年度末時点で**約7,000名のデータを収集完了**(R3年度: 75,000千円)

→ PRISMにおいて、**糖尿病患者のアドオン & データの“質”の深化と加速**

民間研究開発投資誘発効果等

- 民間投資誘発効果として、AIの開発技術の提供を受け、糖尿病の予防や改善に役立つ**ポストバイオティクスや機能性食品等のシーズを発見し、民間と連携しヘルスケア産業等の開発・投資につなげる**
- **機能性食品市場(現在2,000億円)の加速的拡大**
- 民間からの貢献額:
(R3年度) **8億円**
- ✓ 人件費(140人 3.8億円相当/食品メーカー、製薬企業、化学メーカーなど)
- ✓ 開発技術・分析・解析役務の提供(1億円相当/情報・IT企業、分析受託企業)
- ✓ 試験品の製造・供給(3億円程度/製薬企業、化学メーカー、食品メーカー)

施策の全体像



【①糖尿病PJ】

- 元施策において、健常人（約1,200名）と糖尿病患者（約100名）の腸内細菌叢を始めとするビッグデータ収集済み（一人当たり約2,400項目）
- 過去2年間のPRISM事業により、5,000名を超える方のメタデータと共に、高度なマイクロバイームデータやメタボロームデータが格納されたデータベースを樹立し、独自に開発した解析プラットフォーム（MANTA）を用いた分析を開始
- 糖尿病の予防や改善に役立つ有用微生物と代謝物（ポストバイオティクス）候補を同定し、作用メカニズム解明を進めている

アドオン（厚生労働省、医薬基盤・健康・栄養研究所）：
344,500千円

元施策名：生活習慣病の新しい予防治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：75,000千円



【PRISM】

R3年度において

- 動物モデルや生化学的手法とメタボローム解析やシングルセルメタゲノム解析を組み合わせた分析により、有用微生物や代謝物の作用メカニズムを解明
- ポストバイオティクスの生産システムの開発
- データ拡充（ヒト介入試験含む）
- 解析プラットフォーム（MANTA）の高度化を行い、製品開発や社会実装に近づけた研究へと拡張していくことで、民間研究開発投資のさらなる誘発を促進する。

【開発のイメージ】

1. 糖尿病の予防や改善に役立つ有用代謝物(ポストバイオティクス*)や有用菌を用いた**高機能食品・ヘルスケア製品**の開発
 2. 食材の有効性や糖尿病リスクなどを予測する**個別化/層別化AI栄養システム**の開発
- *ポストバイオティクス：有用微生物が産生するヒトに有益な作用をもたらす代謝物



R3年度における開発段階

1. αリノレン酸を基質に産生され、糖尿病の予防や改善に役立つと期待されるαKetoAを同定し、動物モデルでの有用性を確認しメカニズムを解明、さらに乳酸菌を用いた生産システムを開発
2. EPAを基質とするポストバイオティクスである17,18-EpETEについて、食品(納豆)としての開発を開始
3. その他の代謝物についても、生産システムの開発を開始し、動物モデルでの検証に提供
4. 糖尿病の予防や改善に役立つ有用菌Xを発見し、実効物質を同定すると共に、シングルセル解析から、個体差の存在を確認
5. データ拡充(1,800名追加)
6. 高脂血症や高血圧を対象に、大麦の効果を予測するAIシステムを開発

資料3 「糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイーム解析AIの開発」の目標達成状況

○施策全体の目標

- ① 糖尿病改善に役立つ有用な微生物と代謝物（ポストバイオティクス）の探索と作用メカニズム解明
 - ② 有用微生物のシングルセルメタゲノム解析
 - ③ ポストバイオティクスの生産システムの確立
- を遂行すると共に、
- ④ 新規サンプル・情報の収集を行うことで、人工知能の学習に供するデータとシステムの強化、さらには製品開発に近づけた研究へと拡張し、
 - ⑤ 民間研究開発投資のさらなる誘発ならびにコホート・データ連携を促進する。

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有用微生物と代謝物（ポストバイオティクス）の探索と作用メカニズム解明	有用微生物と代謝物を同定し、その作用メカニズムの解明を進める。 代替食品の探索を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 有用微生物1種類について、メタボローム解析による実効分子の同定とメカニズム解明を進め、現在論文改訂中 ✓ 有用代謝物1種類について、論文発表 ✓ 代替食品の探索と開発開始
②有用微生物のシングルセルメタゲノム解析	有用微生物について、同一名称の菌における個人差ならびに同一個人内での違いを明らかにするための、シングルセルメタゲノム解析を開始する。	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 有用微生物について、7月にサンプリングした新しい便サンプル20検体を用いて、シングルセルメタゲノム解析の追加解析を実施
③ポストバイオティクスの生産システム	有用代謝物（ポストバイオティクス）の生産システムの開発に着手する。	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 新規に同定した有用代謝物候補の生産システムを開発し、動物モデルでの検証に提供
④ 新規サンプル・情報の収集ならびに人工知能開発に向けたデータとシステムの強化	昨年度未測定分約600名分を含む1,300名を目標にデータ・サンプルを収集する。 格納したビッグデータを用いた解析を進め、さらに人工知能開発に向けたシステムの強化を行う。	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 新規・継続拠点から1,800の新規データを追加 ✓ 解析プラットフォーム（MANTA）を無料公開 ✓ 解析プラットフォーム（MANTA）の可視化、解析の機能追加、python言語への移行など、高度化に向けた改修を一部完了 ✓ AI解析から、大麦の有効性予測機械学習モデルの開発を進め、企業と共同で特許出願
⑤ 民間研究開発投資のさらなる誘発ならびにコホート・データ連携	R2年度までに契約済みの企業との共同研究の拡張ならびに新規共同研究契約の獲得を行う 既存ならびに新規コホートとの連携を進める。	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 共同研究の新規開始と既存の共同研究の拡大 ✓ 自治体や企業との連携による食の効果の検証 ✓ データ解析や基礎研究による論文22報を発表 ✓ データベース活用のため、共有データの設定、共有状況などが把握できるユーザー管理機能を開発 ✓ データベースに関する概要ならびに一部の実データをウェブページにて公開開始 ✓ 東北メディカル・メガバンク機構と共同で、データカタログ公開(PJ2「次世代バイオデータ基盤の構築に向けたデータ連携の概念実証」での成果)

資料4 「糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイーム解析AIの開発」の成果

○ (コホート拡充と連携)

- 継続ならびに新規サンプル1,800名の収集(累計で約7千名)
- 食材の腸内環境に与える影響 (介入試験)
- データベースへの格納と解析
- コホート連携によるデータ解析
- 食事成分の有効性を予測するシステムの開発
- データ概要の公開(東北メディカル・メガバンク機構と連携)
- 実データ公開(NIBIOHN JMD、医薬基盤・健康・栄養研究所HP)
- 解析プラットフォーム(MANTA)の無料公開

NIBIOHNマイクロバイームデータベース および統合解析プラットフォームMANTA

Developed by the Mizuguchi Laboratory @ NIBIOHN 医薬基盤・健康・栄養研究所

アプリのダウンロード

Try MANTA

If you are interested in using MANTA, here are the related links:

- Subtools for MANTA
- MANTA basic

Ready-to-use desktop version

- Software download (Windows, Mac)
- MANTA guide for MANTA basic

MDD デモデータでの試用

ID	Sample ID	Age	Sex	Measurement date	Subject name	Sampling condition
1	MS000001	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
2	MS000002	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
3	MS000003	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
4	MS000004	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
5	MS000005	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
6	MS000006	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
7	MS000007	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
8	MS000008	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
9	MS000009	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy
10	MS000010	24	Male	2016-01-21	Yuki	Healthy

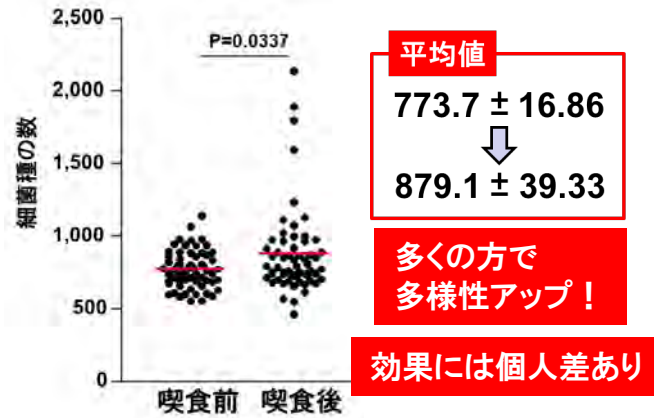
NIBIOHN JMD
(Japan Microbiome Database)

腸内細菌叢データベースで新たな健康社会を実現

腸内細菌叢や栄養・食事成分などから形成される腸内環境を介した生体機能制御メカニズムを解明することで、病態を含めた各種疾患に対する創薬、機能性食品、ヘルスケア製品のシーズ開発を進めています。さらに、関連領域の加速度的発展の支えと共に、健康長寿社会の実現に貢献します。

- ✓ 一部、腸内細菌データも公開
- ✓ 健康状態などのデータは倫理承認後、共同利用可能

もち麦摂取が腸内細菌に与える影響を検証し、プレス発表を行った (2021.09.29) (加東市とマルヤナギ小倉屋との共同研究)



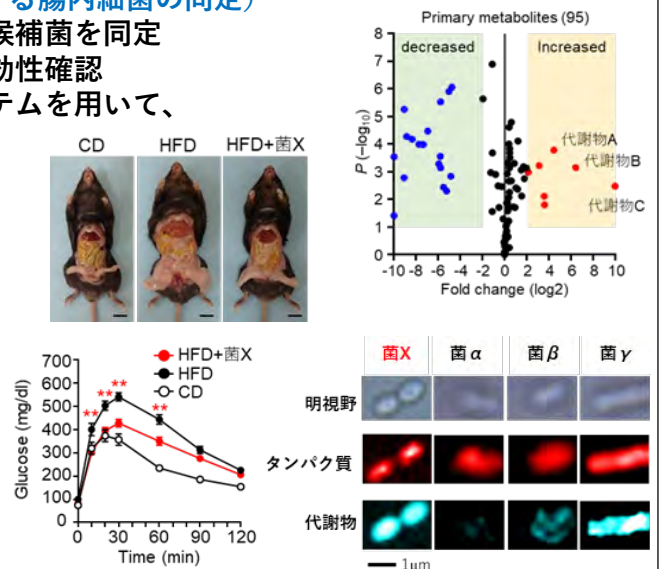
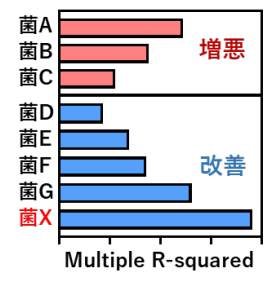
2021年9月29日発表
新聞などで報道



○ (糖尿病を改善する腸内細菌の同定)

- ヒトデータから候補菌を同定
- 動物モデルで有効性確認
- 最先端分析システムを用いて、実効分子を同定

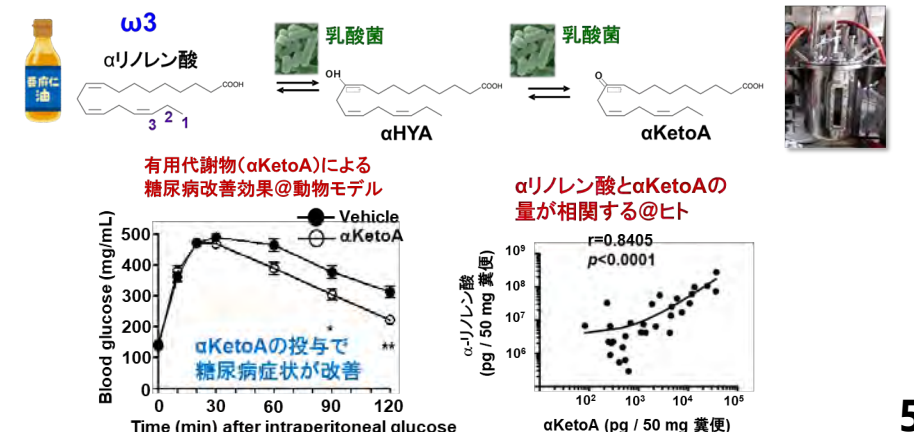
日本人コホート
(糖尿病と腸内細菌)



○ (糖尿病を改善する代謝物の同定と生産システムの開発)

- 動物モデルで有効性確認
- 生産システムを開発
- ヒトの便中にも検出されることを確認

生産システム
の開発



資料5 「糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイーム解析AIの開発」の民間からの貢献及び出口の実績

- 民間からの貢献額：年間8億円相当
- ① 人件費（140人程度 3.8億円相当/食品メーカー、製薬企業、化学メーカーなど）
 - ② 開発技術・分析・解析役務の提供（1.2億円相当/情報・IT企業、分析受託企業）
 - ③ 試験品の製造・供給（3億円程度/製薬企業、化学メーカー、食品メーカー）

当年度当初見込み	当年度実績
①人件費（120人程度 3.3億円相当/食品メーカー、製薬企業、化学メーカーなど）	①人件費（140人程度 3.8億円相当/食品メーカー、製薬企業、化学メーカーなど）
② 開発技術・分析・解析役務の提供（1.2億円相当/情報・IT企業、分析受託企業）	②開発技術・分析・解析役務の提供（1.2億円相当/情報・IT企業、分析受託企業）
③ 試験品の製造・供給（3億円程度/製薬企業、化学メーカー、食品メーカー）	③試験品の製造・供給（3億円程度/製薬企業、化学メーカー、食品メーカー）

- 出口戦略
- 糖尿病予防・改善に関連する有用微生物のゲノム解析ならびにポストバイオティクスを探索・選定、生産システムの開発等により、民間も含めた研究開発の加速化を図る。
 - 他のコホートと連携し、データ連結・比較することで、糖尿病の個別化予防やヘルスケアのためのデータベースならびに人工知能（AI）の機能強化を図る。

当年度当初見込み	当年度実績
<p>【研究開発の加速】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有用菌や代謝物を対象にした研究を進め、数件の新規を含む40件程度の共同研究を進める。 • 継続共同研究においても契約内容や人員の拡大をしていただき、製品を対象にした解析やプログラム開発など、より社会実装に向けた展開を行う。 <p>【他のコホートとの連携】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 企業との共同研究に加え、本事業に参画されている機関やその他の大学などとの連携を進める。 • 連携のためのシステム構築を行う。 	<p>【研究開発の加速】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 有用菌や代謝物の同定、作用機序解明、生産システム開発などを進め、関連研究として、現在、約50件の共同研究を行っている（新規3件）。その他、約20社と契約に向けた打ち合わせを行っている。 • 継続共同研究においても契約内容や人員の拡大をしていただき、ヒト介入試験による食材の腸内環境に与える調査や、特定食材の有用性層別化モデルの構築、スマホアプリを活用した生活習慣改善プログラムの開発など、社会実装に向けた拡大展開を行っている。 <p>【他のコホートとの連携】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 上記企業との共同研究に加え、30以上の学術機関や自治体との共同研究を行い、また新たな連携についての協議も進めている。 • 連携のための研究概要や項目の公開、データ連係による共同研究のための倫理の整理、解析プラットフォーム(MANTA)のフリーダウンロードなど、連携のためのシステム構築を行っている。