

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3年度成果

令和4年3月  
厚生労働省・内閣府

## 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ことを目標とする。

## 「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（R3年度：75,000千円）。
- **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、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：R3年度に**427,000千円相当**（当初計画340,000千円）  
（内訳）**臨床試験費 50,000千円、分析役務費 104,000千円、データ解析費 93,000千円、評価試験費 127,000千円、人件費 53,000千円**

アドオン(厚生労働省): 190,000千円  
 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

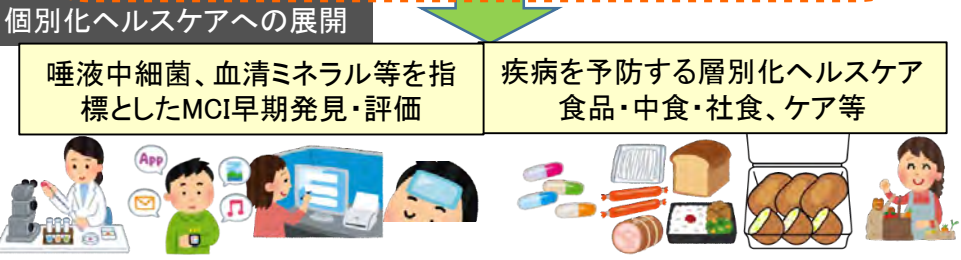
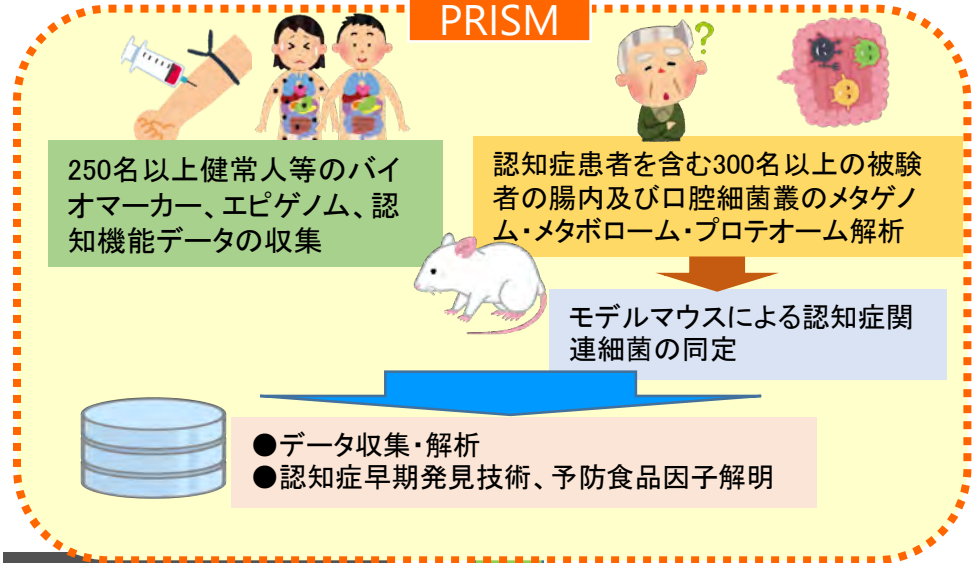
- 日本の生活習慣と健康に関するデータや分散して眠っていた健康・医療関連データをビッグデータ化することで、健康に良い食の解明・開発とオーダーメイドな提供を通じてヘルスケア市場領域を発展させ、健康・未病段階のセルフケア・早期発見・早期介入して食によるヘルスケアを実行する社会システムを世界に先駆けて実現することが必要。認知症は健康寿命延伸を阻む疾病で、予防対策が強く求められている。
- 元施策では、国内に種々存在する有疾病者の腸内細菌叢データベース(DB)と突合可能な健康者DB(メタローム、遺伝子、運動、身体機能、食事・栄養情報等)を構築しており、H30年度末時点で、生活習慣等のメタデータを豊富に含む健康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名以上の健康者(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。



2025年に認知症予防・ケア市場は1800億以上になると予測される認知症予防・ケア市場も民間と連携し、食品、IT、ヘルス関連産業の開発・投資につなげる

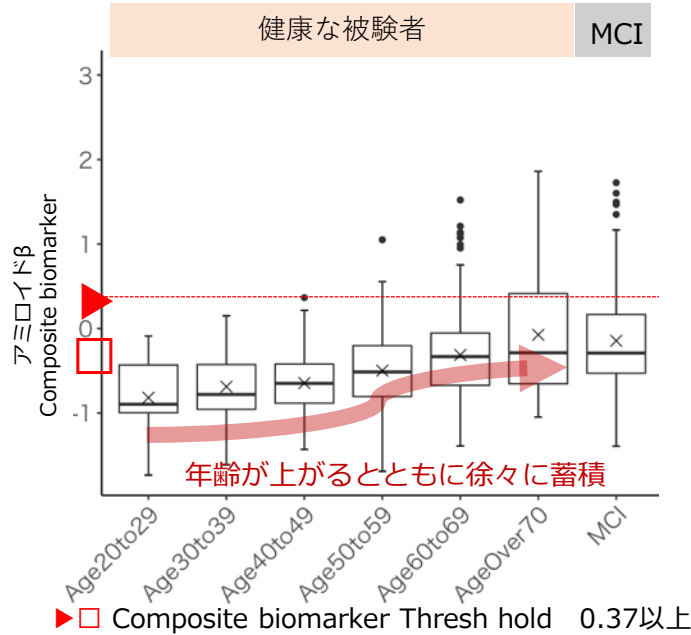
# 資料3 「認知症に関するマイクロバイーム・バイオマーカー解析」の目標達成状況

○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	MCI及び認知症罹患者100名及び健常者の血清バイオマーカー（アミロイドβ、亜鉛、サイトカイン等）、マルチプレックス測定、エピジェネティック解析（EWAS）、腸内マイクロバイーム、認知機能等のデータなどのデータ収集・解析を行う。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。	本年度は、3年間に収集した被験者（20代から70代までの健常者、軽度認知症障害(MCI)、認知症病者）約500名のデータを統合し解析を行った。特に認知症の血清バイオマーカーの一つであるAβ(アミロイドβ)は、年齢と相関し蓄積が進むことが示され、また認知症の病種間でAβの蓄積が大きく異なる事が示された。その他、Aβと関連の強いSNPsサイト（本プロジェクトにおいて特許申請済みである）は、新たな認知症関連マーカーとして応用可能であることを確認した。腸内細菌叢の系統分類結果は、それぞれの認知症の病種において特徴的な系統分布を示し、特に腸内菌叢との関連報告が少ないレビー小体型認知症や併発症状を示す患者群（パーキンソン病とアルツハイマー病）についても特徴的な結果を見出すことができた。エピゲノム解析では、60代以上の健常者、軽度認知症障害(MCI)、認知症病者の被験者の3群各100名近い被験者データを用いてメチル化解析を行った。上記3群間で有意にメチル化の異なるサイト同定した。新たな認知症メチル化バイオマーカーの同定・解析を進めた。
②認知症領域を対象とした腸内及び口腔内細菌の解析	アルツハイマー型認知症罹患者（AD）を含む300名以上の被験者の口腔内細菌あるいは糞便中細菌のメタゲノム解析と被験者の臨床所見の収集・解析による関連因子の特定を行う。また、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て、そのメタゲノム・メタボローム解析と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・認知異常の研究から認知症に関わる腸内マイクロバイームの特定を行い、その分子メカニズムを解明する。	本年度までに、392サンプルの採取と菌叢解析を完了し、これらのサンプルを用いて、唾液菌叢変動に関与する交絡因子である年齢と性差の影響を排除した、ロバストでより高精度な認知症予測モデルを構築した。この結果を踏まえて、口腔データの交絡因子をさらに探索し、高い影響力を持つ口腔因子と菌叢データから予測モデルを構築した。このハイブリッド予測モデルは菌叢データ単独よりも高い予測精度を有していた。 マウスの行動異常に関与する菌群を情報学的に絞り込み、これら菌群の培養分離ならびにこれらの菌カクテルを接種したノトバイオートマウスによる行動異常の亢進と抑制に関与する菌群を特定している。また、ニューロン新生に関与する腸内菌種を特定した。ADモデルマウス（APP-KIマウス）の抗生剤処理による腸内菌と脳内Abの蓄積の関係解析から、脳内Ab沈着が腸内細菌の枯渇により減少することが分かった。さらに、Ab沈着への菌叢の影響は性差で違いがあることを明らかにした。ADモデルマウス（APP-KIマウス）の無菌化に世界で初めて成功し、現在個体数の獲得を進めているが、一部を解剖して組織を採取した。また、SPFマウスと無菌化マウスとの脳内Ab沈着や神経原線維変化（タウリン酸化など）などの解析を行い、これらへの腸内細菌の関与が示唆された。また、ある種の胆汁酸生産菌が認知機能に影響を与える可能性を発表した（nature, 2021）。

### 対象施策の研究内容

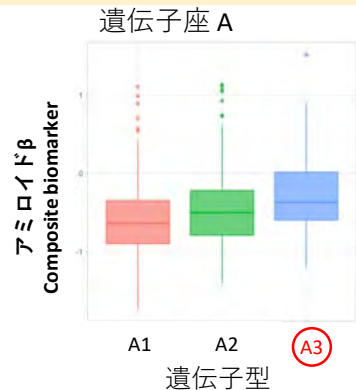
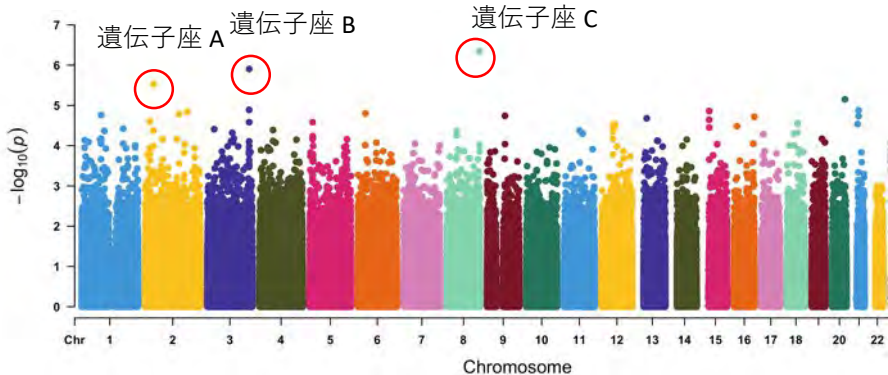
#### ① 健康な被験者・MCI・認知症患者におけるアミロイドベータ 蓄積比較



医師の診断の元、診断病名別にAβの比較を行った。アミロイドβの蓄積が、病種により異なることが示された。

Groups	Aβ (mean ± SE) Composite biomarker
20-29 歳	-0.82±0.09
30-39 歳	-0.69±0.05
40-49 歳	-0.65±0.03
50-59 歳	-0.50±0.03
60-69 歳	-0.31±0.04
70 歳以上	-0.07±0.09
MCI (軽度認知障害)	-0.15±0.06

#### ② 認知症に関わるバイオマーカーとしての有効性を検証

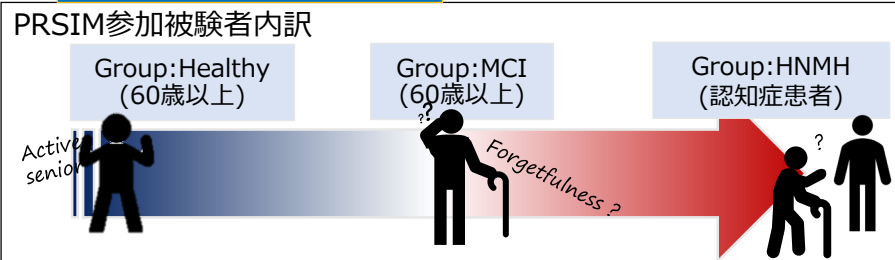


アミロイドβと関連の強い「遺伝子座A～C」についての特許出願済を行った。この遺伝子座を検出するプローブを取得後、Taq-man realtime PCR測定法を用い、2021年度に取得したMCI被験者DNAのGenotypingを行い、この3種類の遺伝子座について認知症に関わるバイオマーカーとしての有効性を確認した。



健常人血液バイオマーカーの開発（北海道情報大、農研機構）

## 対象施策の研究内容



### 1) メチル化の程度 Healthy > AD and MCI

Healthy > AD 427 sites  
Healthy > MCI 246 sites



Healthy > AD and MCI 155 sites

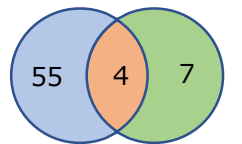
Healthy でメチル化値が高い 518 sitesを同定

518 sites

Feature	Sites
TSS1500	41
TSS200	11
5'UTR	19
1stExon	3
Body	37
3'UTR	1
IGR	42
ExonBnd	1

### 2) メチル化の程度 AD and MCI > Healthy

AD > Healthy 59 sites  
MCI > Healthy 11 sites



AD and MCI > Healthy 4 sites

66 sites

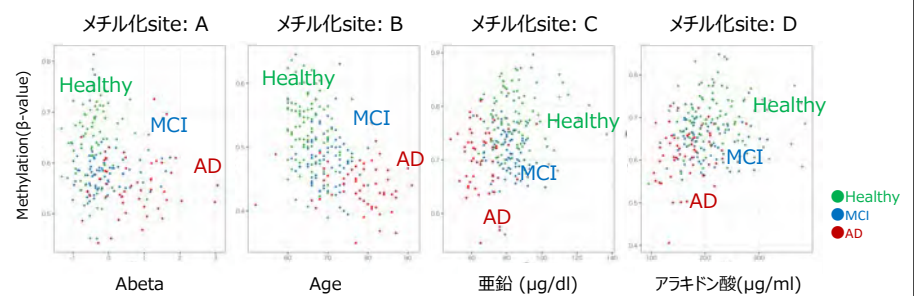
Feature	Sites
TSS1500	9
TSS200	13
5'UTR	10
1stExon	13
Body	11
3'UTR	1
IGR	8
ExonBnd	1

logFC > 1.0 (Ratio 2.0)

ADとMCIにおいてメチル化値が高い 66 Sitesを同定

### ③ 認知症と関係の深い生化学検査値との相関解析

3群のエピゲノム解析から選定した  
Healthy でメチル化が高い 518 sites  
AD と MCI においてメチル化値が高い 66 Sites  
⇕ 合計584sites 相関解析  
A-beta (Composite Maker値) など



上記に示す以外に、認知症の病理組織との関連、脳組織で広く発現する遺伝子など、認知症との関連報告がある遺伝子のメチル化サイト（HOOK2、CMC2やELF1遺伝子など）が複数同定された。これは、侵襲性の高い脳脊髄液などを測定せずに 血中DNAメチル化サイトでも認知症の簡易的な検出が可能であることを示唆している。そのほか、近年、認知症と合併しやすい病気とされる糖尿病に関わるHbA1cとの相関が見られるメチル化サイトも同定した。

認知症のスクリーニングに有効なメチル化サイトを同定した

### 今後の社会実装への展望

血液から認知症の簡易スクリーニングを可能にする  
「メチル化DNAバイオマーカーセット」の構築を目指す



## ④ 認知症診断口腔マイクロバイームマーカーの確立

担当機関：順天堂大学医学部（赤澤・服部）、早稲田大（服部）、理研（須田）

（協力機関：同大学附属順天堂医院、同大学医学部附属浦安病院、順天堂東京江東高齢者医療センター、  
社団法人創知会メモリークリニックお茶の水、メモリークリニックとりで） \* 解析の流れ：唾液採取（順天堂大）→菌叢解析（理研・早稲田大）

**<進捗>** 交絡因子である年齢と男女比をマッチさせた被験者を選択し、第1コホートからの予測モデル（機械学習 ランダムフォレストRF）を第2コホートで予測精度を検証した。さらに、菌叢データに加えて幾つかの口腔データを用いて、予測精度がさらに向上した予測モデルを開発した。

検体情報(2021年11月)392サンプル\*(前回267サンプル)

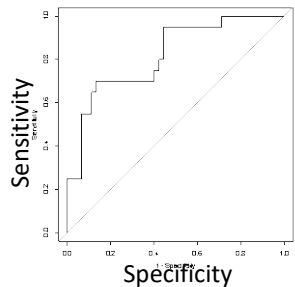
	非認知症(n=120)	MCI (n=109)	認知症 (n=163)
年齢	72.9±9.0	75.7±7.3	78.9±7.6
Males %	35.0	52.3	44.2

異なる2コホートの年齢と男女比マッチング被験者数内訳

	非認知 (n=50)	MCI (n=68)	認知症 (n=89)	合計 (n=207)
第1コホート				
第2コホート	(n=37)	(n=40)	(n=50)	(n=127)

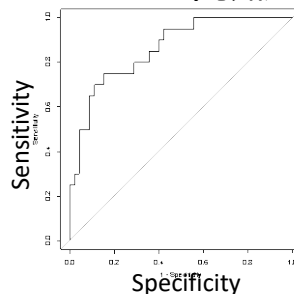
**<菌叢データ(菌種)+口腔因子によるAUC-RF> → 口交絡因子の口腔データを加えることでより高精度の認知症予測モデルが構築された**

HC (非認知症) vs MCI (軽度認知障害)



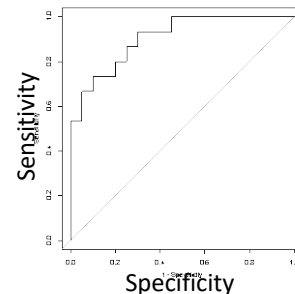
AUC: 0.86  
Sensitivity: 0.75  
Specificity: 0.84

HC vs DE (認知症)



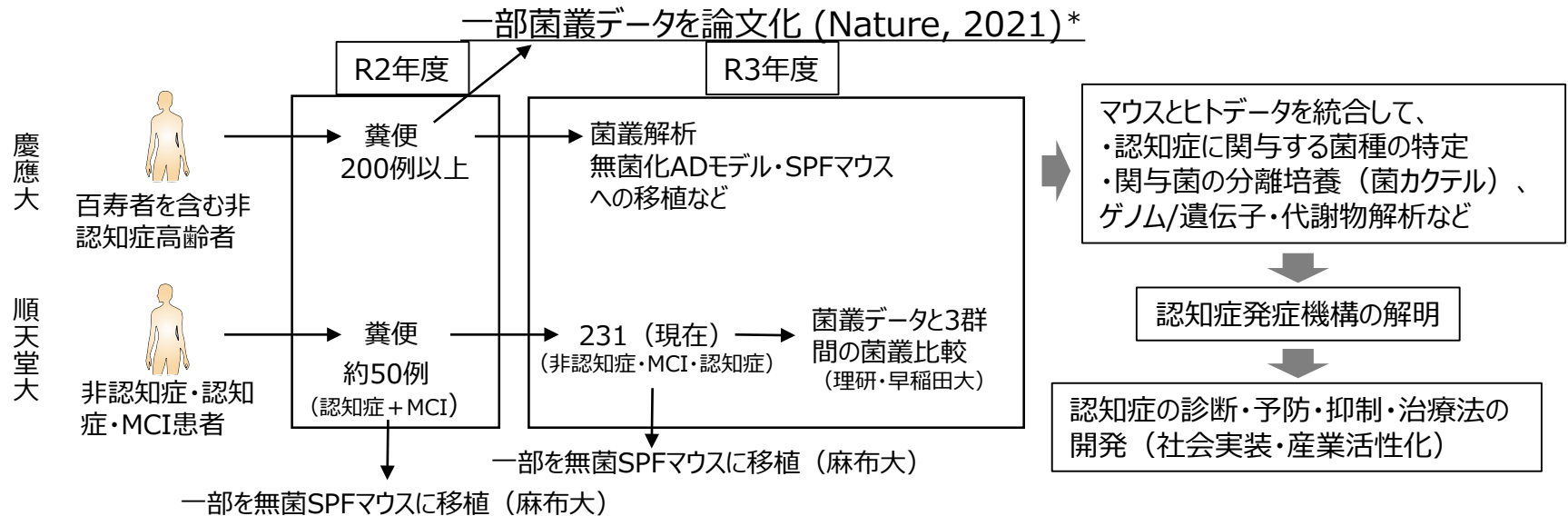
AUC: 0.91  
Sensitivity: 0.80  
Specificity: 0.96

MCI vs DE



AUC: 0.91  
Sensitivity: 0.80  
Specificity: 0.80

## ⑤ 認知症患者の腸内細菌叢解析



\* 百寿者を含む高齢者の腸内細菌叢の16S及びメタゲノム解析から、百寿者特異的な細菌が存在し、それらは特殊な胆汁酸を産生することが明らかになった (Nature. 599(7885):458-464. 2021)。この胆汁酸産生菌が、認知機能に影響を与える可能性がある。



## 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：R3年度に427,000千円相当

- ①（内訳）臨床試験費 50,000千円
- ②（内訳）分析役務費 104,000千円
- ③（内訳）データ解析費 93,000千円
- ④（内訳）評価試験費 127,000千円
- 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（104,000千円）
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（93,000千円）
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（127,000千円）
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"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・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）</li> </ul>