

糖尿病個別化予防を加速する  
マイクロバイオーーム解析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4年度成果

令和5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: 341,614千円(厚生労働省)  
元施策・有/PRISM事業

## 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、**糖尿病など疾患患者を対象にした同様の解析**を遂行し、糖尿病などの疾患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、糖尿病などの各種疾患に対する個別化/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。

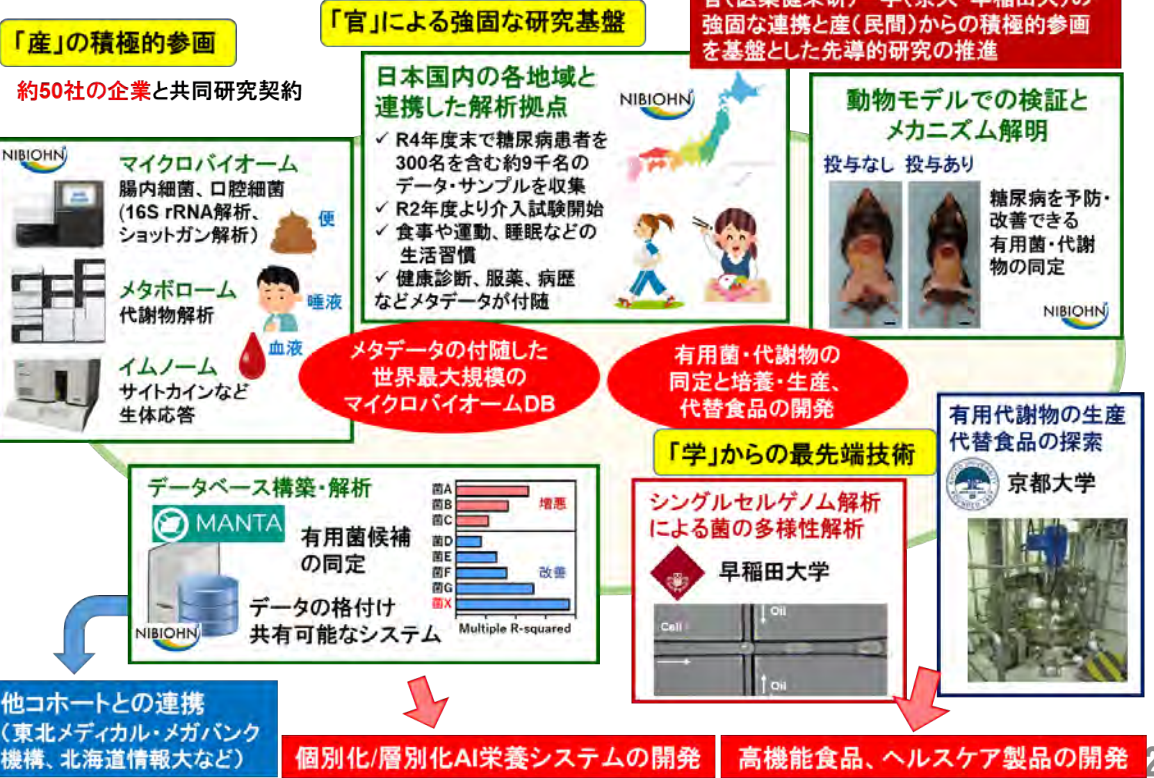
## 「元施策」の概要

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、R4年度末時点で**約9,000名のデータを収集完了**(R4年度: 88,000千円)  
→ 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:  
(R4年度) **9億円**
- ✓ 人件費(約200人: 4億円相当/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(1.5億円相当/情報・IT企業、分析受託企業)
- ✓ 試験品の製造・供給(3.5億円程度/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3年間のPRISM事業により、7,000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）：  
341,614千円

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：88,000千円

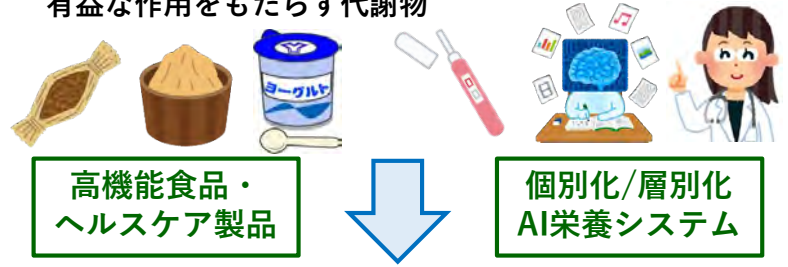


【PRISM】

- R4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、糖尿病を予防・改善できる可能性のある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
  - 機械学習による層別化・個別化栄養システムの開発を行い、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



R4年度における開発段階

1. 日本人の腸内細菌データから、肥満や糖尿病を予防・改善できる可能性のある菌としてブラウティア菌を同定し、基礎研究から実効物質の同定とメカニズム解明を行った。
2. ヒト便サンプルを用いたシングルセル解析から、ブラウティア菌の個人間・内での多様性を確認した。
3. アマニポリフェノールの代謝物や大麦の健康効果を予測する機械学習モデルを開発した。
4. 難生産性の有用脂肪酸を生産可能な微生物を見出し、本反応に関わる酵素の特定、異種発現に成功した。
5. データ拡充し(約2千名追加し、累計で約9千名)、時系列データから有用菌の変化と要因を解析
6. 53社との共同研究を展開



# 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（シングルセルメタゲノム解析含む）
  - ② 健康効果が期待される食材の有効性を予測するAIシステムの開発
  - 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。

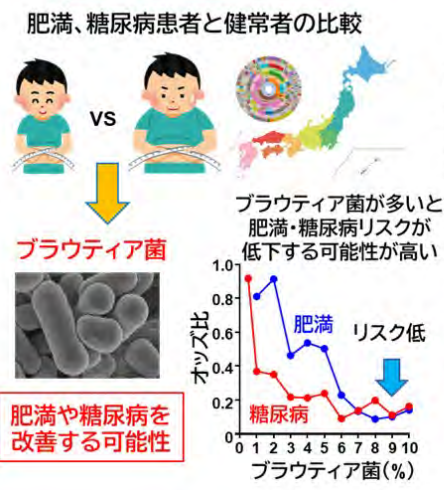
事業名等（※個別に目標を設定している場合）	当年度目標	目標の達成状況
①有用微生物と代謝物（ポストバイオティクス）の探索と作用メカニズム解明（有用微生物のシングルセルメタゲノム解析）	有用微生物と代謝物を同定し、その作用メカニズムの解明を進める。 有用菌・代謝物を増やすための素材探索を行う。	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 肥満・糖尿病を改善する可能性がある有用な腸内細菌としてブラウティア菌を同定し、作用メカニズムを解明</li> <li>✓ ブラウティア菌のシングルセルメタゲノム解析を行い、個人間・内のゲノム多様性を確認</li> <li>✓ ブラウティア菌を増やす食材として大麦の可能性を発見</li> </ul>
②健康効果が期待される食材の有効性を予測するAIシステムの開発	収集したデータ解析から、健康効果が期待される食材を対象に、有効性を予測するAIシステムの開発を行う。	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 大麦の有効性予測ならびにアマニポリフェノールの代謝予測の機械学習モデルを開発し、共同研究を行っている企業と共に特許出願、論文発表</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ これまで微生物生産が難しかった有用脂肪酸生産に関わる微生物を見出し、本反応に関わる酵素の特定、異種発現に成功した。これにより、複数の有用代謝物の生産が可能となった。</li> <li>✓ 生産可能となった代謝物を標品とした分析システムを構築し、分析サービスを開始</li> </ul>
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	時系列データや乳幼児、高齢者を対象に、1,500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"> <li>✓ 新規・継続拠点から乳幼児や高齢者を含む約2,000の新規データを追加</li> <li>✓ AI開発に用いるデータセットを容易に作成できるようデータ検索機能を強化するとともに、多数の共同研究先からアクセスできるようユーザー管理機能を搭載</li> </ul>
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	R3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"> <li>✓ データベース（NIBIOHN JMB）の一部公開とデータ連携への取り組み</li> <li>✓ 有用代謝物を産生する発酵食品の同定や効果的に利用するためのレシピを検討</li> <li>✓ 企業との53件の共同研究</li> </ul>

# 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

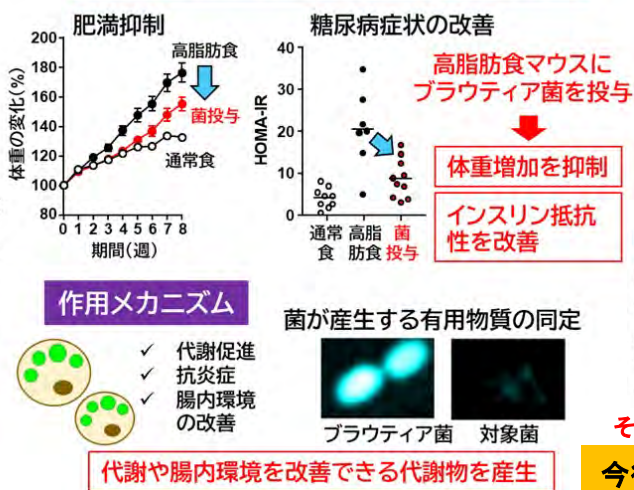
肥満・糖尿病を改善する可能性がある有用な腸内細菌としてブラウティア菌を同定し、基礎研究から作用メカニズムを解明 (Noster株式会社と共同)

因果関係 (動物のみ) とメカニズムの解明  
**Hosomi et al, Nat Commun (2022)**

## 日本人の腸内細菌解析



## 抗肥満・抗糖尿病効果を動物モデルで検証



nature communications

Article

**Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota**

ブラウティア菌を増やす食材として大麦の可能性を発見 (株式会社はくばくと共同)

Relationships between barley consumption and gut microbiome characteristics in a healthy Japanese population: a cross-sectional study

その他、ブラウティア菌の迅速測定システムを開発中

今後、個人差を含めた因果関係を検証予定

アマニポリフェノールの代謝や大麦の脂質異常症予防効果を予測する機械学習モデルを構築 (株式会社ニップン、株式会社はくばくと共同)

今後、バリデーションコホートを設置予定

大麦の健康効果 (脂質異常症)

健康に良いと言われる食品の摂取 (オメガ3脂肪酸、食物繊維など)

レスポナーとノン・レスポナーを比較

アマニポリフェノールの代謝

健康状態を指標

健康効果のある実効物質の産生を指標

期待通りの良好な健康状態 VS 期待された健康効果が得られず

有効 VS 無効

腸内細菌などのデータを用いたAI解析

食品の健康効果を予測する層別化/個別化AIの開発

効果が期待されない方への代替法の提案

その他、複数の食材の健康効果を予測する機械学習モデルを開発中

マイクロバイームデータベースの一部公開

**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

多様な脂肪酸代謝物 (ポストバイオティクス) の生産法を開発、これらを標品として構築したメタボローム解析サービスを開始 (Noster株式会社と共同)

メタボローム解析サービス | Noster Inc.

生体サンプル (血液、糞便) → 分析 → 液体クロマトグラフ質量分析計 → 38 種オリジナル腸内細菌脂質代謝物

その他、複数の企業と共同で、食品成分の腸内細菌代謝機構を解明例) 漢方薬の腸内細菌代謝の解明 (京大&小林製薬) GABA産生乳酸菌の開発 (京大&カゴメ)

# 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9億円相当
- ① 人件費（約200名 4億円相当/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（1.5億円相当/情報・IT企業、分析受託企業）
  - ③ 試験品の製造・供給（3.5億円程度/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（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）	①人件費（200人程度 4億円相当/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（1.5億円相当/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（3.5億円程度/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><b>【研究開発の加速】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 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。</li> </ul> <p><b>【他のコホートとの連携】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 連携のためのシステム構築を行う。</li> </ul>	<p><b>【研究開発の加速】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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、53件の共同研究を行っている（新規11件）。その他、約13社と契約に向けた打ち合わせを行っている。</li> <li>• 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、有用代謝物を活用するための発酵食品などの食材の探索やレシピの開発など、社会実装に向けた拡大展開を行っている。</li> </ul> <p><b>【他のコホートとの連携】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• 連携に向け、データベースにおける実データや取得項目の公開、データ係による共同研究のための倫理承認、より簡便な測定系の開発、共同研究先からアクセスするためのユーザー管理機能など、連携のためのシステム構築を行っている。</li> </ul>