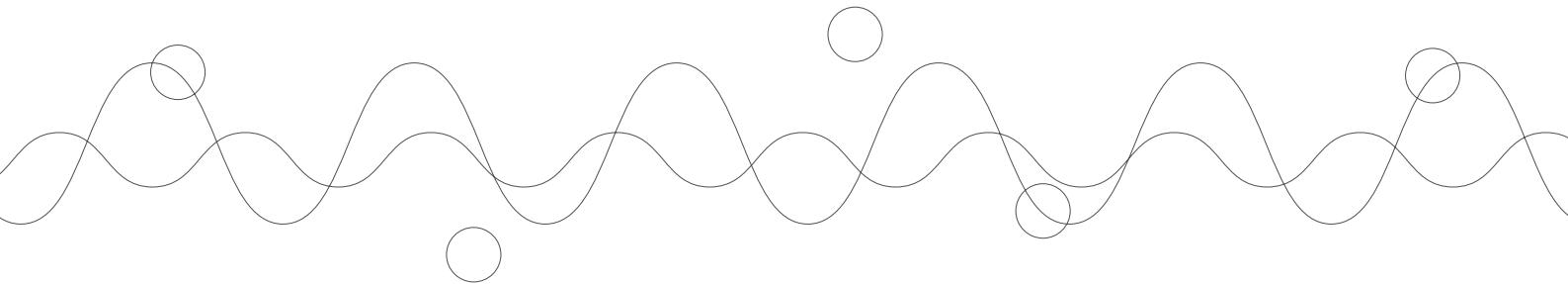


**科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
「クロスマディエーターの機能解明に基づく
食品機能評価基盤技術の創出」
報告書**



平成20年1月



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
横断グループ（生物生産・利用技術）
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

ヒトの腸内には、ヒトの全細胞数（ 10^{13} コ）より多い腸内細菌（数100種、 10^{14} コ）が存在し、炎症性腸疾患や肥満など様々な疾病との関連が指摘されている。消化管内で起こっていることは、これまでブラックボックスであったが、ゲノム解析技術の進歩等により、その全体像に迫れる時代に突入している。腸内細菌やその代謝産物の動態、それらが生体に与える影響などの基礎知見を収集すると同時に、患者の腸内細菌叢が健常者とどのように違うのかを明確にし、それらの成果を機能性食品などの開発につなげることができる段階にある。医療費抑制、予防医療の流れ、国民の健康志向の高まりを背景とした機能性食品等の創出への期待に答えるためにも、国としてこの分野の基盤整備に着手する時期にあると考えられる。

このような状況を踏まえ、CRDSでは、国のファンディングの対象となる研究領域として、「クロスメディエーターの機能解明に基づく食品機能評価基盤技術の創出」を抽出した。本研究領域は、生体と腸内細菌間および腸内細菌同士間ににおける相互作用の媒介因子をクロスメディエーターとして捉え、その機能を解明し、得られた成果を*in vitro*の予測モデル構築などに反映させることなどにより食品の機能性評価の新たな技術基盤を創出するものである。

本ワークショップでは、5年～10年先を見据えて、食品の機能性評価技術基盤の創出につながる研究開発戦略を産官学の研究者により検討し、以下の点を明らかにすることを目的とした。

○本研究領域は国として研究開発を行う必要性があるか。また、それは何故か。

○具体的な研究開発課題は何か。また、それは何故か。

○どのような研究推進方法をとるべきか。

ワークショップでの主な議論は以下の通りである。

- 本研究領域の背景には、日本人の長寿の原因是食生活にあるのではないかという問題意識がある。世界に先駆けて超高齢社会を迎える国として、健康寿命延伸に向けた取り組みが期待されており、医療費削減、予防医療の流れを加速するという社会的要請にも合致することから、本研究領域に優先して投資する意義がある。
- 我が国は、国民レベルで腸内細菌の概念が浸透しているという諸外国にはない特徴と、「平均寿命が世界一長い」や「日本食の影響」など格好のターゲットとなる独自のサンプルを有する。これらを有効に活用し、何十年という腸内細菌関連研究や食品の高次機能研究の蓄積とゲノム的アプローチをドッキングさせることにより、欧米追従型ではない、優位性を発揮できる研究

の遂行が可能である。

- 腸内細菌叢の形成機構やその機能解明など企業では扱えない研究基盤の構築を国がファンドして行うべきである。
- 本研究による成果としては、健康と疾病の違いを腸内細菌の観点からゲノムの言葉で明確にすることが挙げられ、その成果は健康長寿に資することはもとより、未熟児や妊婦の健康という方面にも展開可能である。

研究開発課題は以下の4つに集約された。

- (1) メタゲノム解析による腸内細菌の動態解析、健康・病態との関連性の解明
- (2) 食品成分の機能性を評価するためのモデル評価系（無菌動物、人工腸管モデル、病態モデル動物等）の構築
- (3) 食品因子等による腸内細菌叢の改善・疾病予防法の開発
- (4) クロスメディエーターによる消化管エコシステムの理解

その研究推進方策としては、コアとなる共通基盤グループ（ゲノム・代謝物・腸管機能・リソース）の周りに目的志向のグループが集まるような体制をもつグループ研究が望ましいと考えられる。また、企業ではできない、無菌マウスや人工モデルを取り扱うセンター的な組織を構築する重要性が指摘された。

以上の議論を踏まえ、研究開発戦略センターでは、さらなる調査と併せて当該分野に関する具体的な研究開発戦略のプロポーザルを取りまとめていく予定である。

目 次

Executive Summary

1. はじめに	1
1-1. 開催趣旨	1
1-2. 開催概要	3
2. セッション報告	5
2-1. 研究領域の全体俯瞰	5
2-2. 研究開発課題	9
2-3. 研究推進方策	14
3. まとめ	15

付 錄

1. 研究課題の提案	17
2. 講演資料	41

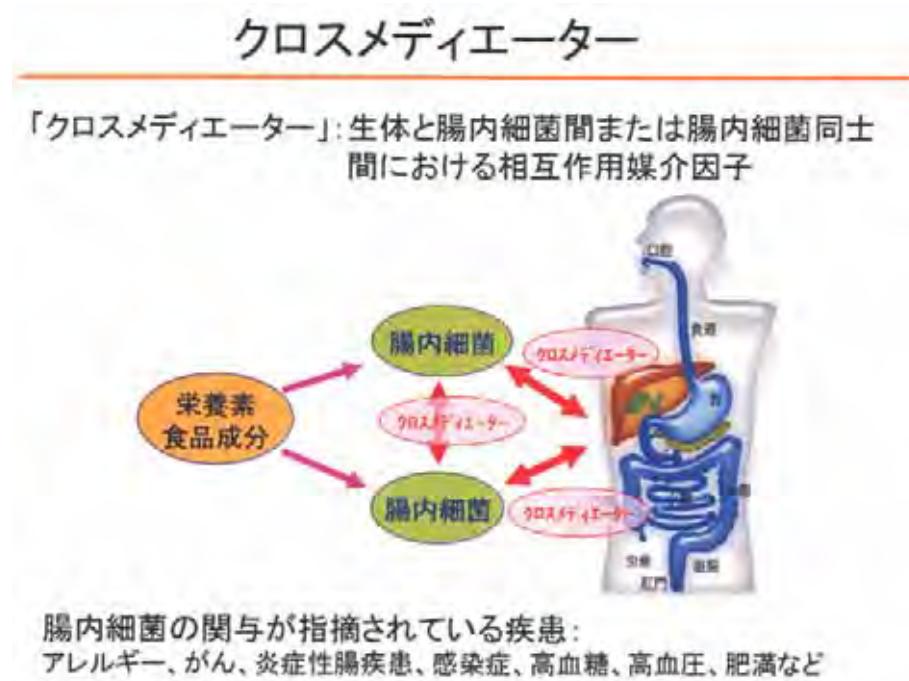
1. はじめに

1-1. 開催趣旨

独立行政法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）は、科学技術の研究分野を俯瞰的に展望し、今後重要となる研究領域・研究課題を系統的に抽出し、社会ニーズの充足と社会ビジョンの実現に向けた研究開発のファンディング戦略を立案・提言している。

CRDSでは、平成17年度に開催した「生物生産研究」に関する戦略ワークショップ¹⁾での議論を踏まえ、ファンディングの対象となる研究領域として「クロスマディエーターの機能解明に基づく食品機能評価基盤技術の創出」を抽出した。

本研究領域は、生体と腸内細菌間および腸内細菌同士間における相互作用の媒介因子をクロスマディエーターとして捉え、その機能を解明し、得られた成果を *in vitro* の予測モデル構築などに反映させることなどにより食品の機能性評価の新たな技術基盤を創出するものである。



食品の機能性研究は、ニュートリゲノミクス¹⁾などゲノムをベースとした研究手法を取り入れて大きく変貌しようとしている。このような研究の流れの中で、欧州においては、EUのプロジェクトとしてニュートリゲノミクスや腸内細菌に関する研究を強力に支援する施策を打ち出している。また、米国においては腸内細菌叢のメタゲノム解析²⁾により、腸内細菌と肥満との関連が指摘され、国立衛生研究所(NIH)ではRoadmapプロジェクトの一つとしてHuman Microbiome

Projectが開始する。

一方、わが国においては、企業は特定保健用食品（トクホ）などを目指した開発品目の機能性研究を行い、大学や公的機関は個別研究として特定の研究課題を追求することが多かったため、共通基盤の整備が十分でないのが現状であり、今後、産官学が強固に連携してプラットホームを構築することが求められている。メタゲノム解析、メタボローム（代謝物）解析などポストゲノムの解析技術の進歩により、今までブラックボックスであった消化管内で起こっていることの解析が可能になってきており、腸内細菌やその代謝産物の動態、それらが生体に与える影響などの基礎知見を収集し、それらの成果を予測モデル構築に反映させることも視野に入る段階にある。医療費抑制、予防医療の流れ、国民の健康志向の高まりを背景とした機能性食品等の創出への期待に答えるためにも、国としてこの分野の基盤整備に着手する時期にあると考えられる。

このような状況を踏まえ、本ワークショップは5年～10年先を見据えて、食品の機能性評価技術基盤の創出につながる研究開発戦略を産官学の研究者により検討し、以下の点を明らかにすることを目的とした。

- 本研究領域は国として研究開発を行う必要性があるか。また、それは何故か。
- 具体的な研究開発課題は何か。また、それは何故か。
- どのような研究推進方法をとるべきか。

*1 ニュートリゲノミクス：遺伝子発現、タンパク質、代謝物などを網羅的に解析することによって、食品や食品素材が生体に与える影響を研究する手法。

*2 メタゲノム解析：自然界の多様な細菌集団のゲノム配列情報を培養を経ないで大量に獲得し、その情報をコンピュータで解析することによって、構成菌種や遺伝子組成等の細菌叢の全体像を把握する手法。

引用文献

- 1) 「生物生産」分野に関する科学技術未来戦略ワークショップ報告書、科学技術振興機構 研究開発戦略センター
(<http://crds.jst.go.jp/output/pdf/06wr04.pdf>)

1-2. 開催概要

◆開催日：平成19年10月1日（月）10:00-17:20

◆開催場所：研究開発戦略センター（CRDS）2F大会議室

参加者一覧**コーディネーター**

上野川修一	日本大学 生物資源科学部	教授
-------	--------------	----

討議者（五十音順、敬称略）

伊藤喜久治	東京大学大学院 農学生命科学研究科	准教授
大野博司	理化学研究所 免疫・リルギー科学総合研究所	チーフリーダー
酒井康行	東京大学 生産技術研究所	准教授
佐々木隆	明治乳業（株） 食機能科学研究所	部長
武田英二	徳島大学大学院 ハルバ イサイソ研究部	教授
津志田藤二郎	食品総合研究所 食品機能研究領域	領域長
服部正平	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	教授
諸富正己	ヤクルト本社（株） 中央研究所	主席研究員
山城雄一郎	順天堂大学 医学部	特任教授
横田篤	北海道大学大学院 農学研究院	教授

JST

井上孝太郎	JST/CRDS/井上G (計測・産業技術G)	上席フェロー
大川令	JST/CRDS/井上G (計測・産業技術G)	フェロー
東美貴子	JST/CRDS/井上G (計測・産業技術G)	アソシエイトフェロー
小泉聰司	JST/CRDS/江口G (ライフサイエンスG)	フェロー
石井哲也	JST/CRDS/江口G (ライフサイエンスG)	アソシエイトフェロー
川口哲	JST/CRDS/江口G (ライフサイエンスG)	アソシエイトフェロー

プログラム

10:00-10:05 JST挨拶（井上孝太郎出席フェロー）

10:05-10:20 趣旨説明（小泉聰司フェロー）

10:20-10:25 コーディネーター挨拶（上野川修一先生）

10:25-12:00 セッション1「研究領域の全体俯瞰」

—今なぜ他の研究領域より優先して本領域への投資が必要なのか—

話題提供（発表時間：各10分）

- 佐々木隆先生（明治乳業）
- 諸富正己先生（ヤクルト本社）
- 山城雄一郎先生（順天堂大学）
- 服部正平先生（東京大学）

12:00-13:00 昼食

13:00-14:45 セッション2「重要研究開発課題(1)」

—どのような研究課題に投資すべきか—

話題提供（発表時間：各10分）

- 横田篤先生（北海道大学）
- 服部正平先生（東京大学）
- 大野博司先生（理化学研究所）
- 伊藤喜久治先生（東京大学）

15:00-16:15 セッション3「重要研究開発課題(2)」

—どのような研究課題に投資すべきか—

話題提供（発表時間：各10分）

- 武田英二先生（徳島大学）
- 津志田藤二郎先生（食品総合研究所）
- 酒井康行先生（東京大学）

16:15-16:45 セッション4「研究推進方法」

—どのように研究を推進すべきか—

17:00-17:20 まとめ

—ワークショップ成果の確認—

2. セッション報告

2-1. 研究領域の全体俯瞰

セッション1では、「企業ニーズ」、「臨床ニーズ」、「海外動向」に関する話題提供を踏まえて、今、なぜ他の研究領域より優先して本領域に投資する意義があるのかに関して討議を行った。

本研究領域の背景には、「日本人が長生きで健康なのは何故か」、「食生活に要因があるのではないか」という問題意識がある。世界に先駆けて超高齢社会を迎える国として、健康寿命延伸に向けた取り組みが期待されており、医療費削減、予防医療の流れを加速するという社会的要請にも合致するプロジェクトとなることから、優先して投資する意義があるという議論がなされた。

欧米においては、メタゲノム解析によって肥満と腸内細菌との関係が明らかにされたことなどを受けて、ブラックボックスであった腸内細菌の機能を解明しようという大きな流れの中で、腸内細菌叢のメタゲノム解析プロジェクトが計画されている。我が国では、欧米のプロジェクトに対応するようなものは打ち出されていないが、国民レベルで腸内細菌の概念が深く浸透しているという特徴を活かして、欧米追従型ではない、独自性の高い研究が期待される。さらに、「平均寿命が世界一長い」や「日本食の影響」など格好のターゲットとなるサンプルを有效地に活用し、何十年という腸内細菌関連研究の蓄積とゲノム的アプローチをドッキングさせることにより優位性を発揮できる研究の遂行が可能であると考えられる。

また、機能性食品などの開発を行う際に重要な腸内細菌叢の形成過程やその機能解明のような基盤的研究に関しては、国家プロジェクトによってプラットホームを構築する重要性が企業側から指摘された。

本研究による成果の一つに、健康と疾病の違いをゲノムの言葉で明らかにすることが挙げられ、それは健康長寿に資することはもとより、未熟児や妊婦の健康という方面にも展開可能である。

さらに、食生活など環境要因のアナログ情報を、腸内細菌を介して遺伝子や代謝物（クロスメディエーター）の情報を定量化することによって、SNPs（一塩基多型）などのデジタル情報で評価される疾病や健康と結びつけるサイエンスとして成立させ、サイエンスフロンティアを拡大するという研究コンセプトが提案された。

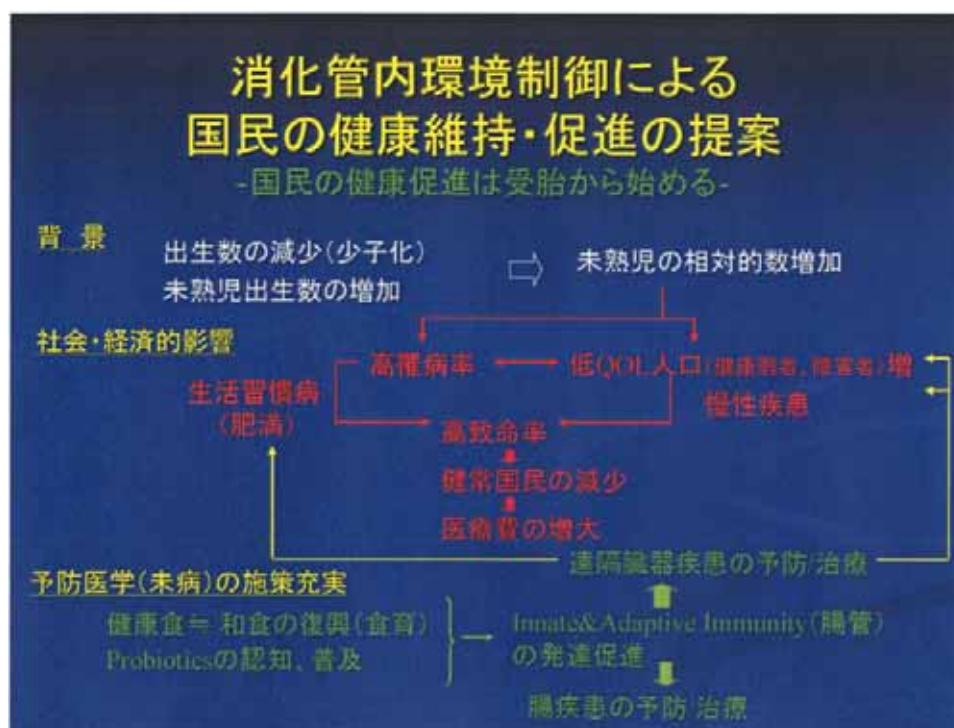
本セッションでなされた主な指摘を以下に記す。

【企業ニーズ】

- 腸内細菌叢の形成過程やその機能という基盤となる大きな問題は企業ではできない。
- 腸内細菌研究の臨床応用への基盤作りは企業では難しく、国がやるべき。
- 国家プロジェクトの基盤研究をベースとして、企業が本物の商品を開発できる。また、開発商品のメリットを科学的に説明できるようになる。
- このままで、EUのデータが食品機能性評価の世界標準になってしまう。

【臨床ニーズ】

- 未熟児(低出生体重児)の出生率は約10%に増大している(20年前は5%弱)。未熟児へのビフィズス菌投与はMRSA感染防止や壞死性腸炎に有効であることが示されている。無菌状態で生まれてくる未熟児には、できるだけ早く免疫系の発達などに有用な菌を与えることが基本的に大事である。
- 国民の健康維持・促進は受胎から始まる。未熟児を如何に健康に育て上げるかが国として大事なことである。
- 腸内環境は健康全体に関与した入り口であると理解できる。未熟児に加えて世代を超えた妊婦を対象とした腸管と健康が非常に重要である。



【海外動向】

- 欧州には、乳酸菌等の応用を戦略的に位置づけた研究の歴史、日本の10倍以上の研究者層と研究費があり、乳酸菌や食品機能研究はトップレベルにある。腸内細菌、健康絡みでは、FP6にはPROEUHEALTH（16カ国、64研究機関）というプロジェクトがあった。
- ブラックボックスであった腸内細菌叢を解明しようという大きな流れの中で、ゲノム情報をベースにして、欧州各国の力を統合して研究を進めようとしている。フランスを中心としたメタヒットというメタゲノム解析のプロジェクトが開始される。
- 米国では、2年間のパイロットプロジェクトが開始スタートした（\$10M）。その後、J. Craig Venter Instituteも加えて5年間で\$120Mのプロジェクトが計画されている。
- 米国が目指しているのは環境ゲノムではないか。ある程度閉じた系の腸内細菌は技術開発なども含めたトレーニングの場になる。

【投資する意義】

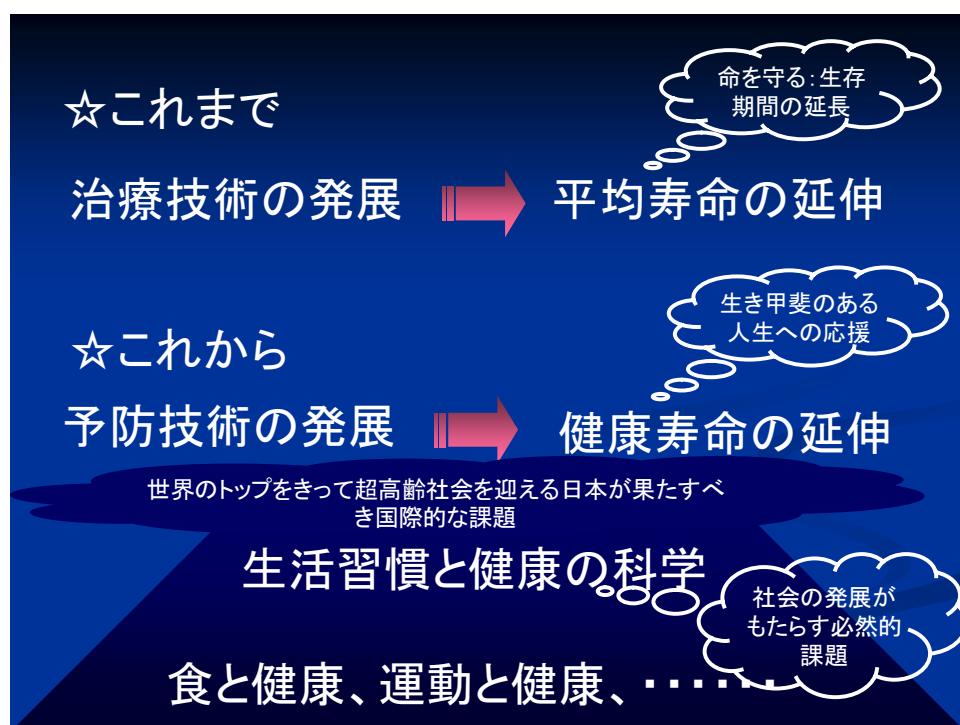
- 日本人が何故長生きなのか、食生活に要因があるのではないかという問題意識が背景にある。
- 健康寿命延伸のための食品機能性研究の推進が重要である。超高齢社会を抱える国として、予防技術の発展に寄与する研究など健康寿命延伸に向けた研究推進が特に日本に期待される。
- 「食育」が強調されているが、その裏づけとなるサイエンスが必要である。
- 医療費削減、予防医療の流れに沿ったプロジェクトである。
- 食事はアナログ情報であり、シグナル伝達とか遺伝子発現制御などの結果として現れる疾病や健康はSNPsなどのデジタル情報で評価される。アナログとデジタルをうまく結ばないとサイエンスにならない。腸内細菌を介して遺伝子や代謝物の情報を定量化することによってはじめてサイエンスになる。これは概念として重要である。

【本当に勝てるのか】

- 米国がやっているからやるというスタイルではない。欧米にはない、何十年という腸内細菌関連研究の蓄積とゲノム的アプローチがドッキングすれば絶対に負けない。
- 「平均寿命が世界一長い」や「日本食の影響」など格好のターゲットとなるサンプルがある。
- 代謝マップ上でどの菌がどのステップに絡んでいるかなどを解明できる高度なインフォマティクス技術が日本にはある。
- 発酵食品研究、腸内細菌叢の基礎的研究、食品の高次機能研究など日本が強

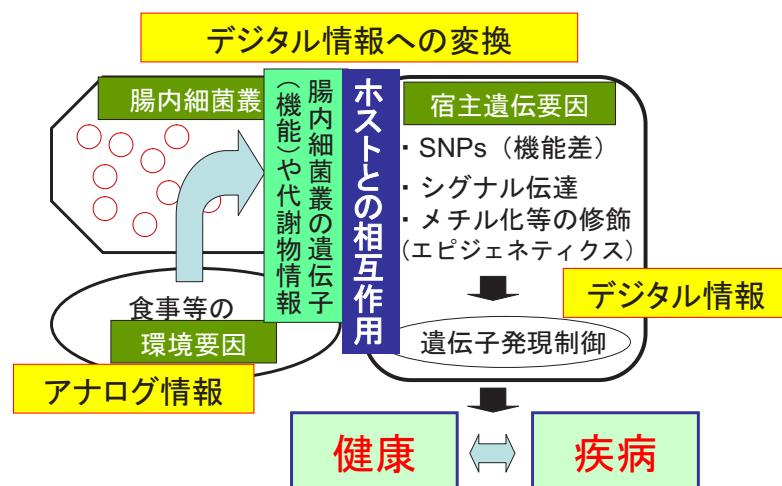
い研究分野に関連する。

- 日本以外に国民レベルで腸内細菌という概念が浸透している国はないし、研究や臨床でも成果が出ている。



研究領域のコンセプト

腸内細菌叢をアナログ情報をデジタル情報に
変換するインターフェースと位置付ける



2-2. 研究開発課題

セッション2および3では、推進すべき重要な研究課題について議論された。出席者から提案された研究課題（付録資料）について討議を行った結果、優先的に取り組むべき研究課題が以下の4つに集約された。

研究開発課題

- (1) メタゲノム解析による腸内細菌の動態解析、健康・病態との関連性の解明
- (2) 食品成分の機能性を評価するためのモデル評価系（無菌動物、人工腸管モデル、病態モデル動物等）の構築
- (3) 食品因子等による腸内細菌叢の改善・疾病予防法の開発
- (4) クロスメディエーターによる消化管工コシステムの理解

それぞれの研究課題に関する討議の内容を以下に記す。

(1) メタゲノム解析による腸内細菌の動態解析、健康・病態との関連性の解明

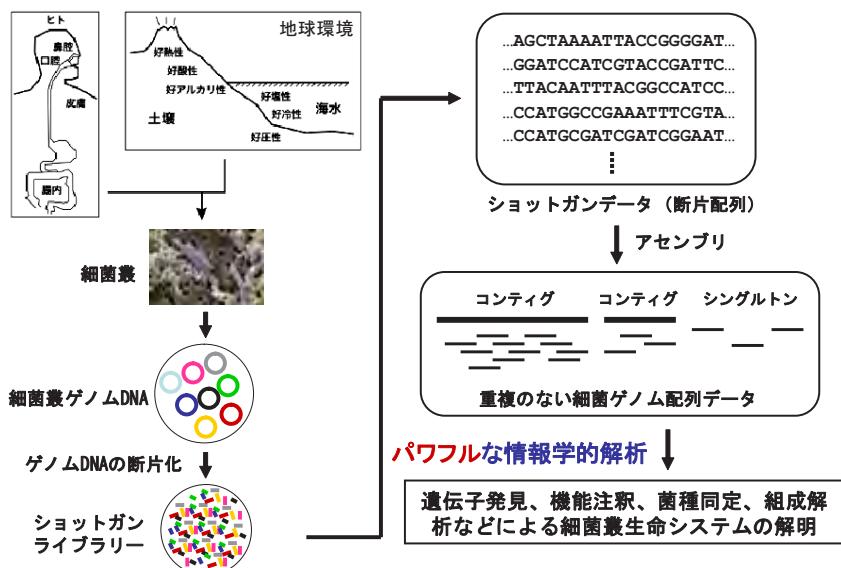
1950年代から光岡知足博士（理化学研究所）らを中心として、腸内細菌叢の解析が急速に進み、それらが生体に好影響を与えるか、悪影響を与えるかなど日本独自の研究が進展した。しかしながら、培養可能な細菌は全体の25%程度にしかすぎず、残り75%の培養が困難な細菌は解析の対象外であることから、遺伝子解析手法により細菌叢の全体像を把握するという方向に研究がシフトしている。さらに、近年の塩基配列決定技術やコンピュータ能力の飛躍的向上の恩恵を受けて、ヒトの全細胞数（ 10^{13} コ）より一桁多い腸内細菌（数100種、 10^{14} コ）のゲノムを対象としたメタゲノム解析が可能な時代に突入した。

2006年末、米国において、メタゲノム解析により肥満と腸内細菌との関係が明らかにされた。肥満以外にも腸内細菌との関連が指摘されている疾病は炎症性腸疾患をはじめとして数多くある。本研究課題は、健常者と患者の腸内細菌叢について詳細なメタゲノム解析を行うことにより、健康と病態との腸内叢がどのように違うのかをゲノムの情報として明確にすることである。

本研究課題を遂行する中で、高度なインフォマティクスを駆使することにより、治療や予防のターゲットを明らかにすることも期待される。また、この延長線上には機能性食品の開発など企業の参入が見込まれる。

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

自然環境中に生息する細菌叢のメタゲノム解析



本セッションでなされた主な指摘を以下に記す。

- ヒトゲノムだけではなく、常在菌とヒトの健康や疾病との関連を徹底的にやるというのが共通の認識。健康と病態の腸内細菌叢の差が正確にわかる。それらを比較することにより疾患特異的な細菌叢や遺伝子を発見することができ、病気を治す基本因子を捕まえる突破口になる。
- 臨床サンプルのメタデータと一緒に個別の細菌ゲノムのデータが大事。
- 腸内細菌叢が解明されれば、食品成分の代謝物の推定が可能になる。
- 大量の配列データから存在する細菌叢を明らかにするインフォマティクスの開発、リソース、生命倫理が大事である。
- 5-6年後には1菌株のゲノムを100円で決められるような時代が来ることを見越した先取り的な発想でプロジェクトを考えることが重要である。
- 診断に使えるファインな解析ができる高度化したメタゲノムアレーができる。
- 腸内細菌叢全体の代謝系がわかると、診断や機能性食品の評価に結びつく。
- ヒトゲノムと腸内細菌のゲノムの協働というのが非常に重要。免疫遺伝子と腸内細菌叢の関連という点が出発点になるのではないか。
- がん化学療法における細菌のトランスロケーション（細菌が腸管粘膜を通り抜けて体内に侵入すること）などの副作用を抑えるのに有用な情報が得られる。
- 難培養性微生物を培養するのに有用な情報が得られる。
- 個人の腸内細菌叢が厳密にわかり、それを健康と病気に分けることにより健康の範囲が明確になる。

- 病気になると腸内細菌叢が変化する。代謝物のプロファイルを薬物で変えると病気が治る。この際の細菌叢の変化を解析すればターゲットが見つかる。
- メタゲノムの価値は腸内細菌叢を正確に把握する有力な手段、現象論的には疾患との関係を推定できることにある。
- 遺伝子発現の関連を定量的に解析することにより細菌間の相互作用をつかむ糸口になる。下流でのデータ解析の基盤となるインフォマティクスやデータベースをしっかり整備することが極めて大事。米国はこの点をよく理解している。
- メタゲノム解析により菌量の比較がモル比ができるようになる。簡便に測定できるミニマムアレーみたいものが可能になる。
- 遺伝子を調べることはマーカーとなるメタボライトを発見する手段となる。
- 日本人の長寿者の腸内細菌叢解析はチャレンジすべき。

(2) 食品成分の機能性を評価するためのモデル評価系（無菌動物、人工腸管モデル、病態モデル動物等）の構築

メタゲノム解析の結果、健康および疾病特異的な腸内細菌叢が明らかになったとしても、それらの細菌が具体的にどのような作用を生体に与えるかを明らかにできなければ、幅広い展開は見込めない。

そのためには、腸内細菌の機能を*in vivo*で評価する唯一の系である無菌動物を用いた機能評価研究を推進することが重要である。無菌動物を扱う施設の規模という点で米国に比肩することは容易ではないが、腸内細菌を見るという点において日本人の緻密な性格を發揮すれば、十分に対抗できるという指摘がなされた。

また、人工腸管モデルに関しては、オランダにあるモデル装置を凌駕する小型で高性能な装置の開発への期待が指摘された。

本セッションでなされた主な指摘を以下に記す。

- ゲノム解析と生体側の機能解析をつなぐため、無菌動物を用いた腸内細菌の解析システムの開発が重要。具体的には、無菌動物を用いたモデル系、人工腸管、ゲノム情報を活用した難培養微生物の培養の3つが挙げられる。
- 無菌動物は機能解析ができる唯一の系である。
- 細菌叢を下からきっちり積み上げていく見方は日本人独特のもの。
- 無菌マウスは日本の得意分野だが、米国の研究施設の規模は非常に大きい。
- 無菌マウスでの結果は未熟児にもある程度反映できる。
- 細菌レベルでのクロストークを含めた代謝研究を行うには、使いやすい人工腸

管が必要である。腸内細菌叢を長期的に安定して保持する小型で簡便な実験モデルが望ましい。最終的には数理モデルが重要になる。

- オランダの腸管モデルは脂肪酸などの代謝産物や腸内細菌叢に関してヒトをある程度再現するレベルにあり有用。代謝生産物の中から機能性物質をスクリーニングする系としては役に立つかもしれない。

(3) 食品因子等による腸内細菌叢の改善・疾病予防法の開発

健康な状態の腸内細菌叢はこのようなものであると明示することができた場合、腸内環境を望ましい状態にするためには、主に食事など外部からの刺激に依存することになる。食品成分などを摂取することにより、腸内細菌叢をよりよい方向に改善し、疾病予防につなげることが重要になる。

将来的な臨床応用を見据えた場合、臨床の場での臨床研究者と患者との相互理解を形成することが重要である。そのためには、臨床研究者がゲノム情報から明らかになった個々の患者の腸内細菌叢の様子を説明するなど、地道な努力が必要となろう。それは、例えば、日本食の影響を調べるなどの臨床試験を行うための地固めとしても重要である。

本セッションでなされた主な指摘を以下に記す。

- 個々の患者レベルでの腸内細菌叢の解析から臨床検査・治療・予防に応用できるものが出てくるはずである。
- ゲノム研究と臨床の距離を縮めることがポイントである。臨床の場で患者にゲノム情報から得られた腸内細菌叢の様子を説明することなどを通じて国民の理解を得ることが重要である。
- 腸内細菌叢の食品機能発現への関わりはブラックボックスなので、腸管環境と食品機能評価に関する統合的研究が必要である。
- 食品が腸内細菌叢に与える影響に関して、単品の成分ではなく、食事・複合成分系での解析をやる時期に来ている。

(4) クロスマディエーターによる消化管エコシステムの理解

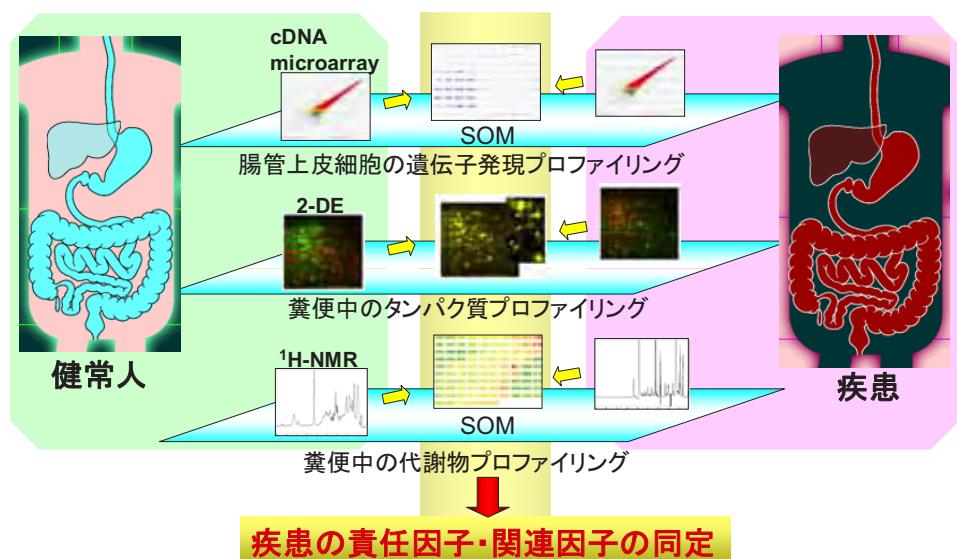
日本が独自性を発揮できる腸内細菌研究においては、長年にわたる微生物や代謝研究の蓄積をベースとして、それに最新の解析手法やゲノム研究の成果を速やかに取り込むことにより、腸内細菌叢が生体に如何にして影響を与えるかというメカニズムの解明が可能になる。

その過程で、予防や診断のターゲットとなるバイオマーカーが抽出され、それが活用されるようになるという議論がなされた。

本セッションでなされた主な指摘を以下に記す。

- 欧州では乳酸菌研究が中心でビフィズス菌研究は多くない。
- ビフィズス菌の中で母乳栄養児に優勢な菌と、母乳でも成人でもいる菌と、成人に優勢な菌と、どうして違うのかというのが一つのポイント。
- ビフィズスファクターの解明という非常に重要な発見が日本発でなされた。
- ゲノム情報の活用による日本独自の研究を展開すべき。ビフィズス菌のゲノム情報を活用したプロバイオティクス機能研究の推進が大事。ゲノム情報を活用した乳酸菌の高度利用も必要。腸内発酵をクロスマディエーターという観点から理解して、腸内細菌の代謝機能研究を進める必要がある。腸内細菌研究の最終ゴールは健康状態を反映するバイオマーカーの抽出と活用。
- 難培養性の問題は早くクリアする必要がある。
- 宿主一腸内細菌相互作用の統合的解析による新たな予防医学研究開発が必要。
- 細菌同士、細菌と宿主のクロストークが疾患の鍵を握っているのではないか。
- 無菌マウスの系において、ビフィズス菌投与により大腸菌O-157毒素の血中への侵入を阻害する。ビフィズス菌が腸管上皮に与えている影響の全体像をオーム解析により解明している。
- 患者糞便中の代謝物解析からバイオマーカーを発見し、それを健康評価や疾患診断につなげれば、食品機能評価系にもなる。

ヒトの腸内フローラと炎症性腸疾患の関連性の解明 ～マウスで確立したメタボリックプロファイリングに基づく評価系をヒトへ応用～



2-3. 研究推進方策

本研究領域を推進するためには、まずは、ゲノム解析・代謝物解析・無菌動物での評価・リソースなどを担当する共通基盤グループを中心としたグループ研究の形で進めるのが妥当であり、プロジェクトを通じて大きな成果が出て、研究者層が充実してきた場合には拠点を形成することも視野に入れるというストーリーで意見が一致した。

また、企業からの要望が強い、無菌マウスや人工モデルを取り扱うセンター的な組織構築の重要性が指摘された。研究の実施にあたっては、臨床サンプルの収集と解析チームをつなぐリソース部門の役割は重要であるという議論がなされた。

本セッションでなされた主な指摘を以下に記す。

- CREST（JST戦略創造事業）的なグループ研究が現実的。
- コアとなる共通基盤グループ（ゲノム・代謝物・腸管機能・リソース）の周りに目的志向のグループが集まるような体制が望ましい。
- 無菌マウスや人工モデルの小さなセンターは必要である。企業ができないところなので早急に手当てすべきである。
- ゲノム情報を共有できるような体制が必要。
- ヒトのデータを収集する臨床研究者とゲノム研究者との密接な連携が重要。
- アカデミアと企業が交流できるプラットホームをもつ国家プロジェクトとして基盤的な技術開発が進めば、サイエンスのフロンティアが拡大し、商品を通じて国民の健康に奉仕することができる。

3. まとめ

本ワークショップでの討議は以下のようにまとめられる。

本研究領域の背景には、日本人の長寿の原因は食生活にあるのではないかという問題意識がある。世界に先駆けて超高齢社会を迎える国として、健康寿命延伸に向けた取り組みが期待されており、医療費削減、予防医療の流れを加速するという社会的要請にも合致することから、本研究領域に優先して投資する意義があると考えられる。

欧米では腸内細菌のメタゲノム解析プロジェクトが立ち上がりつつあるが、我が国は、国民レベルで腸内細菌の概念が浸透しているという諸外国にはない特徴と、「平均寿命が世界一長い」や「日本食の影響」など格好のターゲットとなる独自のサンプルを有する。これらを有効に活用し、何十年という腸内細菌関連研究や食品の高次機能研究の蓄積とゲノム的アプローチをドッキングさせることにより、欧米追従型ではない優位性を発揮できる研究の遂行が可能であると考えられる。

腸内細菌叢の形成機構やその機能解明など企業では扱えない研究基盤の構築が企業から強く要望された。

本研究による成果としては、健康と疾病の違いを腸内細菌の観点からゲノムの言葉で明確にすることが挙げられ、将来的には健康長寿に資することはもとより、未熟児や妊婦の健康という方面にも展開可能である。

研究開発課題は以下の4つに集約された。

- (1) メタゲノム解析による腸内細菌の動態解析、健康・病態との関連性の解明
- (2) 食品成分の機能性を評価するためのモデル評価系（無菌動物、人工腸管モデル、病態モデル動物等）の構築
- (3) 食品因子等による腸内細菌叢の改善・疾病予防法の開発
- (4) クロスマディエーターによる消化管エコシステムの理解

その研究推進方策としては、コアとなる共通基盤グループ（ゲノム・代謝物・腸管機能・リソース）の周りに目的志向のグループが集まるような体制をもつCREST（JST戦略創造事業）的なグループ研究が望ましいと考えられる。また、企業ではできない、無菌マウスや人工モデルを取り扱うセンター的な組織を構築する重要性が指摘された。

1.
はじめに

2.
セッション報告

3.
まとめ

付録1
研究課題の提案

付録2
講演資料

以上の議論を踏まえ、研究開発戦略センターでは、さらなる調査と併せて当該分野に関する具体的な研究開発戦略のプロポーザルを取りまとめていく予定である。

1.
はじめに

2.
セッション報告

3.
まとめ

付録1
研究課題の提案

付録2
講演資料

付録1

研究課題の提案

- 1 プロバイオティクスによる消化管環境制御による国民の健康維持、促進
- 2 腸内環境生命システム解明への基盤構築
- 3 無菌動物を用いた腸内菌の機能解析
- 4 クロスマディエーターとホスト相互作用観測実験モデル
- 5 宿主一腸内細菌相互作用の統合的解析による新たな予防医学研究開発
- 6 ピフィズス菌ゲノム情報の活用によるプロバイオティクス機能研究
- 7 栄養と食品機能評価、臨床栄養学
- 8 食品機能性領域

提案研究領域名	プロバイオティクスによる消化管内環境制御による国民の健康維持、促進
提案の内容 最終的には食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることを念頭に置いて記述ください。 現在の関連研究の進捗状況と将来展望も考慮下さい。	<p style="text-align: center;">国民の健康促進は受胎時から始める</p> <p><u>背景</u>：少子高齢化の反面、未熟児（低出生体重児）の相対的増加（過去20年で約2倍）があり、その主因の1つは若年女性の“やせ”すなわち不十分な栄養状態がある。未熟児は短期的予後が悪いだけでなく、生活習慣病の発症頻度の高さが判明してきており、長期的予後も悪く、我が国の将来に憂慮すべき重要な問題である。</p> <p><u>提案（対応策）</u>：私達の近年の研究から、未熟児の重篤な疾患である感染症（敗血症）、新生児壊死性腸炎がプロバイオティクス (<i>B. breve</i>) の投与で予防可能であり、過去7年間で未熟児3,000例余の使用例で、<i>B. breve</i>の未熟児に対する安全性はほぼ確立されたと言える。</p> <p>他方、妊婦に対してはn-3系LCPUFAであるDHA、EPA入りカプセルを妊婦に連日投与し、早産予防、低出生体重児の減少、未熟児・新生児の重篤な疾患、知能発達の促進のパイロットスタディーを行っている。</p> <p>すなわち、妊婦に対してはn-3系LCPUFAの投与、未熟児に対してはプロバイオティクスと早期からの積極的栄養投与（LCPUFAを含む）を行い、母児の健康維持、促進を計る事により、最終的に国民の多くを健常に導くための国家プロジェクトとしたい。</p> <p>さらに、病院に於けるMRSA等の院内感染の予防、老人ホーム等におけるプロバイオティクス対宿主利益効果の研究も行いつつある。</p>

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

<p>研究領域への投資意義</p> <p>下記項目を参考に記載下さい</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患予防・機能性食品開発等への貢献 ・ 我が国が行う必然性 ・ 既存研究との関連、区別 ・ 国外の情勢 	<p><u>疾患予防 :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 未熟児の重篤な疾患の予防 2. MRSA感染予防 <p><u>機能性食品 :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 妊婦に対するn-3系LCPUFA投与による新生児の重篤な疾患予防、早産予防 2. 未熟児の良好な発達（QOLの改善） <p><u>我が国が行う必然性 :</u></p> <p>少子高齢化が進む一方、未熟児出生数の増加、生活習慣病、癌等の増加があり、プロバイオティクスに関する優れたかつ経験豊かで実績のある研究を誇る我が国は、人類の健康増進と我が国の更なる先進研究の追及そして知的財産確保のため国家的プロジェクト研究を行う必要性がある。</p>
<p>本領域の研究推進方法</p> <p>個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して</p>	<p>個人が原則と考えるが、内容によりグループ研究も考慮。</p>
<p>具体的な研究課題例</p> <p>上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ プロバイオティクスとLCPUFA（炭水化物は勿論）を如何に効果的に未熟児に投与し、重篤な疾患（脳性麻痺を含む）を予防出来るか ・ 生活習慣病予防のために、どの様な腸内細菌叢が望ましいか（肥満との関係） ・ 老人の健康維持、病院内感染予防

提案研究領域名	腸内環境生命システム解明への基盤構築
提案の内容 最終的には食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることを念頭に置いて記述ください。 現在の関連研究の進捗状況と将来展望も考慮下さい。	<p>【提案内容】ヒト腸内に常在する細菌群（腸内細菌叢）の機能はヒトの生命活動に大きく関与している。腸内細菌叢は腸内において食事（食品）を資化してビタミン、アミノ酸、脂肪酸等のさまざまな代謝物を生産する。これら代謝物は宿主細胞に作用して、宿主のホメオスタシスに関する遺伝子ネットワークを発動及び維持する。この宿主側遺伝子ネットワークは遺伝的かつ生物学的規則であり、ヒトの生理機能（健康と病気）発序の源とみなせる。すなわち、食事を介した腸内細菌叢の機能、宿主細胞の遺伝子応答、及びそれらの間に存在する相互作用等を含んだ総合的な腸内環境の生命システム解明は、生命科学分野におけるヒトの健康維持と病気克服をめざしたあらたな技術基盤の創出につながる。</p> <p>宿主細胞に対する腸内細菌叢の機能機序は、単独の個別菌種によるだけでなく複数の構成細菌種間の相互作用も含まれ、きわめて複雑で多様であると想定される。また、腸内細菌叢を構成する少なくとも数百種の細菌種の大部分が実験室において単独に培養することが困難な細菌種（難培養性細菌）である。これらの理由で、個別細菌の培養や菌種分類に依存したこれまでの解析方法だけでは、腸内細菌叢機能の全容解明はほぼ不可能であると言える。そこで、この現状を打破するため、メタゲノム解析手法を用いて腸内細菌叢の機能実体を包括的に解明することを提案する。メタゲノム解析は自然環境下に棲息する細菌叢のゲノム配列を（培養を経ないで）直接取得し、得られる大量の遺伝子（機能）情報をベースにその細菌叢がもつ生命システムを解明する新たなゲノム解析手法である。これにより、難培養性細菌を含めた環境細菌叢の機能実体を包括的に知ることができる。</p> <p>本提案者は2005年よりメタゲノム解析の基盤技術の確立を計りながらヒト腸内細菌叢の研究を進めている（後述）。本提案ではその技術基盤の活用とさらなる高度化を行いながら、1) さまざまな個人の健康及び病態からの腸内細菌叢メタゲノム情報の収集、2) 各種食品、プロバイオティクス、抗生物質等の摂取時における腸内細菌叢メタゲノム情報の取得、3) 腸内細菌叢の主要構成細菌種の個別ゲノム解析、4) これら各種のメタゲノム情報の比較解析等を進める。これらを遂行することにより、健康な個人間の腸内細菌叢機能の共通性と相違（日本人腸内細菌叢の標準化）、各種病態細菌叢機能の特異性、健康食品を含めた食事や薬に対する腸内細菌叢機能の特異性等を明らかにして、食事（食品）の機能性及びこれにリンクした腸内細菌叢の機能実体解明のための基</p>

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

	<p>盤データを収集する。</p> <p>さらに、5) 腸内細菌叢ゲノム情報を含めたさまざまな生物情報解析の高度化のためのバイオインフォマティクスとデータベース開発研究、6) 安定したサンプル提供ができるリソース整備、7) 宿主側の遺伝子応答やシグナル伝達の解析、代謝物を含めた細菌側遺伝子機能解析等の腸内環境における細菌叢・宿主間に存在する相互作用研究、および8) これら腸内生命システム解析及び各種機能性食品評価のための機能実験系の開発を進め、本提案を総合的に推進する。</p> <p>【関連研究】 メタゲノム解析を用いたヒト腸内細菌叢研究に関する論文はこれまでに3報報告されている。1報は2人の大人サンプルの解析から、腸内細菌叢では宿主ヒトに欠損するアミノ酸やビタミンなどの代謝に関わる遺伝子群が高頻度に存在していることを示し、ヒトの代謝機能が宿主のヒト自身と腸内細菌叢の間の相互扶助的関係で成り立っていることを報告している (Science 2006)。もう1報は肥満マウスのメタゲノム情報をベースにして肥満が宿主の遺伝要因だけでなく腸内細菌叢の代謝機能と関連していることを示したものである (Nature 2006)。3報目は提案者グループが行ったもので (黒川他, DNA Res. 2007)、上記2報にくらべて質量ともに大規模なものである。離乳前乳児から大人に至る幅広い年齢のサンプルから大量のメタゲノム情報を獲得し、その解析から腸内細菌叢に特異的かつ高頻度に存在する遺伝子群や食事と腸内細菌叢の機能・組成との関係等、より基盤的な成果を世界に先行して発表している。しかしながら、いずれの論文もパイロット研究の内容であり、今後、国際コンソーシアムの形成（後述）により、より本格的な研究が進行すると見込まれ、本提案の推進は国際プロジェクトへの日本の貢献と重なる。</p> <p>【将来展望】 本研究から得られる成果は、健康増進をめざした食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断の高度化等への新たな技術基盤の創出につながる。さらに、遺伝要因 (SNPs) と環境要因が複雑に関与したさまざまな生活習慣病の発症における、環境要因の主要因である食事（食品）の作用機序の解明への道が開ける。つまり、個人の腸内細菌叢の組成を知ることにより、個人に適した治療法開発やプレ／プロバイオティクスを含めた創薬、さらには食事療法開発や投薬の選択等、より総合的な視点からの生活習慣病の克服をめざした技術基盤の創出が期待できる。</p>
--	--

<p>研究領域への投資意義</p> <p>下記項目を参考に記載下さい</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患予防・機能性食品開発等への貢献 ・ 我が国が行う必然性 ・ 既存研究との関連、区別 ・ 国外の情勢 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 疾病予防や健康維持に効果的な機能性食品、高精度かつ検査範囲の広い健康診断、健康増進のための標準食事メニュー等の開発が期待され、あらたな視点からの健康社会創成に貢献できる。 ・ 我が国には数十年に及ぶ腸内細菌叢の研究とこれらをベースとした健康産業が創成されており、そこには他国に類を見ない知見と技術が蓄積されている。また、高齢化社会を迎えている我が国においては、老人福祉、疾病予防と克服、健康増進は極めて緊急の課題である。そのため、我が国独自の知的財産をさらに有効活用する本提案の推進は、我が国が率先して取り組むべきテーマであり、ユニークかつ世界をリードできる成果が期待できる。 ・これまでの腸内細菌叢の研究の大部分は、特定の菌種や遺伝子を対象とした個別研究であり、それらの間には有機的な連携がない。この点が機能の全容解明をめざした本提案とあきらかに区別される。しかしながら、過去の研究によって蓄積されてきた膨大な成果／情報は、本提案を推進する上で貴重な資料となる。 ・アメリカにおいてはNIH主導でヒト常在菌研究プロジェクト(Human Microbiome Project; HMP)が2007年より国家プロジェクトとして開始されている。現時点では、消化器系及び生殖系細菌叢のメタゲノム及び構成細菌(培養性)の個別ゲノム解析がバイオインフォマティクス技術の開発とともにパイロット試験として進められている(予算総額1000万ドル/2年)。その後、構成細菌(難培養性)の個別ゲノム解析、数百名の個人のそれぞれ5つの部位(大腸、口腔、鼻腔、膣、皮膚)からの細菌叢の16S及びメタゲノム解析が5年間のプロジェクトとして計画されている(予算総額1.2億ドル)。フランスEUでは、ごく最近、メタゲノム解析を中心とした腸内細菌叢研究(MetaHITプロジェクト)が国家プロジェクトとして推進すべき候補テーマの一つとして取り上げられ、現在最終的な予算及び研究規模の調整が進められている。おそらく2008年からの開始になると見込まれる。我が国では、文科省特定領域研究「基盤ゲノム」において「微生物ゲノムシーケンシング体制の活用による微生物システム解明への基盤構築」という計画研究(代表者:服部)の一部予算を用いて、本特定班員を中心としたヒト常在菌メタゲノムコンソーシアム(Human Metagenome Consortium Japan; HMGJ)を設立してヒト腸内細菌叢メタゲノム及び常在菌の個別ゲノム解析を進めている(上述)。我々の成果は現時点において世界に先行しているが、その予算規模は米欧にくらべてきわめて小規模かつ個人研究の域を出ていない。現在、日米欧(仏)を中心とした国際コンソーシアム
--	--

	(International Human Microbiome Consortium; IHMC) の設立が計画（第1回会議が2007年12月に開催予定）されており、この国際プロジェクトに対する我が国の研究体制と規模を含めた対応策を本提案の中に反映させる必要がある。
本領域の研究推進方法 個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して	異なった3つの領域（ゲノム、機能、リソース）が密な連携をとったコアグループが基盤・俯瞰的研究を遂行し、この基盤・俯瞰研究から波及するより緻密で目的指向型研究に隨時参加できる複数の共同（応用）研究グループをコアグループの周りに配した体制が望ましい。
具体的な研究課題例 上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析 ・ヒト常在菌個別ゲノム解析によるメタゲノム情報の高度化 ・腸管環境における宿主遺伝子ネットワーク研究 ・腸管環境における細菌機能研究 ・食品及びプレ／プロバイオティクス機能の評価系の開発と応用 ・メタゲノム情報バイオインフォマティクス・データベース研究

提案研究領域名	無菌動物を用いた腸内菌の機能解析
提案の内容 最終的には食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることを念頭に置いて記述ください。 現在の関連研究の進捗状況と将来展望も考慮下さい。	<p>腸内細菌叢の研究は最終的にその機能を明らかにすることで腸内環境をどのように誘導し、疾病予防、健康維持にいかに役立てるかにある。そのために無菌マウスを用いた3つの提案をしたい。一つはヒトの腸内細菌叢を無菌マウスに投与して作出したヒト細菌叢マウスによりヒト腸内細菌叢の機能を移植できたものからさらに菌株を分離してKeyとなる細菌を明らかにする。それらを用いてヒト細菌叢ノトバイオートを作出、これを用いてホスト側、菌側の遺伝子発現、OMICSの研究へと発展させることで腸内菌の機能を明らかにする。二つに遺伝子変異動物を含めた病態モデルマウスをノトバイオート化し、腸内細菌叢の機能、生体への影響を遺伝子レベルでさらに詳細に検討する。同時に病態における腸内細菌叢の役割を明らかにする。三つ目に無菌マウスの“normalization”を解明することで、マウス本来のマウス腸内細菌叢とマウスの生理機能のcross-talkを明らかにすることでヒトとヒト腸内細菌叢のcross-talkのシミュレーションを行う。</p> <p>以上の無菌生物を用いた腸内菌の機能解析は腸内菌のゲノム解析や宿主のOMICSを含めた総合的研究の推進により進められるものである。さらにこれらの研究を進めるために欠かすことができないのが腸内菌を生菌としてとらえる、つまり機能をもつ細菌を確実に分離する方法を構築することは必須の条件となる。</p> <p>現在すでにこれらの研究はヒト腸内菌の胆汁酸代謝、イソフラボン代謝、腸管出血性大腸菌の排除機能などのノトバイオートを作出している。二つ目の遺伝子変異動物のノトバイオートは免疫異常マウスのAID(IgA産生異常マウス)、NOG(超免疫不全マウス)、RasH₂(発ガン物質高感受性マウス)、OVA-TG(諸気宇品アレルギーモデルマウス)、△ra(リュウマチ病態モデルマウス)など、すでに無菌化に成功しノトバイオート実験に進んでいる。三つ目の領域ではすでにノトバイオートでのnormalizationは完成しているが60種近い菌種が必要で、それらがどのような組み合わせでnormalizationという機能を発揮しているのかBacteria-Bacteria cross-talkをゲノムレベルで解析し、Bacteria-Host cross-talkのOMICS研究へと進むことが最終目的へと繋がるものと考える。</p>

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

<p>研究領域への投資意義</p> <p>下記項目を参考に記載下さい</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患予防・機能性食品開発等への貢献 ・ 我が国が行う必然性 ・ 既存研究との関連、区別 ・ 国外の情勢 	<p>上記研究は腸内細菌叢の機能に関する腸内細菌叢構成菌の遺伝子を明らかにするためのものであり、生体生理に影響する腸内菌側、生体側のマーカーを明らかにすることで、疾病予防や機能性食品関係に貢献できるものと考える。</p> <p>本研究は服部博士、大野博士との大きいプロジェクトの一環として遂行するものであり、腸内菌のゲノム、生体側のOMICS研究との共同研究の一環をなす。我々の提案する無菌動物を用いた研究は腸内菌の宿主への影響を明らかにするための材料の提供であり、その腸内菌の持つ機能の確認、証明を担うものでこのような研究グループは世界に類を見ないものであり、プロジェクト研究としての期待が持てる。</p>
<p>本領域の研究推進方法</p> <p>個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して</p>	<p>上記のようにプロジェクト研究として推進していくと同時に個人として取り組むべき課題、例えば腸内代謝、腸内発酵産物研究用のモデル化についても検討していく予定である。無菌マウスを用いた本研究では設備的に現在の使用している施設では限界に達しており、既存関係会社とのシステム構築やベンチャー企業の立ち上げなども検討しているが、拠点としての設備の構築も重要なポイントと考える。</p>
<p>具体的な研究課題例</p> <p>上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載</p>	<p>ヒトの健康を考えるうえで、プロジェクトとして推進しやすい領域としては免疫機能の分野で、基礎的免疫機能に加え、免疫不全による病態、例えばIBD（炎症性腸疾患）アレルギーが対象と考える。さらに近年最も重要な健康問題となっているメタボリックシンドロームやIBS（過敏性腸管疾患）、肝臓病などがその対象としてあげられる。</p>

提案研究領域名	クロスマディエーターとホスト相互作用観測実験モデル
提案の内容 最終的には食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることを念頭に置いて記述ください。 現在の関連研究の進捗状況と将来展望も考慮下さい。	クロスマディエーターとホストとの相互作用を観測しえる新規実験モデルの開発を行い、それを用いた各種網羅的解析、ダイナミックな現象解明、影響予測を可能とする数理モデル化などを通じてin vitro・メカニズムベースの現象解明とその制御方法へのアプローチ探索に資する。食品経口摂取された物質の消化管内進行による変化観測のための実験モデルとしては、物理化学的条件の制御のみしかなされておらず、そもそも腸内細菌叢を安定的に保持するような実験系は皆無である。一方、例えば腸管吸収モデルとして培養細胞の膜上培養を用いた系が多用されている。しかし、両者を安定的に共存させるような生物学的相互作用が食品の機能性や疾患に大きく関与していることが予想されるにも関わらず、いずれも未知の現象のため、数理モデル構築に必要な情報を取得するためのin vivo実験モデルの開発が大前提となる。このような実験モデルは、疾患予防・機能性食品開発ばかりでなく、経口摂取されるあらゆる物質の人体影響評価（腸管吸収まで）に利用可能である。人体の実験的シミュレータとしては、吸収後の体内動態を目的としたものと対をなすものと位置づけられる。
研究領域への投資意義 下記項目を参考に記載下さい <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患予防・機能性食品開発等への貢献 ・ 我が国が行う必然性 ・ 既存研究との関連、区別 ・ 国外の情勢 	<ul style="list-style-type: none"> ・ クロスマディエーターとホストとの相互作用を実験的に再現するモデルができれば、これらの未知な現象の解明を通じてその制御への可能性が拓ける。 ・ 腸内細菌叢形成には、人種と食生活・環境が大きく影響しているはずである。特にヘルシー食として注目を集めている日本食の利点について、人種や生活環境の影響をも加味したメカニズム解明はわが国が行うべきであろう。 ・ 物理化学的な消化管実験モデルは既に提案されているが、細菌叢の安定培養や細菌叢とホスト消化管上皮との（間接的？）相互作用を再現する実験モデルはその困難性もあって皆無である。 ・ 物理化学的消化管実験モデルは欧州において複数提案され、その土壤中汚染物質の人体への影響予測について比較研究も報告されている（2002）。

1.
はじめに2.
セッショング報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

本領域の研究推進方法 個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して	実験モデル開発と網羅的解析、数理モデル化、は一貫した考え方で行うことが理想ではあるが、一方でそれら全てを個人研究で行うことは不可能であろう。従って、その実施にはグループ研究以上の共同研究組織が必要であろうが、一方で、有機的なリンクにかなりの配慮がなされなければ、投資が無駄になる恐れがある。
具体的な研究課題例 上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載	<ul style="list-style-type: none"> ・消化管内各部位の実験モデルデバイス開発 (細菌叢再現、それと上皮細胞の間接的な共存など) ・マイクロ流体デバイス技術・マイクロセンシング技術などを用いたモデル消化管システム開発 ・網羅的解析 ・動的挙動の数理モデル化

提案研究領域名	宿主・腸内細菌相互作用の統合的解析による新たな予防医学研究開発
提案の内容 <p>最終的には食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることを念頭に置いて記述ください。</p> <p>現在の関連研究の進捗状況と将来展望も考慮下さい。</p>	<p>適正な腸内細菌叢は、われわれの健康増進に重要であり、そのアンバランスは大腸がん、糖尿病などの生活習慣病や、アレルギー、炎症性腸疾患などの免疫疾患、さらには感染症など、様々な疾病との関連が指摘されているが、その分子基盤はこれまでほとんど解明されてこなかった。さらに近年、腸内細菌叢のバランスを整えるプロバイオティクスやプレバイオティクスなどの機能性食品・製剤が健康増進、予防医学的見地から推奨されているが、これらが腸内細菌叢や宿主にどのように作用しているのか、実際に腸管内で起こっている現象に関する科学的根拠は乏しい。上記のような疾患に有効なプレバイオティクス、プロバイオティクスを開発するためにも、腸内細菌・宿主相互作用の分子レベルでの理解が重要である。</p> <p>われわれは、この問題を明らかにする目的の一つとして無菌マウスに限られた種類の腸内細菌や病原菌を投与した“ノトバイオートマウス”の系を確立し、宿主ならびに細菌のトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析を行うことにより、宿主・腸内細菌相互作用の代謝動態を含めた統合的理解に向けた研究を進めている。その結果、病原性大腸菌によるマウスの感染死を抑止できるビフィズス菌群と抑止できないビフィズス菌群の投与に対応して、大腸上皮細胞の遺伝子発現プロファイルおよび糞便中の代謝産物プロファイルがそれぞれ異なることが明らかとなり、現在その感染抑止メカニズムについて、メタゲノム解析の手法を取り入れて解析を行っている。</p> <p>本解析系が確立されれば、機能性食品や薬剤が宿主・腸内細菌相互作用に及ぼす影響を客観的に評価する事が可能となるとともに、上述した腸内細菌叢との関連が指摘されている種々の疾患患者において宿主・腸内細菌相互作用の結果生じる発症に関連する代謝産物の同定も可能となり、最終的に当該疾患の発症予防、治療に有効な機能性食品や薬剤の開発が期待される。</p>

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

研究領域への投資意義	<p>食生活の欧米化とともに、我が国でもメタボリックシンドロームや大腸がん、炎症性腸疾患は増加の一途をたどっている。しかし、医療費は削減傾向にあり、加えて少子高齢化社会も進行を余儀なくされていることからも、予防医学や健康増進の見地に立った、機能性食品などによる‘セルフメディケーション’は今後その重要性を増すことは明らかである。上述のように本研究は、最終的には糞便中の代謝産物プロファイルのメタボローム解析に基づく、宿主・腸内細菌相互作用を修飾する機能性食品や薬剤の効果の評価や、宿主・腸内細菌相互作用に関連する疾患の発症因子の探索法として期待される。すなわち、糞便という非侵襲的に採取可能なサンプルを用いた健康増進・予防医学のためのスクリーニング法としての応用が期待されるため、医療費や介護・福祉の経費節減に繋がることから、社会的貢献度は大きい。特に我が国においては、諸外国に先駆けて長年腸内細菌に関する研究を行ってきたことからその情報、技術の蓄積は遙かに多く、将来さらに発展させるためにも、さらには機能性食品開発のノウハウを充分蓄積する我が国の産業界との連携という観点からも、本研究提案領域の推進は我が国の責務と考える。</p> <p>国内外の情勢については、米国のGordonらのグループが特に肥満との関連で、メタゲノム解析も含めた腸内細菌の研究に最近着手している。一方、メタボローム解析に関しては、英国のNicholsonらのグループが薬剤代謝に関して研究を進めている。しかしながら、宿主、細菌の両面からトランск립トーム、プロテオーム、メタボロームの各“オーム”解析を統合的に推進している例は未だ報告がない。高蛋白・高脂質食を摂取し続けると、腐敗菌などのいわゆる悪玉菌が増加し、ニトロソアミン等の発ガン物質やインドール、スカトールなどの有害物質を產生する。一方で、食物纖維や難消化性デンプンなどのプレバイオティクス存在下では乳酸菌が増加し、有用成分である短鎖脂肪酸などの代謝物を產生することで悪玉菌の増殖を抑え、且つそれらの代謝物は宿主腸管上皮の栄養源にもなる。このように宿主と細菌は相互依存しあっており、その両面から各オーム解析を行うことは、クロスメディエーターを一つのシステムとして統合解析（理解）することとなり、これまで世界でも例をみないユニークな試みであることから、大型予算の措置を得て可及的速やかに推進することにより、我が国発の独自の研究としての優位を保つことが可能となる。</p> <p>以上のような見地から総合的に判断して、本研究領域は国策として大型投資するプライオリティは非常に高いと考える。</p>
-------------------	---

本領域の研究推進方法 個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して	<p>現在の研究体制は、私どもの研究室で確立した、マウスおよびヒト腸管粘膜ならびに免疫組織さらには腸内細菌の顕微鏡下解剖法とそれに基づくトランскリプトーム・プロテオーム解析に立脚し、無菌マウス・ノトバイオートマウス技術の導入(東京大学・伊藤喜久治准教授との共同研究)、メタボローム解析技術の応用(理化学研究所・菊地淳ユニットリーダーとの共同研究)、また腸内細菌のメタゲノム解析は東京大学・服部正平教授との共同研究、というようにグループ研究として推進している。本研究提案では、我々が確立を目指している宿主・腸内細菌相互作用の統合解析系を基本ツール・プラットフォームとして、機能性食品・薬剤開発研究や種々の疾患の臨床研究に携わっている基礎研究者・医学研究者に広く利用されるべきであることから、現在の研究グループをコアとした、拠点・ネットワーク形成研究と位置付けている。この拠点形成構想には、無菌マウスの安定供給、さらには無菌マウスを用いた実験を支援するためのインフラの整備も含まれるべきである。</p>
具体的な研究課題例 上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載	<ul style="list-style-type: none"> ・宿主・腸内細菌相互作用解析系による感染症予防法の開発・評価 ・宿主・腸内細菌相互作用解析系を用いた機能性食品・薬剤の開発・評価 ・宿主・腸内細菌相互作用解析系による腸管関連疾患の病因の解明と、それに基づく新たな予防法・治療法の開発

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

提案研究領域名	ビフィズス菌ゲノム情報の活用によるプロバイオティクス機能研究
提案の内容 最終的には食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることを念頭に置いて記述ください。 現在の関連研究の進捗状況と将来展望も考慮下さい。	<p>提案に先立ち、乳酸菌研究における欧米のスタンスと日本の研究の立場の違いについて要約し、大枠で重要領域を提案する。</p> <p>1. 欧州：「はじめにヨーグルトありき」で、スターター乳酸菌の解析に重点（酪農産業への乳酸菌の利用中心）が置かれてきた。過去約20年に亘りEC/EUからの研究資金が主要な大学へ重点的に配分され、国を超えた共同研究の形で研究が進められてきた。この10年間はゲノム解読とそれに続く機能ゲノム学による乳酸菌の生命体としての理解（単純系、要素還元的、omics-dry研究、サイエンスとしての研究）により、最終的にプロバイオティクスでかつスターターカルチャーとしての確立を目指す研究である。さらに近年はプロバイオティクスへの認知が高まり（それまではヨーグルトやチーズがおいしく経済的にできれば良い）、宿主-微生物相互作用研究、臨床研究など、実用化をにらんだプロバイオティクス、プレバイオティクス研究も増えている。ビフィズス菌研究についてはネスレや一部の大学がゲノム解読を行っているが、私の見ている限りではまださほど多くない。組換え乳酸菌の実用化に関する議論が起こっているが、消費者は否定的である。ゲノムデータはネスレ以外の株はいまだに公開されていない。EU以外には囲い込みが強い。</p> <p>2. 米国：米国では「比較的最近までプロバイオティクスという概念が認知されていなかった」ため、乳酸菌研究は遺伝学を中心として酪農乳酸菌に限られていた。ここ数年で、ヒトゲノムに続く形で、また、先行するヨーロッパに対抗する形で乳酸菌ゲノム解読に力を入れてきた。国策で多くの乳酸菌株のゲノムプロジェクトが立ち上がり、近年は乳酸菌以外の腸内細菌を対象にゲノム解読やメタゲノム的な手法による構造解析と機能解析を目指した研究が展開されている。いずれは腸内細菌全てのゲノムを解読することを考えているらしい。出口は菌叢変化による肥満治療となっている。遺伝子を押さえればすべてを制するという霸権主義的な発想が伺える。ビフィズス菌に特化した研究は見当たらない (<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>のような菌を中心に、腸内細菌全体を見ようとしている)。</p> <p>3. 日本：「はじめに腸内菌叢ありき」で、伝統的に培養法による構造解析とそれに基づく宿主への作用の解明の中からプロバイオティクスの開発研究が行われてきた。特にビフィズス菌や腸内細菌に関する研究は健康との関連で歴史がある（光岡先生の実績として国際的に評価）。近年は分子生物学的な手法による菌叢解析の進歩を取り入れ発展させながら</p>

	<p>ら、難培養性株の分離培養も継続している。ヨーグルトなどの酪農発酵食品はヨーロッパからの輸入になるため、スターターカルチャー自体の研究の歴史は浅い。むしろこの分野は乳業メーカーの研究開発の中でプロバイオティクス乳酸菌の実用化として成果をあげており、欧米より早期に機能性食品としての効果を担保する特定保険用食品の制度も世界に先駆けて整備されたことはよく知られている。これは日本の大きな特徴である。一方、我国は発酵醸造食品の優れた伝統があり、特に農芸化学領域としての微生物の分離培養、発酵代謝、タンパク質科学、糖質科学は強みがある（要素還元的＜＞複雑系、dry研究＜＞wet研究）。そこでここ20年ほどの間に、それらの分野の研究者が独自の興味に基づいて大学や国研で乳酸菌研究を進めてきた。ゲノム解読を含めた機能ゲノム学的研究は4-5年の遅れを取っているが、近年、公開されている情報をもとに我国が得意とする複雑系、wet研究を適用することで見るべき成果も出てきている。さらに近年腸管免疫系への腸内細菌の作用について特に我国で急速に解明が進展していると認識している。</p> <p>以上のように、我国においては、これまで国策による組織的な枠組みがなく、比較的少数の研究者がバラバラな状況で研究を進めているために、現状では欧米に比肩すべき状況ではない。しかし個々の研究者の水準は高いため、特別な投資が無い割には成果が上がっているとも言えるのではないか。さらに、歴史的な経緯からプロバイオティクスやビフィズス菌に対する国民の認知は欧米に対して比較にならないほど高く、適切な領域に的を絞って投資すれば、国民の理解が得られることは間違いない、我国独自の成果が上げられると考えている。以上の背景をもとに、「ゲノム情報の活用による日本独自の研究の展開をはかるべき」と考えている。具体的な研究テーマは今後議論されるべきであるが、差し当りかなり絞り込んで考えれば「ビフィズス菌ゲノム情報の活用によるプロバイオティクス機能研究」は我国が威信をかけて取組むべき領域であろう。私たちの最近の研究でも、ビフィズス菌は適当なプレバイオティクスを用いれば全菌叢の 40%近くまで増やせることが明らかになっているので、この菌群の解明は実用上重要である。また、日本が得意とする wet 系の研究として乳酸菌やビフィズス菌に限らず広く「腸管発酵を理解するための腸内細菌の代謝機能研究」も、宿主の反応や健康へ及ぼす影響を理解する微生物側からの基盤として重要である。</p>
--	--

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

<p>研究領域への投資意義</p> <p>下記項目を参考に記載下さい</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患予防・機能性食品開発等への貢献 ・ 我が国が行う必然性 ・ 既存研究との関連、区別 ・ 国外の情勢 	<p>国内の優れた研究者の統合による目的指向の研究テーマ設定が可能になり、研究効率の向上、成果の早期社会還元による国民の生活の質の向上、予防医療の観点から医療費削減に多大な貢献がある。国外に情勢については前項で詳細に述べた通りである。前述の通り、我が国の腸内細菌研究の経緯、機能性食品の創出の実績から、本領域の研究を我が国が行う必然性がある。かつて日本が開発したアミノ酸発酵が欧州で盛んに研究され、日本がお株を奪われたような事態は、この分野ではどうしても避けたい。</p>
<p>本領域の研究推進方法</p> <p>個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して</p>	<p>乳酸菌や腸内細菌研究では、ゲノム解析、メタゲノム解析等を拠点研究として中心に据え、情報を共有できるネットワークを作り、個別研究は個人研究を基本に目的に応じてグループ研究を行うのが望ましい。</p>
<p>具体的な研究課題例</p> <p>上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載</p>	<p>「ビフィズス菌ゲノム情報の活用によるプロバイオティクス機能研究」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト腸管内に生息する全てのビフィズス菌種のゲノム解読と比較ゲノム ・ビフィズス菌の遺伝学特に遺伝子操作系の開発 ・ビフィズス菌の種別の宿主適合性の解明（腸管内での栄養源利用性、ビフィズス因子、腸管接着、宿主免疫機能との関係） ・特定の（ビフィズス）菌種を増殖させるプレバイオティクスの開発 <p>「腸管発酵を理解するための腸内細菌の代謝機能研究」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・難培養性腸内細菌の分離培養技術の開発 ・菌叢解析技術の高度化研究（菌叢解析プラットフォームの確立） ・人工腸管モデルの開発 ・食事成分の代謝研究（食品の安全性） ・主要な腸内細菌の代謝研究（有用短鎖脂肪酸を生成しやすい菌叢） ・乳酸菌／ビフィズス菌の胆汁酸ストレス応答の解明（プロバイオティクス開発の基盤研究） ・腸内細菌による胆汁酸代謝の解明（二次胆汁酸生成機構） ・胆汁酸が腸内細菌叢へ及ぼす影響の解明（二次胆汁酸生成機構）

提案研究領域名	栄養と食品機能評価、臨床栄養学
提案の内容	<p>背景</p> <p>腸管は食物を消化し栄養素を吸収するとともに、体外と体内を区別するバリアーでもある。近年の科学の進歩により、腸管は食物摂取により異物を感知し、生体に種々シグナルを伝達して生体反応および代謝を調節していることが明らかになってきた。例えば、腸管ホルモン、神経伝達、トランスポーター、受容体、ストレス感知機構、等を介した生体調節機構である。</p> <p>腸管環境の破綻によって糖尿病をはじめとする代謝障害、潰瘍性大腸炎、アレルギー・血管炎、精神的ストレス障害および癌など多くの病的状態が惹起されることが明らかになっている。したがって、腸管環境は生体機能に強い影響を及ぼすことが考えられる。さらに、腸管環境はプロバイオティクスやプレバイオティクスに代表されるように食物の強い影響を受ける。しかし、腸管環境と生体調節機構との関係はほとんど解明されていない。</p> <p>目的</p> <p>そこで、(1) 食品、栄養をはじめとする外部ストレッサーの腸管環境におよぼす影響、(2) 腸管を介した栄養素の各臓器へのデリバリーに関与する分子および代謝調節機構、(3) 腸管を介した食品嗜好性感知機構、(4) ゲノミクス・プロテオミクス・メタボロミクス技術を駆使した腸管環境と生体反応との関係、等を解明する必要がある。</p> <p>しかし、ヒトは動物とは異なり多様であり、ヒトを用いて食品の安全性や機能を評価することは特に困難である。そこで、腸管環境や生体調節機構とともにヒトの生活・健康情報、家族歴、臨床データ、等を包含したプラットホーム（データベースの活用）構築が重要である。これにより、食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることが考えられる。</p> <p>現在の関連研究の進捗状況と将来展望</p> <p>1) 食後高血糖抑制と健康</p> <p>食後高血糖は高インスリン、インスリン抵抗性および酸化ストレスを誘導し動脈硬化の誘因となる。消化吸収を制御し食後高血糖を抑制する食品を開発した。これを長期に摂取することによってメタボリックシンドロームを予防できることを均県で明らかにした。</p>

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

	<p>2) リンと健康</p> <p>腎不全患者では高リン血症により臓器石灰化、動脈硬化、突然死がみられる。高リンは腎疾患患者だけでなく健常者の死亡率を増加させる。高リン血症を示すKlotho欠損動物やFGF23欠損動物は、加齢促進や動脈硬化促進が認められ、リン摂取制限により栄養状態は改善し、寿命は延長した。このように高リンは生体にとって危険であり、リン制御は重要である。生体でのリン代謝は、腸管での吸収、骨への移行および遊離、腎臓での排泄および再吸収により行われている。リン吸収に関与するナトリウム依存性トランスポーター分子の発現分布、発現調節機構、とくに関連分子を含めたトランスポートゾームの概念を打ち立てて解析および解明を行っている。</p> <p>3) 腸管吸収と栄養素の各臓器へのデリバリー</p> <p>ペプチド吸収分子として腸管PepT1を同定した。コラーゲンペプチドは骨に特異的に取り込まれることから、骨芽細胞にもPepT1をはじめとするペプチド吸収分子が発現していることを解明した。</p> <p>4) まとめ</p> <p>以上のように、腸管環境は生体機構に重要な影響を及ぼすことから、これに焦点をあてた臨床的および分子的解析はますます重要と考えられる。</p>
研究領域への投資意義 下記項目を参考に記載下さい <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患予防・機能性食品開発等への貢献 ・ 我が国が行う必然性 ・ 既存研究との関連、区別 ・ 国外の情勢 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 栄養素の各臓器へのデリバリーに関与する分子および代謝に影響をおよぼす食品・栄養素は疾患予防に有用な機能性食品として開発可能である。とくに、腸管環境を良好に保つことは予防につながると考えられる。しかし、ヒトでの評価は困難で、ヒトの多様性や人権を考慮して推進することが必要である。 ・ 機能性食品の概念は日本オリジナルの発信であり、トクホは世界的に見てもユニークで高く評価されている。本分野で世界をリードするためにも重要である。 ・ 従来の研究基盤が同様の研究者が集合した研究ではなく、異質の科学が連携した横断的研究が求められる。 ・ 欧米だけでなくアジア諸国でも「食と健康」に関して精力的な研究がすすめられている。「食と健康」に関しては地中海食の科学的評価がある。一方、最長寿国日本の基盤である日本食に関する科学的評価はほとんど行われていない。さらに、オランダを中心とした強力な食機能評価機構に対応することが求められる。

本領域の研究推進方法 個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して	背景が異なる研究者がグループあるいはネットワークを形成することにより、多様な考え方や技術を集約してナンバーワンとなる画期的成果を得ることが可能になる。そのためには開始時に綿密な打合せによる責任体制と役割分担が必要である。
具体的な研究課題例 上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載	<ul style="list-style-type: none"> ・生体での腸管環境と食品機能評価の相関に関する統合的研究 ・腸管環境と栄養素デリバリーの相関に関する統合的研究 ・腸管環境と生体調節の相関に関する統合的研究

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

提案研究領域名	食品機能性領域
提案の内容 最終的には食品の機能性・安全性評価、疾病予防、健康診断などの技術基盤の創出につながることを念頭に置いて記述ください。 現在の関連研究の進捗状況と将来展望も考慮下さい。	<p>人間社会の目標が、健康長寿社会の達成であることは疑いないものであり、その実現のためには、人間の健康に最も大きな影響を与える食と健康の科学をもっと大きく発展させる必要がある。</p> <p>本ワークショップの趣旨に添って以下のとおり提案する。</p> <p>1. 食品と生体のクロストークを網羅的に解析するためのニュートリゲノミクスの統一的実施</p> <p>ニユートリゲノミクス研究によって得られたデータは、普遍的な事実として多くの研究者が活用できるものであることから、日本全体を一つのグループとして重複をさけ計画的に実施し、利用しやすいデータベースの作成と情報提供サービスシステムの構築が重要である。</p> <p>2. 食品と生体のクロストークに関与するメディエーターの網羅的解析</p> <p>食品の機能性の本質の解明に向け、食品と生体とのクロストークを正確に把握するため、トークの単語となるトリガーあるいはメディエーターの変遷とそれに係わる要因の解析を行い、食品摂取から排泄に至るまでのクロスマディエーターに関する網羅的解説を行う。</p> <p>(そのためには、①機能性成分等の腸管における代謝機構と代謝物の解説、②機能性成分及びその代謝物の腸管吸収機構の解説、③機能性成分及びその代謝物の血液における存在形態の解説、④機能性成分及びその代謝物の肝臓等の臓器における二次的代謝機構とその代謝物の解説、⑤機能性成分及びその代謝物の生体組織における存在形態と分布特性の解説、⑥機能性成分及びその代謝物の尿における網羅的解説が必要である。)</p> <p>3. 食品と生体とのクロスマディエーターの簡便な計測手法の開発と利用</p> <p>生体に取り込まれたクロスマディエーターを簡便にリアルタイム計測することによる食生活の適正化に向けた修正、並びにその他生体成分（尿酸、コレステロール等）のリアルタイム簡便計測技術を一体化させることによる健康評価技術を開発して、その技術の実社会における適合性を地域単位で評価する。</p> <p>（食品摂取により出現する生体成分（クロスマディエーター）の非破壊分光計測（例えば皮膚のカロテノイドをブルーレーザーで計測、血中の糖度をIRでリアルタイム計測）する方法などが現在検討中。）</p>

研究領域への投資意義 下記項目を参考に記載下さい	高齢化は、発展する社会においては必然であり、健康寿命の延伸による医療費の削減、ならびに介護の軽減による充実した生涯の実現のためには、食と健康のための技術開発と教育は避けて通れない課題である。 <ul style="list-style-type: none">・ 疾患予防・機能性食品開発等への貢献・ 我が国が行う必然性・ 既存研究との関連、区別・ 国外の情勢
本領域の研究推進方法 個人研究、グループ研究、拠点あるいはネットワーク形成研究に関して	地域の食材と地域の健康を結びつけた機能性研究を通じた地域システムの構築も必要であるが、それらの情報を地域に閉じこめることなく一的に提供するため、日本全体を通じたネットワーク研究として実施する必要がある。
具体的な研究課題例 上記領域にて想定される個別の研究課題例を複数記載	1. 食品と生体のクロストークを網羅的に解析するためのニュートリゲノミクスの統一的実施 2. 食品と生体のクロストークに関するメディエーターの網羅的解析 3. 食品と生体とのクロスマディエーターの簡便な計測手法の開発と利用

1.
はじめに2.
セッション報告3.
まとめ付録1
研究課題の提案付録2
講演資料

1.
はじめに

2.
セッション報告

3.
まとめ

付録1
研究課題の提案

付録2
講演資料

付録2

講演資料

日本の「食品関連研究」

産業的にも健康との関連でも極めて重要
・(発酵)食品製造　・食品微生物の解明と応用
・健康との関連　・食品の機能性、腸内フローラなど

<日本の食品関連研究>

- ・伝統的発酵食品（日本酒、味噌、醤油、納豆、漬物）
- ・発酵に関する高密度な技術蓄積（各種食品、アミノ酸、核酸）
- ・西欧式発酵食品製造でも高い技術と品質
- ・腸内フローラの基礎的研究
- ・食品の「高次機能性」に関する研究

1991年 厚生省が「特定保健用食品制度」を発足

1990年頃～世界が「特保(FOSH-U)」制度に注目
欧洲では、食品の機能性研究を本格的に展開

EU の乳酸菌・食品機能性研究

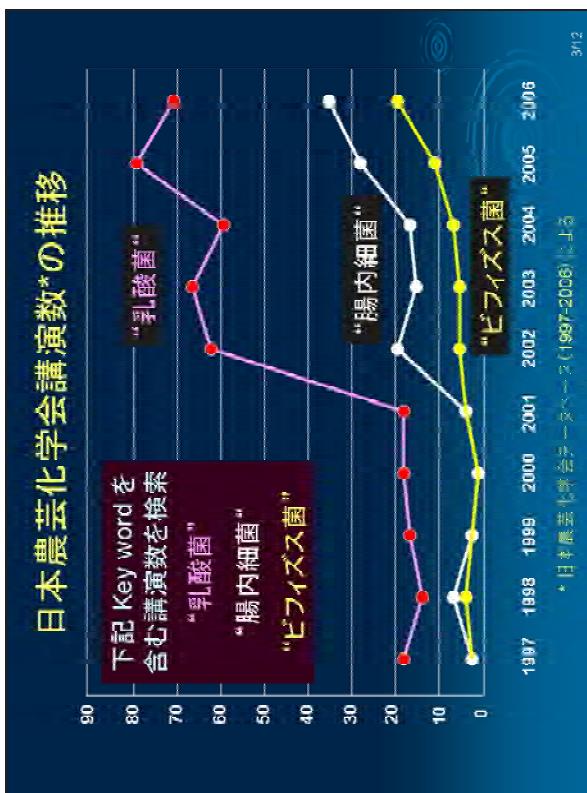
<世界トップである背景>

- ▶ 酪農、乳業などの食品産業が各国の重要産業
- ▶ EUが乳酸菌等の応用を経済的に高く評価
- ▶ EUの「農業として位置づけている」
- ▶ EU各国の参加で、「共同研究体制」を推進
(科学的な研究戦略、20年以上の歴史)

2007年10月1日 機構ワーキング「クロスマディエーターの開発」

乳酸菌研究の動向について
—特に、EU乳酸菌研究との対比で—

明治乳業(株)食機能科学研究所
佐々木 勝



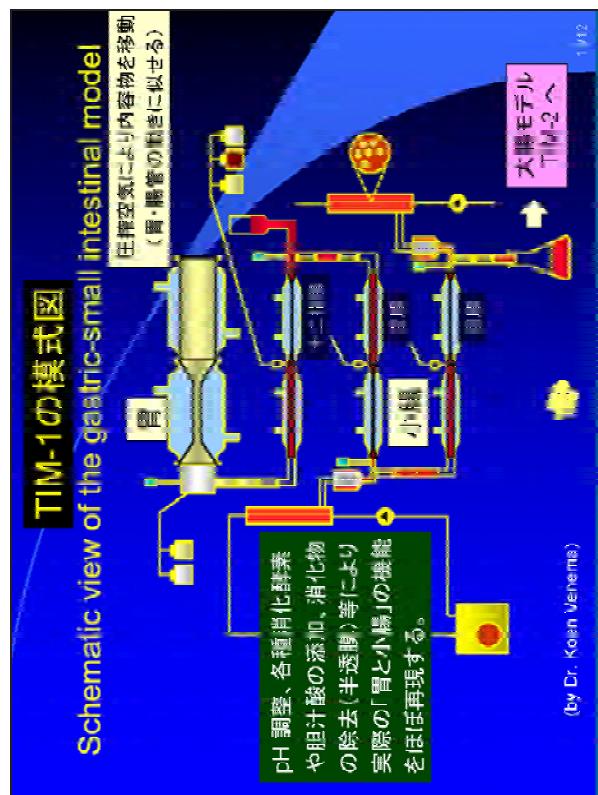
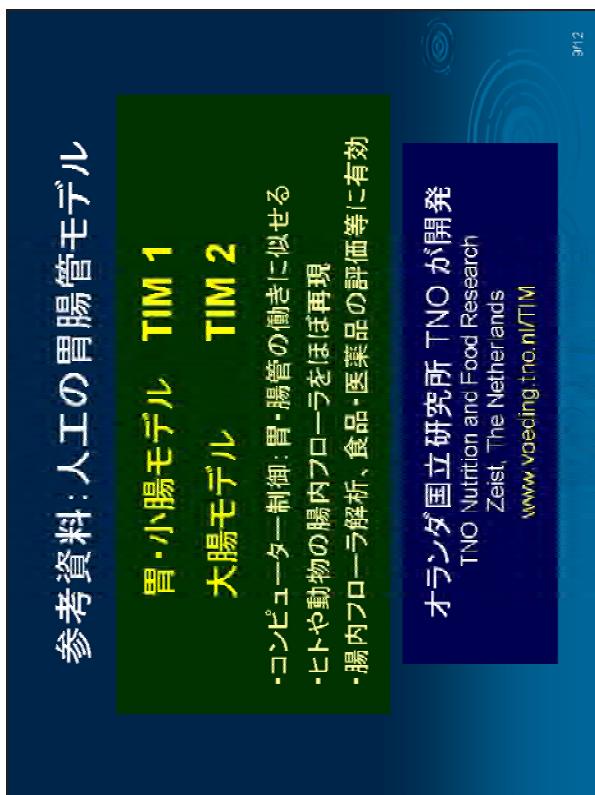
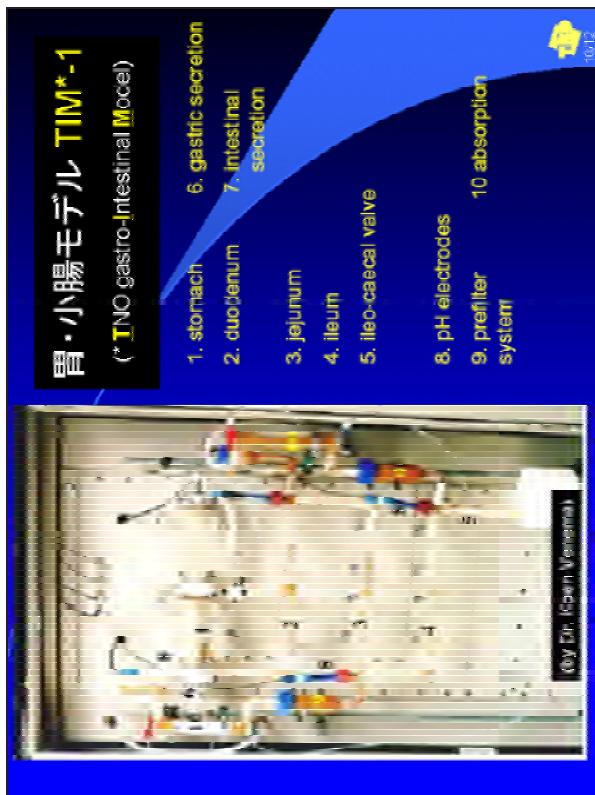
乳酸菌・食品の機能性に関する 欧州連合(EU)の主な「統合研究」例	
1) 乳酸菌プロジェクト(1980年代~)	・応用に向け、基礎から開発まで一連の総合研究 ・各国の多くの大学、国立研究所、企業の連携
2) PROEUHEALTH (2000 - 2005)	・プロバイオティクス、腸内フローラ、食品、健康に関する総合研究 ・16ヶ国(64研究機関)による、8分野での共同
3) Nutra Cells Project (2001 -)	・EU 6カ国以外に、カナダ・アルゼンチンの研究所・企業を含む ・乳酸菌で、低カロリー甘味料・粘性多糖・ビタミン等の生産を目指す
4) NuGO (The European Nutrigenomics Organisation) (2004 - 2009)	・Nutrigenomics 研究の向上、栄養学への応用 ・10ヶ国(23研究機関)による共同研究

欧洲の乳酸菌研究進展を象徴する国際シンポジウム Symposium on Lactic Acid Bacteria		
開催年	参加者	中心テーマコメント (W.M. de Vos)
LAB1	1983	200 Streptococcus & Transformation
LAB2	1987	300 Lactococcus & Expression
LAB3	1990	350 Lactobacillus
LAB4	1993	450 Probiotic LAB
LAB5	1996	550 Engineering & Vaccines
LAB6	1999	600 Lactococcus lactis genome
LAB7	2002	650 Lactobacillus plantarum genome
LAB8	2005	700 'Omics'

LAB Symposium のサブタイトル
LAB2 - 8 "Genetics, Metabolism and Applications"
LAB9 (2008) "Health, Evolution and Systems Biology"

今後の食品関連研究推進に関する 国際シンポジウム	
1) 「食品と健康に関する総合科学」確立が重要 ・食品の高次機能、腸内フローラ、プロバイオティクス効果などの 解明と、総合的な理解 → まいしく健痾維持に適する食品	5/12
2) 今後の研究は(メタ)ゲノム情報活用が左右する ・ゲノム情報・ポストゲノム手法の普及 → 食品研究の高悪化	5/12
3) 「国家的統合研究プロジェクト」が不可欠 ・国民の健康増進に向け、産・官・学挙げての共同研究体制実現を 図る	5/12

EU の乳酸菌・食品機能性研究の今後？	
➡ 乳酸菌やプロバイオティクスの応用研究を重視	
➡ 未解明な「腸内フローラ」の本格的解明も開始 (主要な研究課題でも推進する姿勢、メタゲノム解析)	
➡ 各種の研究開発にゲノム情報を広く活用	
➡ EU 各国之力を結集し、さらに「統合研究」を推進	
今後長期間 EU が独走すると、	
◆ 各種発酵・醸造食品の輸出(高い世界シェア?)	
◆ 様々独占?	◆ 食品「機能性」の世界基準決定?
日本の研究は現在大きく遅れを取っている？(危機的状況！)	
今後、さらにつぶやかれてよいのか？	



本日の内容

1. 腸内フローラの基礎研究(最近の進歩)
 - ・ 腸内フローラ構成の解析
 - ・ 腸内フローラの生理的役割
2. 腸内フローラ研究の臨床応用
 - ・ 臨床検査への応用
 - ・ プロバイオティクスの利用
 - ・ 可能性と限界

動向

提言

限界

腸内フローラの基礎研究と その臨床応用

JST戦略ワークショップ

2007年10月1日

ヤクルト本社中央研究所
諸富 正己

最近の研究

Diversity of the human intestinal microbial flora

Eckburg PB, et al.

Science 308: 1635-8, 2005

--- examined 13,355 prokaryotic ribosomal RNA gene sequences from multiple colonic mucosal sites and feces of healthy subjects --.

- 多様である事(150~300種以上／person)
- 個人差がある事
- 部位によって異なる事

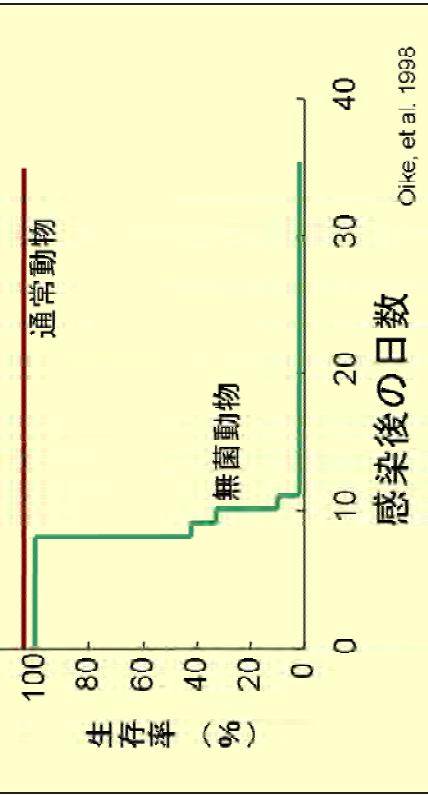
患者さんの腸内フローラ

- 特定の病原菌の有無のみが調べられているに過ぎない。
- 本来存在すべき有用菌は?

マーカー?

- ・ 編成嫌気性菌・通性嫌気性菌の比(Colonization resistance)
- ・ 有機酸量、構成比
- ・ pH

大腸菌O157 感染に対する腸内フローラの役割: 生存率への影響



腸内フローラの役割:

感染誘発と感染防御—二面性



腸内フローラの役割: 最近の研究から

防御的IgA産生の促進

常在細菌を取り込んだ腸管樹状細胞による防御的IgAの誘導

Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria.
Macpherson AJ, Uhr T.
Science 303: 1662-1665, 2004.

1. 実験

2. 対象と方法

3. 結果

4. 考察

参考文献

5. おわりに

機能発現(遺伝子発現)への影響

腸内共生菌(は腸上皮の遺伝子発現に関与する)

Molecular analysis of commensal non-microbial relationships in the intestine.
Hooper LV, et al.
Science, 291: 881-884, 2001.

腸内フローラの役割:

腸内フローラの役割: 最近の研究から

腸内共生菌による炎症の抑制

腸内共生菌はなぜ腸粘膜の炎症を引き起こさないのか?

Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I_KB- α ubiquitination.
Neish AS, et al.
Science, 289: 1560-1563, 2000.

腸内フローラの役割: 最近の研究から

腸管細胞の恒常性維持

腸内共生菌はTLRに認識され上皮細胞の恒常性維持と障害からの防御に働いている

Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis.
Rakoff-Nahoum S, et al.
Cell, 118: 229-241, 2004.

Science 305 1634-2004

Cell 118 229-241 2004

Lancet. 2007 May 12;369(9573):1614-20.

Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials

(See: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20070512 PMC20070512](#))

Summary

背景 前回の報告では、母乳を飲む前回生児は、母乳を飲まない前回生児よりも、死因率が低くなることが示された。しかし、母乳を飲む前回生児でも、死因率が低くなる要因として、母乳中の益生菌が関与する可能性がある。

目的 前回生児の死因率を低減するための益生菌の効果を検討する。

方法 前回生児の死因率を低減するための益生菌の効果を検討する。

結果 12件のランダム化比較試験が検索された。これらのうち、死因率を低減する効果が確認されたのは、10件である。死因率を低減する効果が確認されたのは、10件である。

結論 前回生児の死因率を低減するための益生菌の効果が確認された。

著者声明 前回生児の死因率を低減するための益生菌の効果が確認された。

翻訳者声明 前回生児の死因率を低減するための益生菌の効果が確認された。

腸内フローラと健康の関わり合い

良い働きをする菌
(有用菌)

悪い働きをする菌
(有害菌)

健康維持、老化防止

- 有益菌の増殖をおさえる
- 消化、吸収をたすける
- 免疫力(体の抵抗力)をつくる

健康をむしばみ
病気の原因となる

- 腸内腐敗をおこす
- 発がん物質をつくる
- 毒素をつくる

プロバイオティクス、その可能性と限界

◆ 腸内フローラ：長い進化の過程を経て、微生物と宿主の共生関係（生態系）が構築されてきた。

◆ 病態では腸内フローラのバランスが乱れており、また、腸内フローラの乱れが病態を引き起こす事がある。

◆ プロバイオティクス、プレバイオティクス、あるいはシンバイオティクスは、生態系の回復の手助けとなる。

抗ガン剤：肉を切らせて骨を断つ
プロバイオティクス：自然の手助けに

Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial

Kisitani Yutaka, Tanaka Ryutaro, Nakatsu Yuki, Hidemitsu Takayama,
Meiji Seika Pharma

Abstract
Aims: To investigate the colonization with *Bifidobacterium breve* of the bowels of very low birthweight (VLBW) infants.
Methods: The adverse effects of *B. breve* were examined in 66 VLBW infants (preliminary study). A prospective randomised clinical study of 91 VLBW infants

Archives of Disease in Childhood 1997;76:F101-F107
大阪府立母子保健総合医療センター
北島博之先生、他

CLINICAL FEATURES OF PRETERM INFANTS (esp. in V&ELBW and MICRONATE)

Higher Morbidity and Mortality Rates
due to Immaturity of Structure and
Function

高い罹病率、致死率は
臓器と機能の未熟性が主因

PRETERM INFANTS (esp. V&ELBW, Micronate)

Higher Morbidity:
高い罹病率

- Ex) Infection / sepsis 感染症(敗血症)
Necrotizing Enterocolitis (NEC) 墓死性腸炎
Ventricular hemorrhage 脳室内出血
Periventricular leukomalacia 脳室周囲軟化症
Chronic lung disease 慢性肺疾患

CLINICAL FEATURES OF PRETERM INFANTS

Infection and Septicemia – due to Bacterial Translocation

Likely to result from direct translocation by the
intestinal bacteria over the intestinal barrier.

Enterobacteria, staphylococci and enterococci are able to
translocate but most anaerobic bacteria have no capacity
to do.

*Translocation is promoted by high population levels in the gut,
 $>10^8$ bacteria/g of feces.

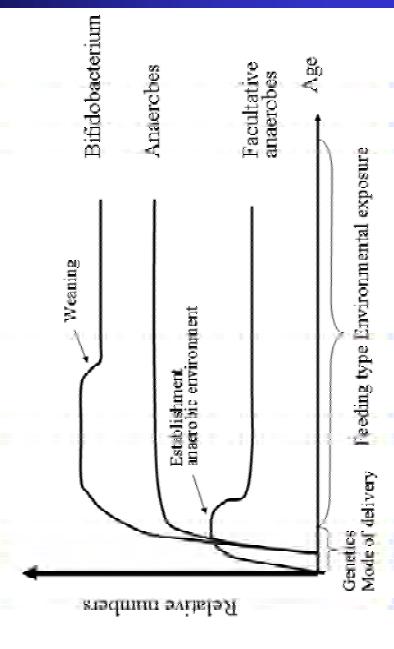
新生児の腸管内細菌叢 意義



FACTORS INFLUENCING THE ESTABLISHMENT OF THE INTESTINAL FLORA IN NEWBORNS

1. Delivery mode
2. Drugs
3. Dietary changes
4. Stress

THE STEPWISE COMPOSITIONAL DEVELOPMENT OF THE INTESTINAL MICROBIOTA



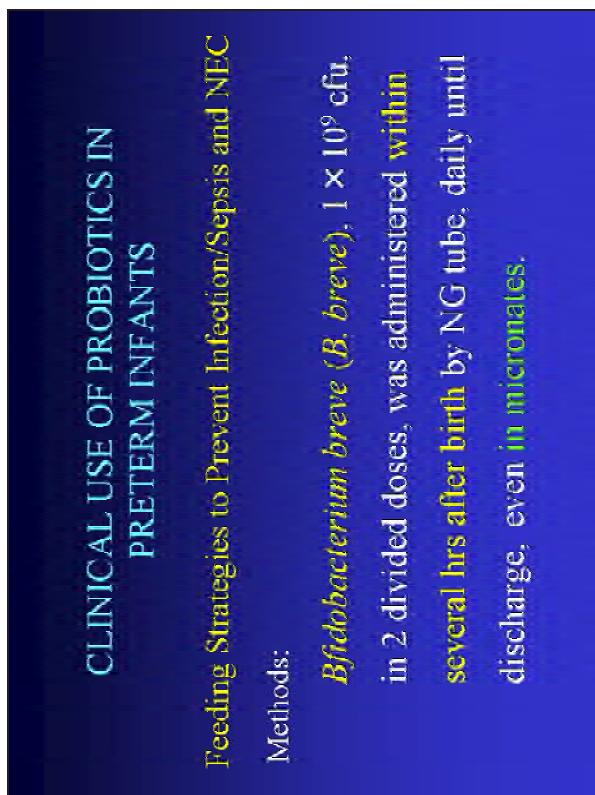
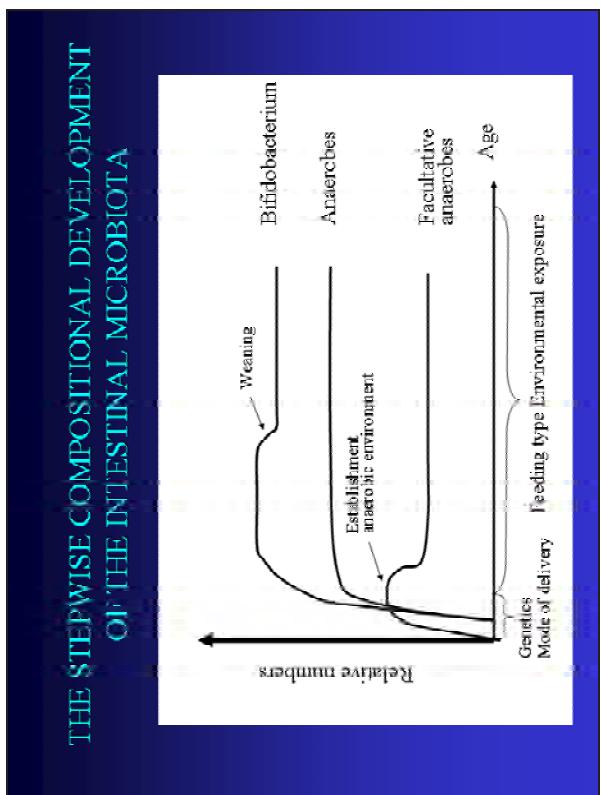
THE IMPORTANT ROLE OF COMMENSAL BACTERIA

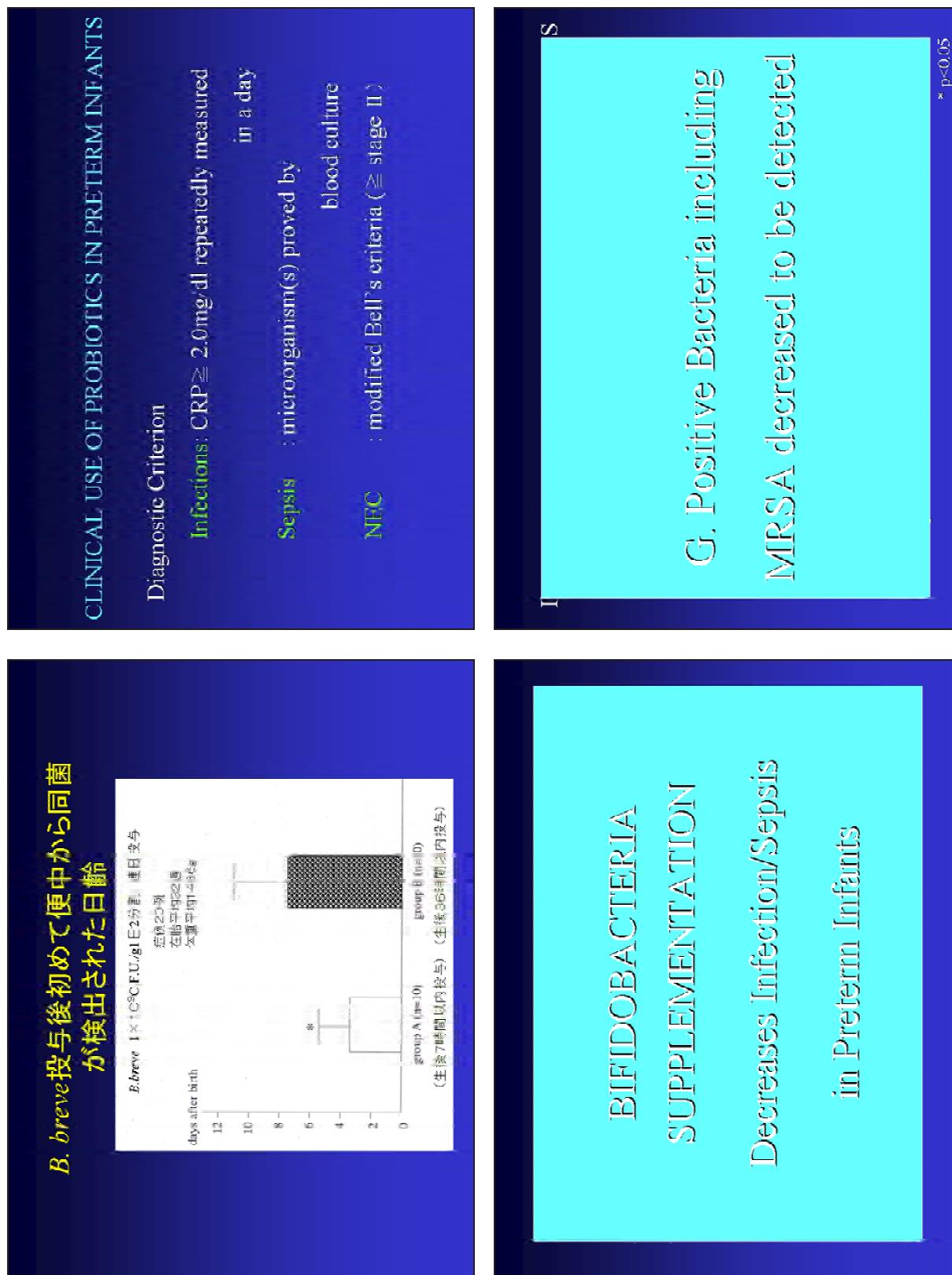
Affects maturation and optional function of host defense/immune systems in the developing GI tract of newborns and infants

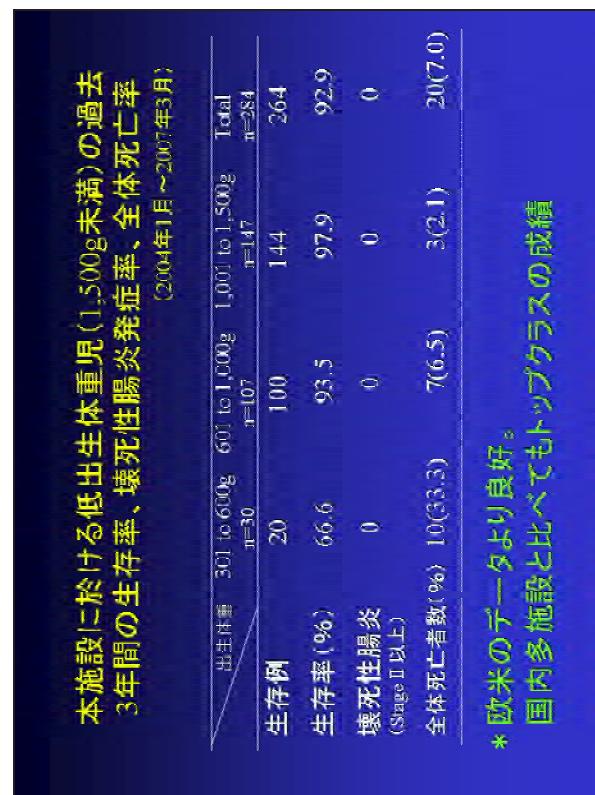
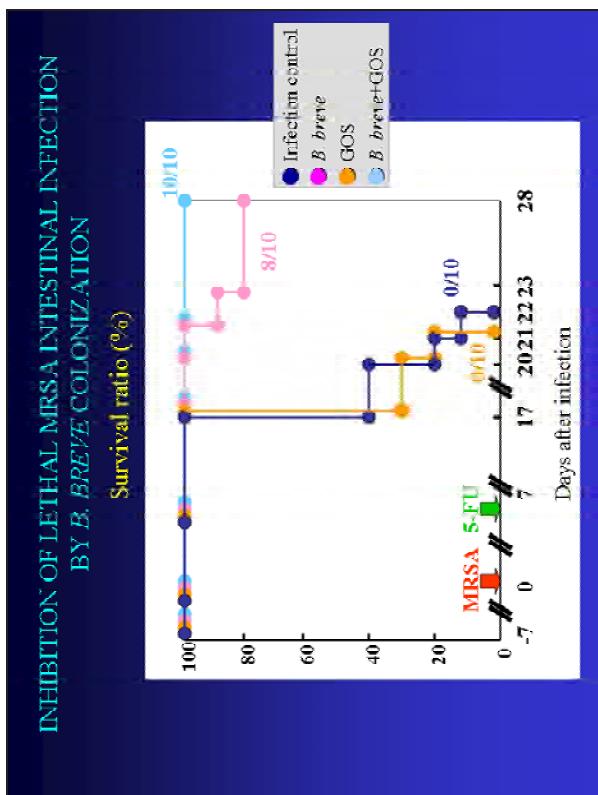
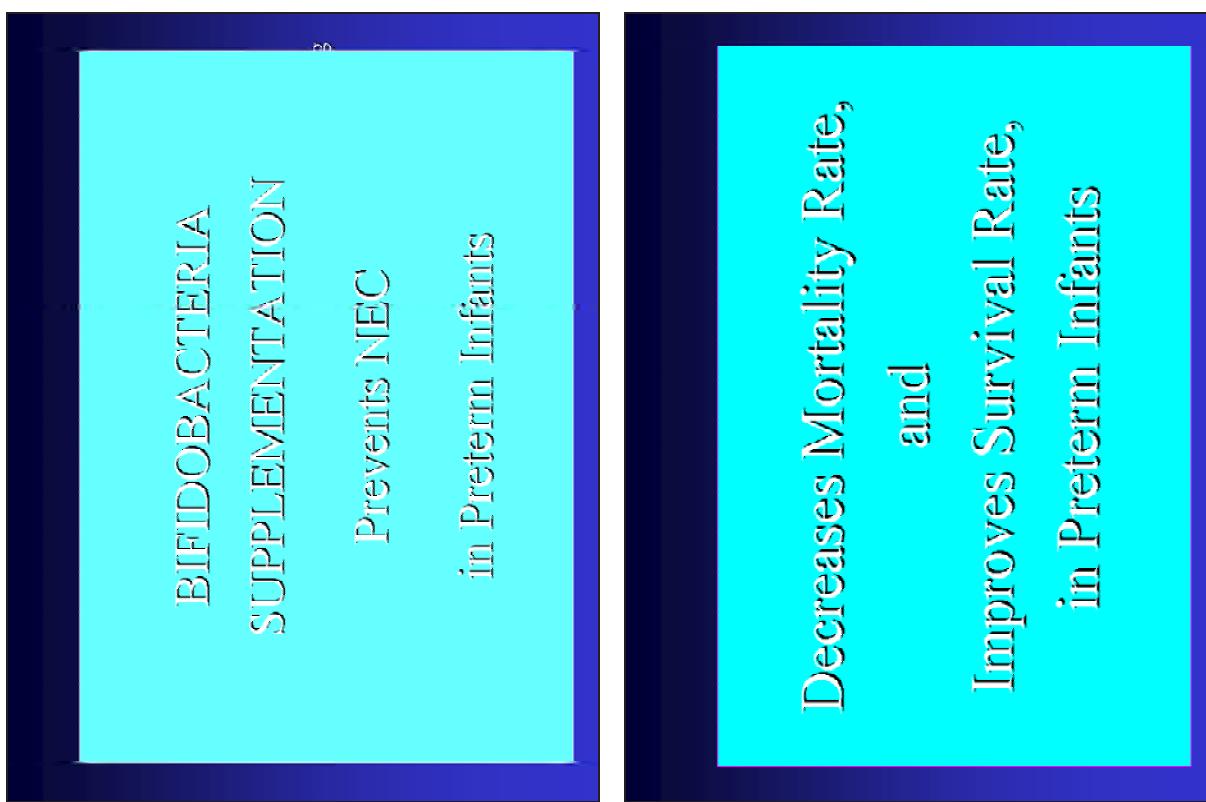
CLINICAL USE OF PROBIOTICS IN PRETERM INFANTS

Feeding Strategies to Prevent Infection/Sepsis and NEC
Methods:

Bifidobacterium breve (*B. breve*), 1×10^9 cfu, in 2 divided doses, was administered within several hrs after birth by NG tube, daily until discharge, even in micromes.







DISCUSSION

Earlier administration of *B. breve*



Earlier detection of *bifidobacteria*
in the stool of low birth weight infants
Establishment of normal intestinal flora



Prevention of infections and NEC

PRETERM INFANTS

1. More Immature IEC,
More Susceptible to Bacterial Infection
2. More Immature IEC,
More Exaggerated Inflammatory Responses

Pediat Res 2003;54:212-218

PRETERM INFANTS (esp. V&ELBW, Micronate)
Pathogenesis of Higher Morbidity 高い罹病率の原因
Immaturity of Function and Mucosal Defence in the Gut, and Immune Function
腸管の機能、粘膜防衛能の未熟性、全身の免疫機能の未熟性

Various stress factors (hypoxia/ischaemia, feeding, intestinal bacteria)
種々のストレス
Susceptibility to flagellin ↓
Flagellinに対する感受異性 ↓ TL-R 1
↓ Exaggerated inflammatory responses過剰な炎症反応

Progressive damage of the epithelial barrier 腸上皮防衛機構の損傷
Bacterial translocation 細菌の体外侵入
Infection/Sepsis 感染／敗血症

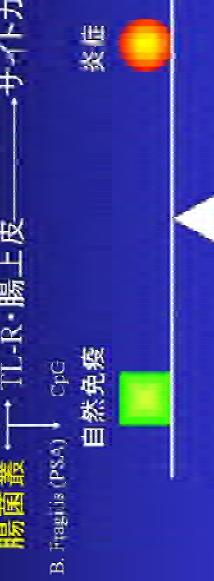
Cytokines TNF- α , IL-8, etc.)
NEC, CLD, IVH/PVL 増殖性腸炎、慢性肺疾患、脳損傷

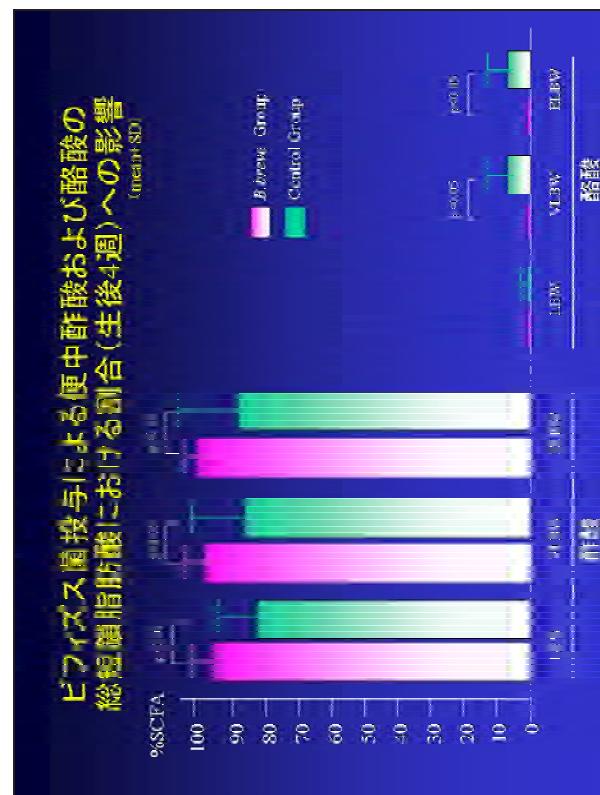
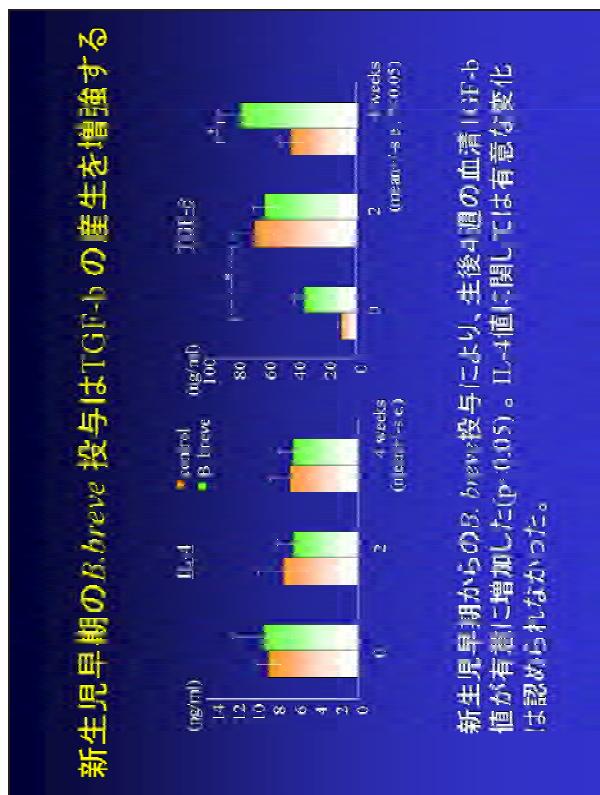
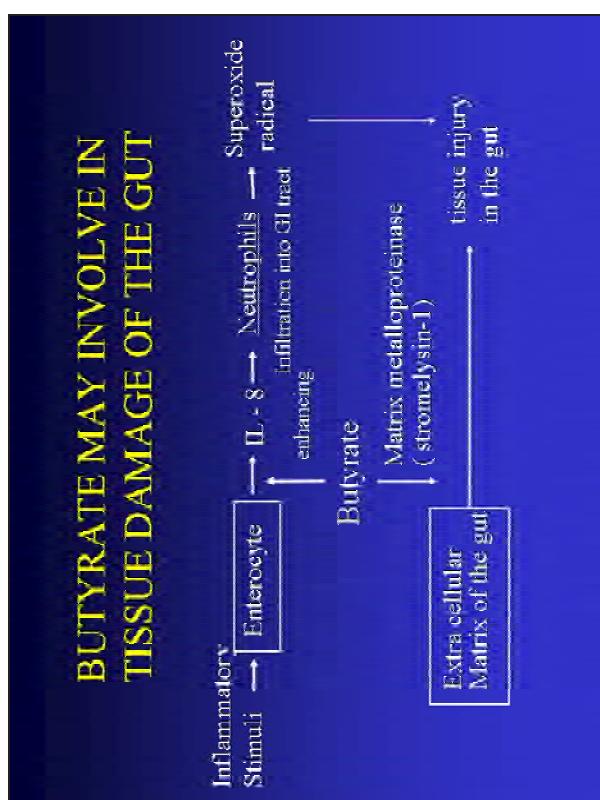
腸菌叢と宿主の免疫系は緊密な関係にある

Cell 2005;122:107-118

COMMENSAL GUT BACTERIA and HOST IMMUNE SYSTEM

Bacteria → Maturation of the Immune system



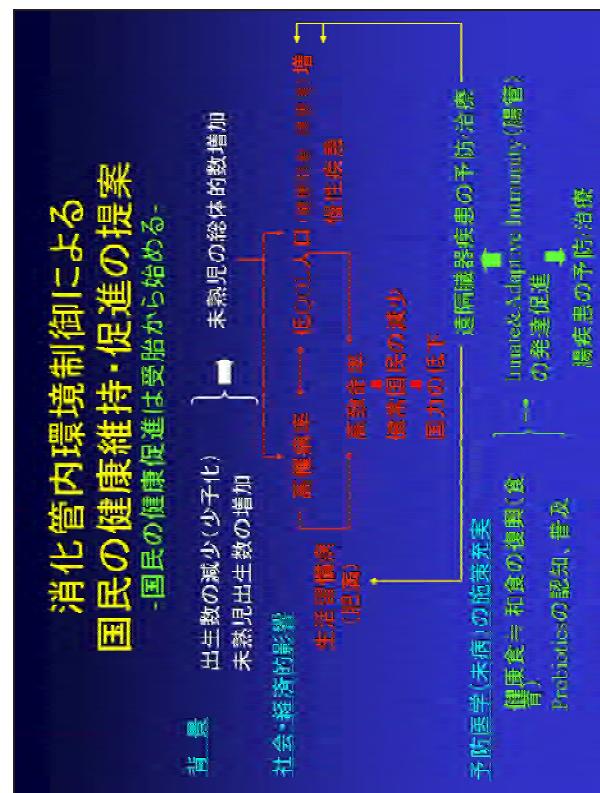


CONCLUSION

B. breve supplementation to ELBW and VLBW infants is a very effective for reduction of sepsis, infection deaths and NEC.



腸管に於ける腸菌叢(常在、Probiotics)と
生体機能との相互作用



国民の健康維持・促進の提案 -消化管内環境制御による- -国民の健康促進は受胎から始める-

未熟児の総体的数増加

影響：高齡率——低QOL人口健康指標增
慢生活習慣病
慢性病
失能老人

■ 働く国民の減少
■ 直力の低下

医学(未病)の施術充実
健康食 = 食の復興(食育)
Probioticsの認知、普及、
発達促進
腸疾患の予防・治療

＜ヒトメタゲノム解析の国内及び国際動向＞

2003年より、東部：伊藤（東大薬）、大野（理研先波セ）で腸内細菌叢のゲノム研究勉強会を始める。
2005年4月、財部、又井（者特定領域「ノリム、て腸内細菌叢のメタゲノム解析」を開拓を開始（学グラン）による
HOT）の日本支設立。

2005年5月：HOT2005で日本で腸内細菌叢メタゲノム解析について発表。

2005年10月：（ノリムにて）ヒトメタゲノム計画について初めての国際会議（Eメール中から約70名参加）。

2006年6月：国際シーケンシングコンソーシアム（ヒトゲノム解析を推進したコンソーシアム）にて、ヒ
トメタゲノム計画が構築される。

2006年10月：様々な環境微生物のメタゲノム解析テーマとした国際会議Metagenomics 2006開催（米国カ
ルフォルニア大学サンディエゴにて、Venter Instituteが開催），

2007年4月：米国NIH主催のHuman Microbiome Project (HMP) の国際会議（約20名参加），

2007年6月：米国での概要が承認され、2007年7月より実施予定。
2007年7月：国際会議Metagenomics 2007開催（米国カリフォルニア大学サンディエゴ校にて、Venter
Institute開催）。

2007年12月（予定）：HMP国際コンソーシアム（HMC）の第1回会議（米国HMPにて）。

Human Metagenome Project —ヒトメタゲノム計画—

International Workshop

Metagenomics of Human Intestinal Microbiota

Paris - October 28-29, 2005
Novotel Paris-Vaugirard, 257 rue de Vaugirard, Paris 15^{me} (Metro Vaugirard)

日本、アメリカ、イギリス、フランス、オランダ、ベルギー、アイルランド、ドイツ、
デンマーク、スイス、カナダ、ブラジル、中国（約70名）

微生物ゲノム研究がホットになってきた

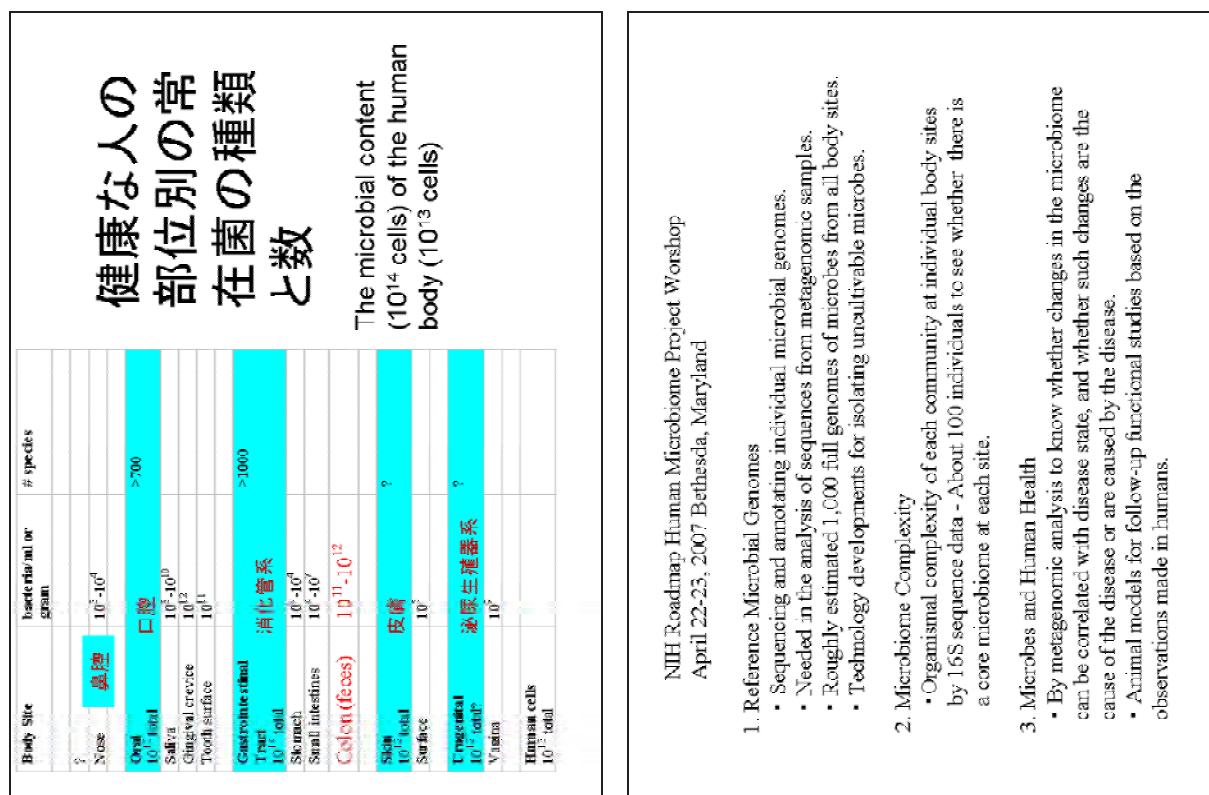
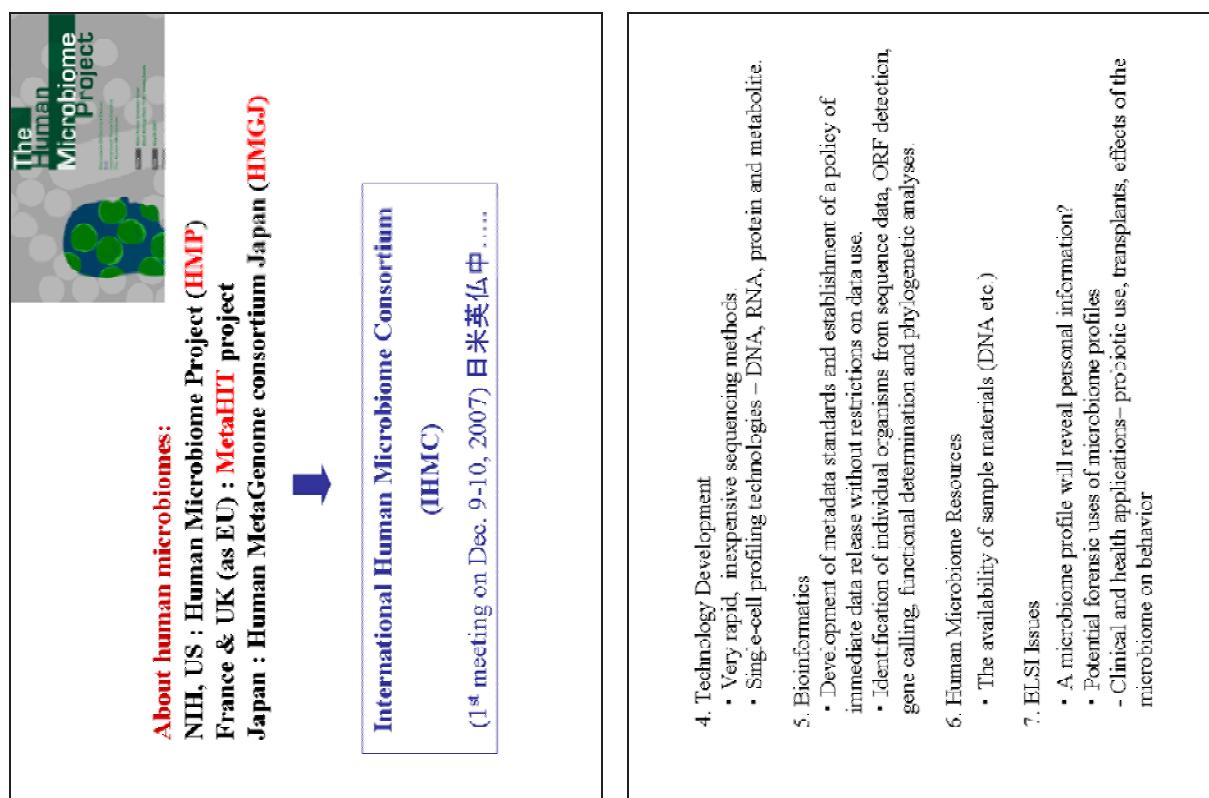
METAGENOMICS
**Massive Microbial Sequence
Project Proposed**
Science 315, 1781 (2007) March 30

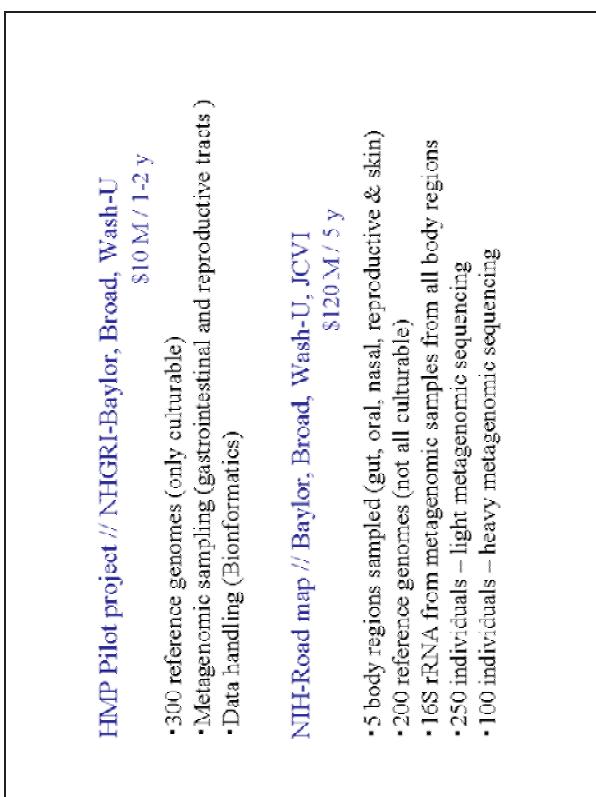
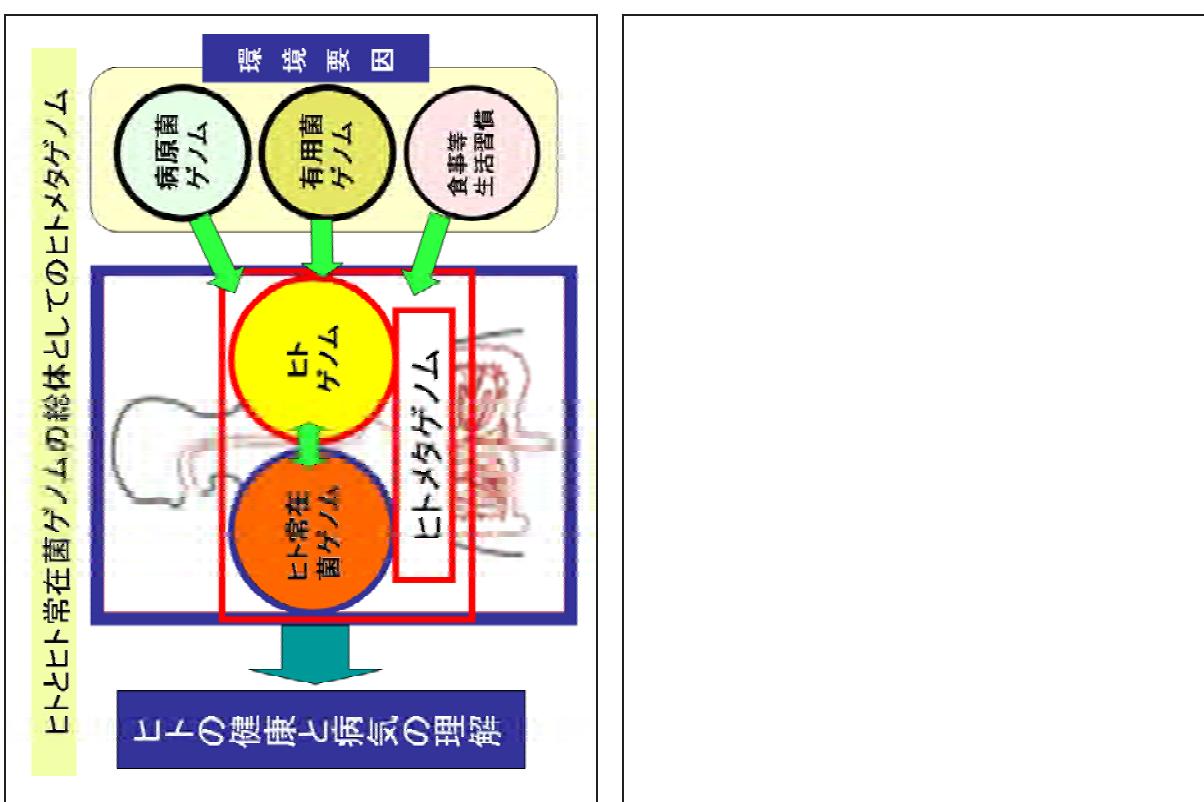
Understanding the microbiome-human, animal, and
'environmental' is as important as the human genome.

- **Reference sequencing**
ヒト腸内常在菌の個別ゲノムシーケンス：
約1,000菌種(cultured & uncultured)
※ゲノムがわかっているのは大腸菌、バクテリオイデス、ビフィズス菌等数種類だけ
(難培養菌種の培養法確立)

- **Sample sequencing**
各種(個人)腸内フローラ(生活様式、各種病態、
年齢別など)のメタゲノムシーケンス
(情報学的解析手法の開発)
(Low cost sequencingの開発)

<ヒトメタゲノム解析の国内及び国際動向>	The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Planet. Reported by National Research Council of The National Academies April, 2007
<p>2003年より、東部：伊藤（東大薬）、大野（理研先波セ）で腸内細菌叢のゲノム研究勉強会を始める。 2005年4月、財部、又井（者特定領域「ノリム、て腸内細菌叢のメタゲノム解析」を開拓を開始（学グラン）による HOT）の日本支設立。</p> <p>2005年5月：HOT2005で日本で腸内細菌叢メタゲノム解析について発表。</p> <p>2005年10月：（ノリムにて）ヒトメタゲノム計画について初めての国際会議（Eメール中から約70名参加）。</p> <p>2006年6月：国際シーケンシングコンソーシアム（ヒトゲノム解析を推進したコンソーシアム）にて、ヒ トメタゲノム計画が構築される。</p> <p>2006年10月：様々な環境微生物のメタゲノム解析テーマとした国際会議Metagenomics 2006開催（米国カ ルフォルニア大学サンディエゴにて、Venter Instituteが開催），</p> <p>2007年4月：米国NIH主催のHuman Microbiome Project (HMP) の国際会議（約20名参加），</p> <p>2007年6月：米国での概要が承認され、2007年7月より実施予定。 2007年7月：国際会議Metagenomics 2007開催（米国カリフォルニア大学サンディエゴ校にて、Venter Institute開催）。</p> <p>2007年12月（予定）：HMP国際コンソーシアム（HMC）の第1回会議（米国HMPにて）。</p>	<p>微生物ゲノム研究がホットになってきた</p> <p>METAGENOMICS Massive Microbial Sequence Project Proposed Science 315, 1781 (2007) March 30</p> <p>Understanding the microbiome-human, animal, and 'environmental' is as important as the human genome.</p> <p>The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Planet. Reported by National Research Council of The National Academies April, 2007</p>





腸内細菌叢メタゲノムの論文
Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Gill SR et al.
Science 312, 1355 (2006).

2人の大人サンプルの解析から、腸内細菌叢では宿主ヒトに欠損するアミノ酸やビタミンなどの代謝能が著しくlunchして、これらを示し、ヒトの代謝機能が宿主のヒト自身と腸内細菌叢の間の相互扶助的関係で成り立っていることを報告。
 21 human samples- 78 Mb (3730) 16S (2062 data)

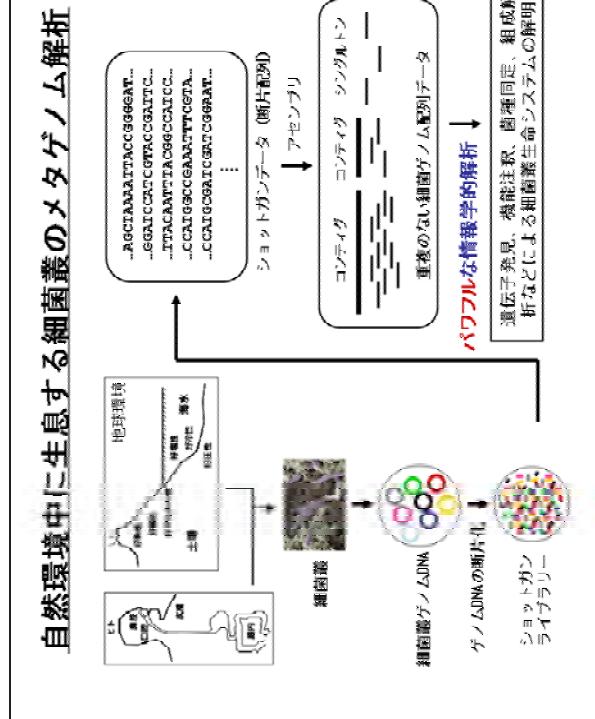
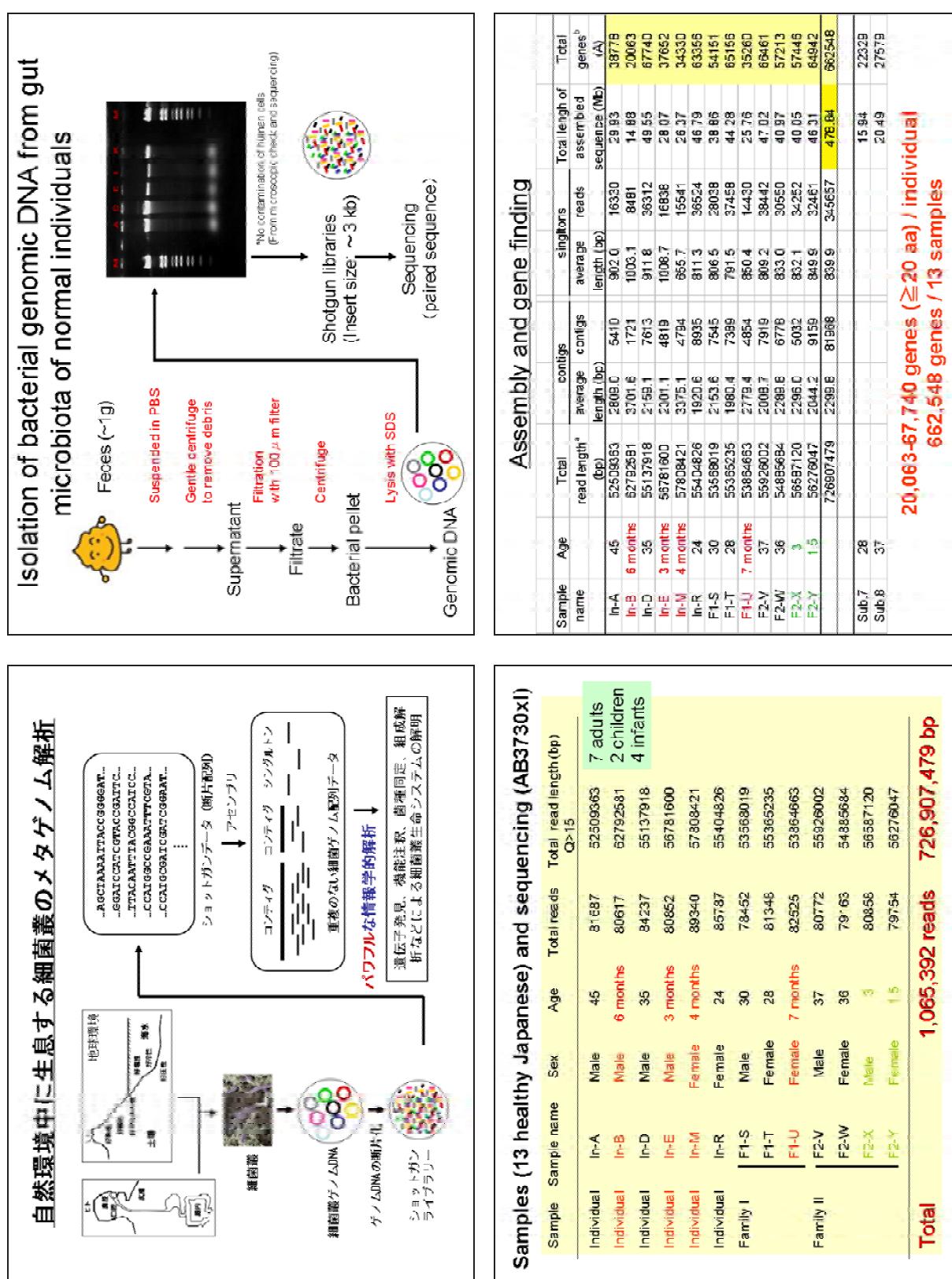
A obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Turnbaugh PJ et al. *Nature* 444, 1027 (2006).

肥満マウスのメタゲノム情報をベースにして肥満が宿主の遺伝要因だけではなく腸内細菌叢の代謝機能と関連していることを示す。
 Mouse- 40Mb (3730) + 16G Mb (454)

Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. Kurokawa K et al. *DNA Res.* in press (2007).

誰も前乳児から大人に至る幅広い年齢のサンプルから大量のメタゲノム情報を獲得し、その解析から腸内細菌叢に特異的かつ多量に存在する遺伝子群や食事と腸内細菌叢の機能・組成との関係等、より普遍的な成果を世界に先駆けて発表。

13 human samples-727 Mb (3730)
 Diversity of the human intestinal microbial flora Eslitburg PB et al. *Science* 308, 1635 (2005). 3 human samples-13,335 16S sequences - 395 phylotypes (80% uncultured)



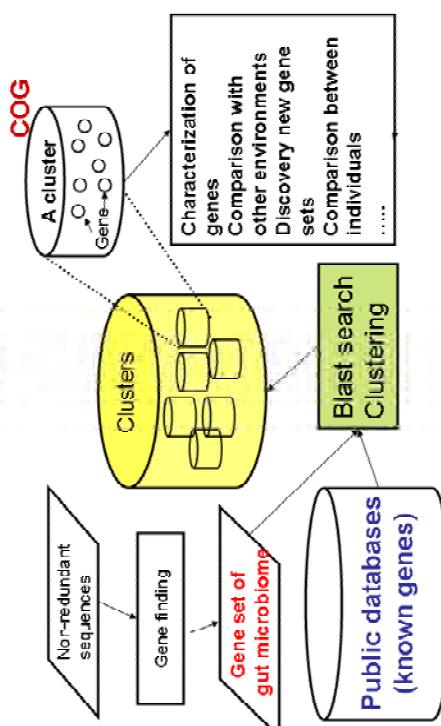
Assembly (by PCAP assembler)

Gut (adult / child): 50～60% of the total reads were assembled to form contigs.
Gut (infant): 80～90% of the total reads were assembled to form contigs.

(Soil : Less than 1% of the total reads are assembled)

Gut microbiota may compose several dominant (~ 20 species?) and many minor species.

Analysis pipeline of metagenomic data from human gut microbiome



Functional complexity of microbial communities in various environments based on COG numbers

Environments	New genes / total genes (%)	Num. of COGs
Sargasso: 817 Mb	368,015/1,406,274 genes (26)	5,184 COGs
Soil: 145 Mb	86,826/212,128 genes (41)	4,423 COGs
Whale fall: 30 Mb	13,631/46,478 genes (29)	3,140 COGs
Human gut		
13 samples : 479 Mb	162,647/562,548 genes (25)	3,268 COGs

Sea surface > Soil > Human gut ≈ Whale fall (deep sea) > Acid mine

1,617-2,921 COGs / Individual
3,268 COGs / 13 samples
162,647 new genes (25%) / total 662,548 genes

New gene families specific to human gut microbiomes

(Comparison with 243 species in public db)

Nohits in human gut microbiomes

Clustering

Clusters

Analysis of these genes
may be important to
unveil the function of human
gut microbiomes

647 new gene families
(> 5 genes in each cluster)
composed only of
genes from human gut microbiomes
(Max. 48 genes)

Multi-dimensional scaling (MDS) analysis of cumulative biscore from reciprocal pairwise BLASTP searches

Adults/children

Infants

Unweaned infants

- A drastic change during weaning
- Almost same between adults and weaned children but high variability between sexes.
- No association within families and between sexes.

Commonly enriched COGs in human gut microbiomes

General functions

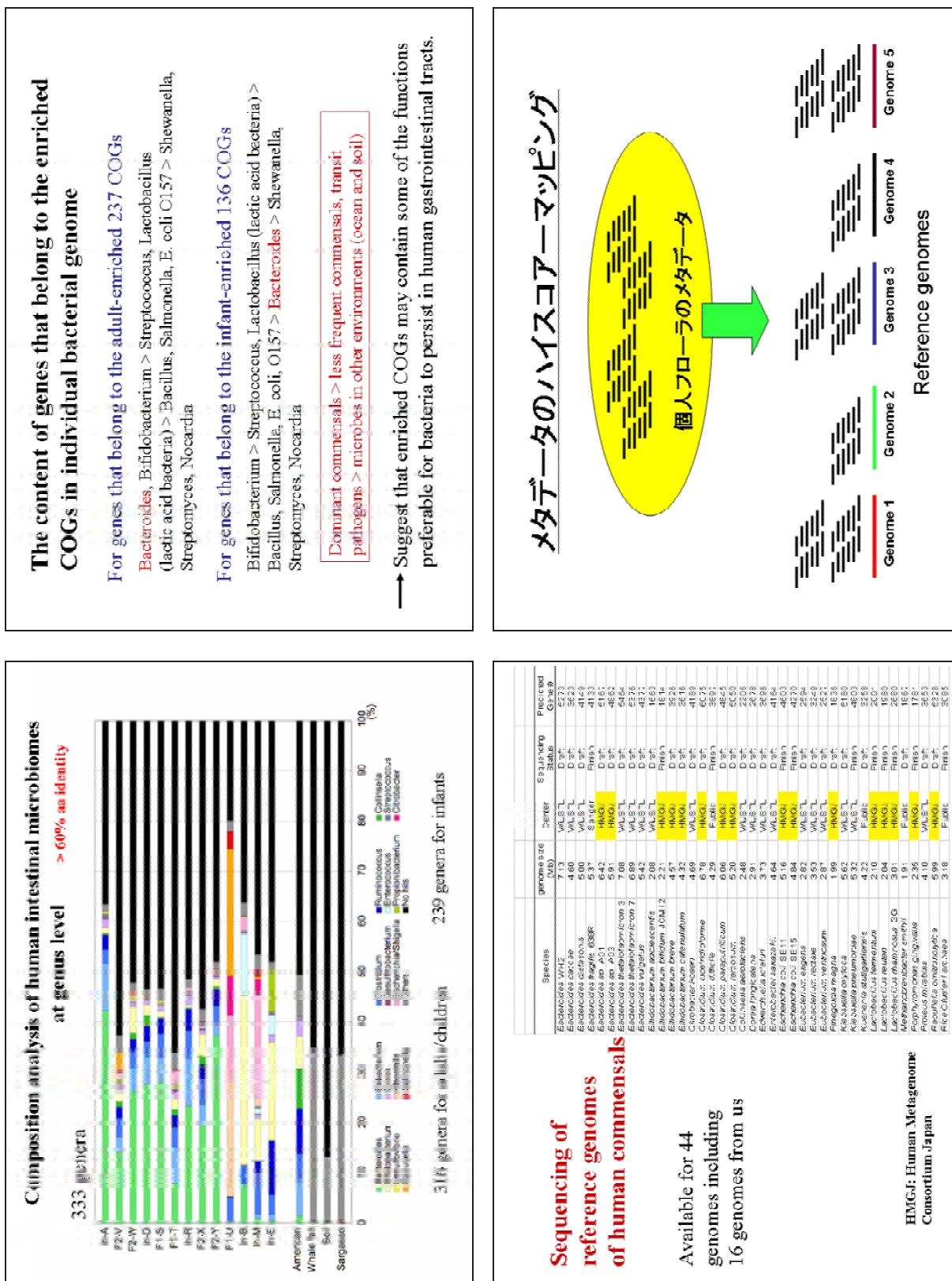
Category	Count
General	237
Defense	237
Carbohydrate metabolism	136
Repair/recombination /modification	58
Uncharacterized	315 COGs

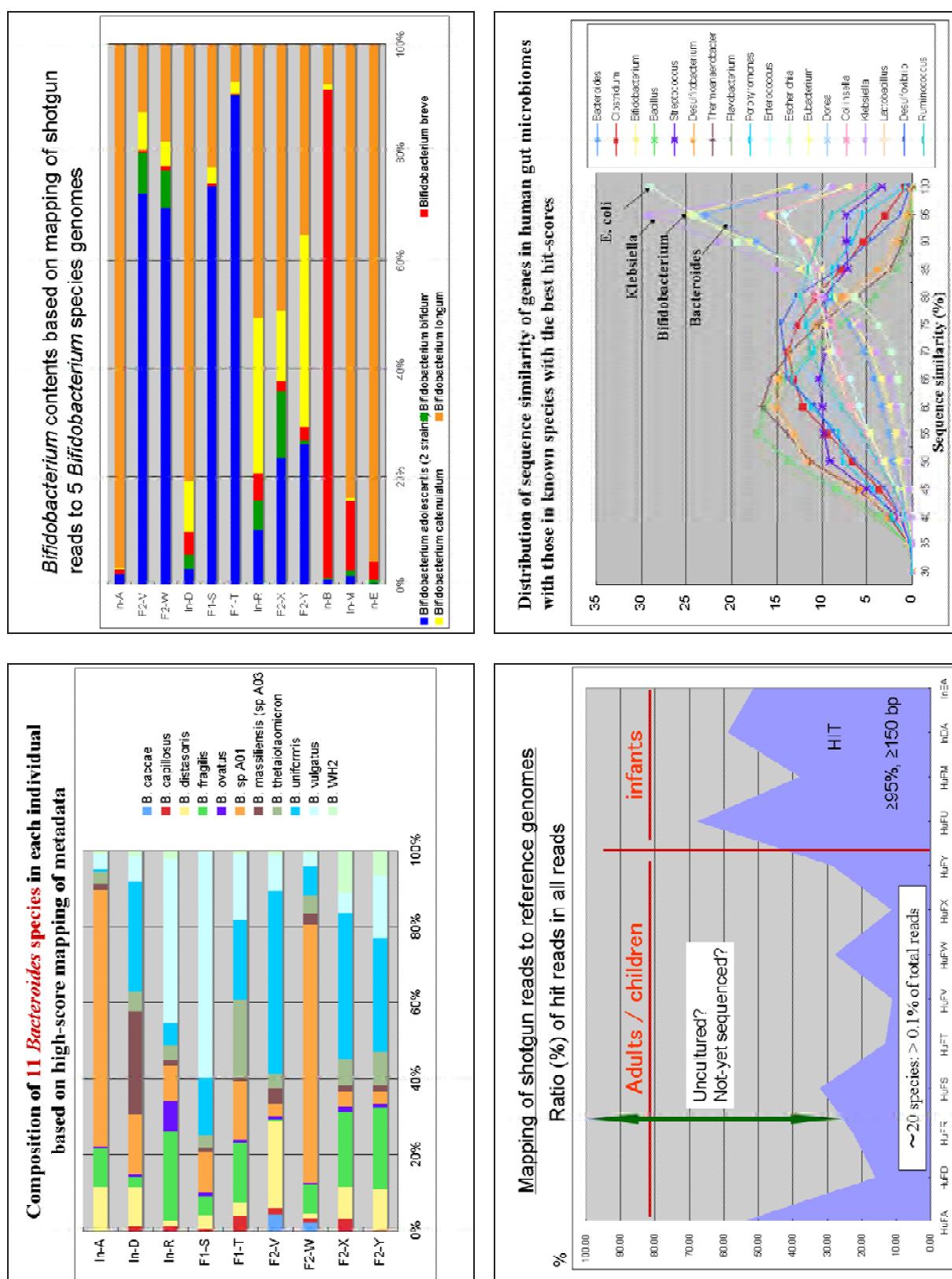
(Comparison with 243 species in public db)

Genes related to conjugative transposons are notably enriched in human gut microbiomes

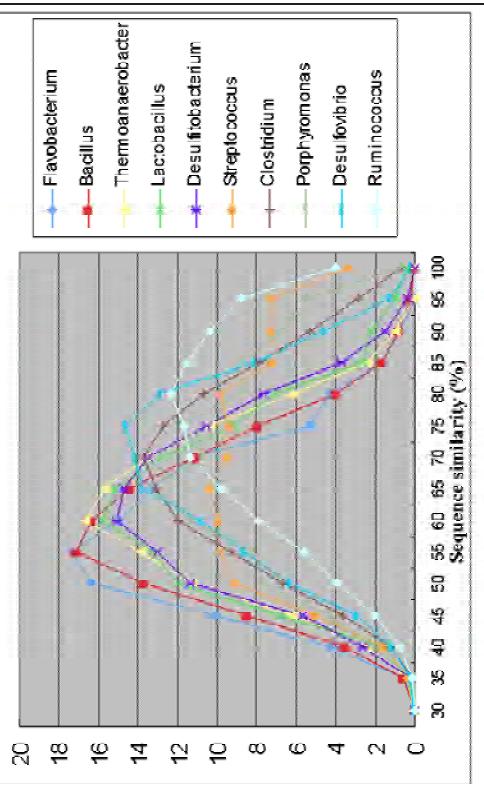
Gut microbiomes contain 5,325 genes (0.8% of total genes) homologous to those in Tn1549-like conjugative transposons (CTns), some of which carry vancomycin resistant and ABC transporter genes

Conjugative transposons are involved in the process of horizontal gene transfer in human gut, where the cell density is very high.

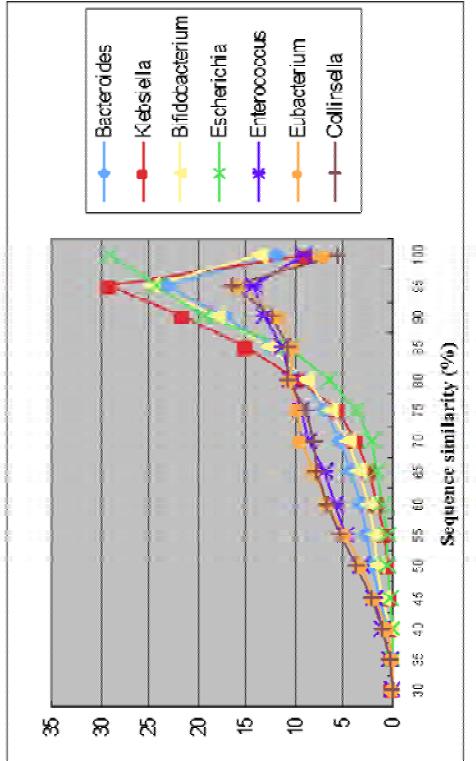




Distribution of sequence similarity of genes in human gut microbiomes with those in species that have the **low sequence similarity**

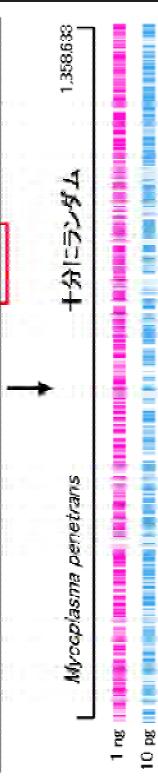


Distribution of sequence similarity of genes in human gut microbiomes with those in species that have the **high sequence similarity**



極微量(1pg)のゲノムからゲノム配列を獲得する方法

Whole Genome Amplification (WGA)	
10 pg	1 pg
1 ng	100 fmol
100 fmol	10 fmol
1 fmol	1 fmol



1,000 cellsからでもゲノムデータの取得が可能

腸内環境生命システム解明への基盤構築

Next targets

○ Metagenomics of human gut microbiomes

1) Comparison between healthy and disease samples

(IBD, colon cancer, allergy, infection,...)
(as one of environmental factors for the etiology)

- 2) Dietary styles (Rice, bread, coffee, tea, meats, vegetarians...)
- including long-term chase of the same subjects.

3) Probiotics, antibiotics and medicines

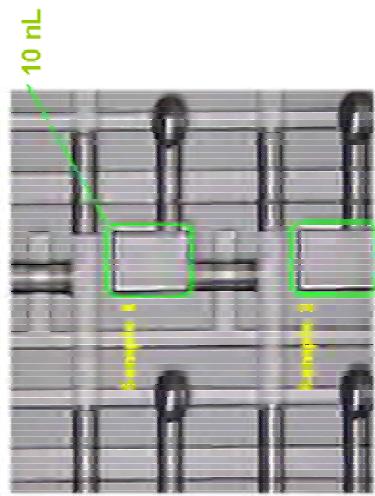
4) Development and construction of meta-metabolite map and integrated databases with meta information

- Genome sequencing of individual microbes inhabiting the human body including uncultured ones
- Functional studies of gut microbiota using gnotobiotic mice

1細胞からゲノム配列を獲得する方法

Whole Genome Amplification (WGA) of uncultured microbes

1,000 molecules in 10 μL → 1 molecule in 10 nL



Advance of sequencing technology

Production rate:

ABI3730 (0.3 Mb / run)

Roche-454 (100 Mb / run; 250 b x 0.4M reads)

Illumina-Solexa (1Gb / run; 30 b x 40M reads)

ABI-SOLiD (3Gb / run; 30 b x 100M reads)

Cost estimation for one Mb draft sequence of microbes:

Present (ABI) ----- 1M yen

Solexa, SOLiD ----- 100,000 yen

By 2015 ----- 100 yen

ヒト腸内細菌叢を含むヒト常在菌を研究する

Human MetaGenome Consortium Japan (HMGJ)



<ゲノム研究G>

個人(健康・病態)メタゲノム、常在菌個別ゲノム、インフオマティクス等の研究
「東大新領域枠、理研GSC等」

<基礎研究G>

腸内細菌叢—宿主細胞相互作用、細菌遺因子、宿主遺伝子の応答解析等
（東大農、理研GSC等）
予防法、診断法、創薬、バイオティクス等の開発
（各種企業）

All in a day's catch !

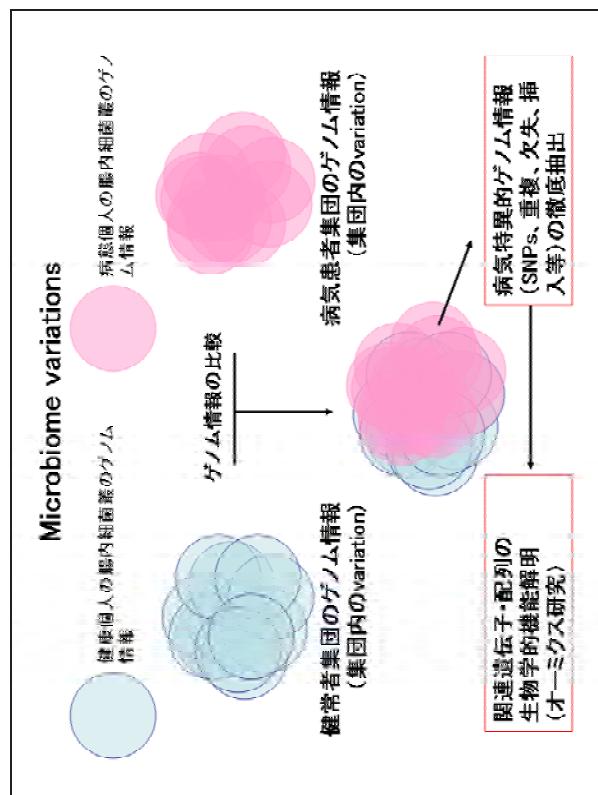
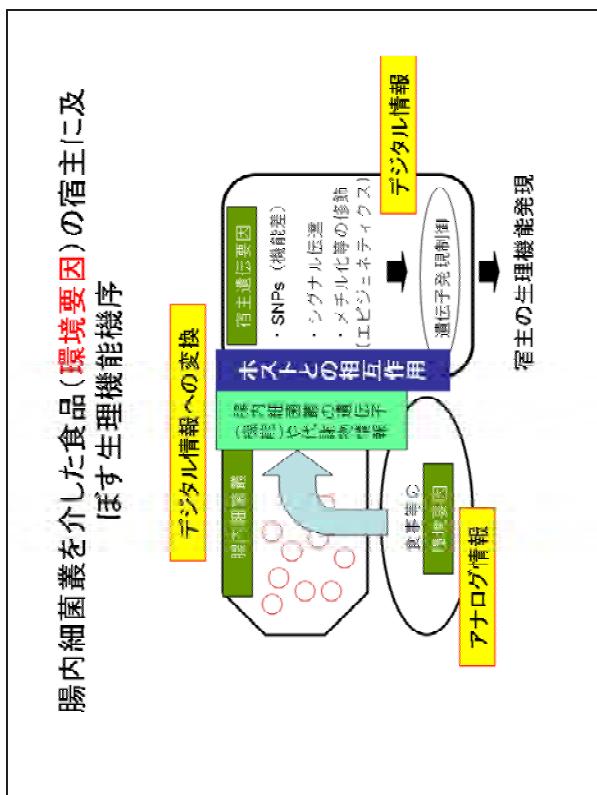
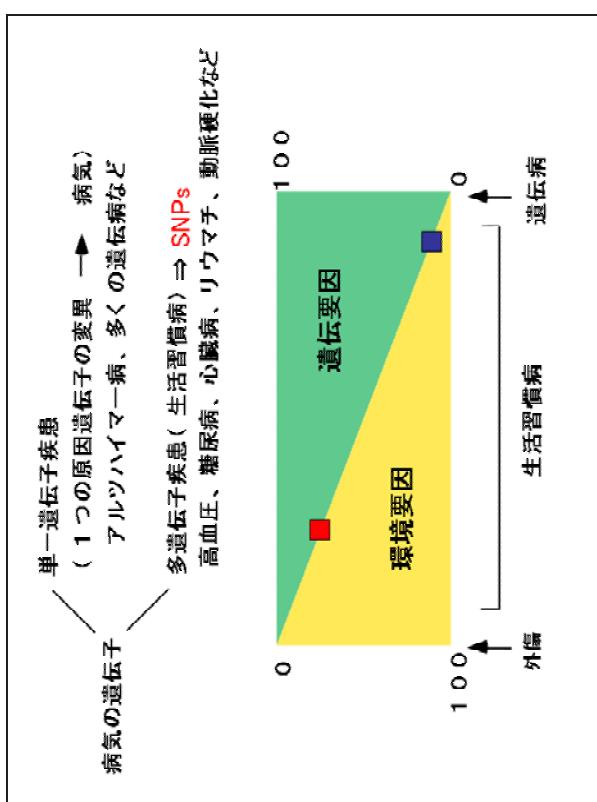
Members of Human MetaGenome Consortium Japan (HMGJ)

Ken Kurokawa¹, Takehiko Itoh¹, Tonomi Kawahara¹, Kenshiro Griffis², Hidehiko Torii³, Atsushi Toyoda⁵, Hideki Takami⁶, Hidetoshi Morita⁷, Yutaka K. Shioya⁸, Tullika P. Srivastava⁹, Todd D. Taylor¹⁰, Yoshitoshi Ogura⁵, Kikujirō Itoh¹¹, Yoshiaki Satake¹², Tetsuya Hayashi⁹, Masahira Hattori¹³

¹ 素食先端科学技術大、² 三義経研、³ 横島大、⁴ 北里大学、⁵ 理研GSC、⁶ 布市大、⁷ JAMSTEC、⁸ 東大農、⁹ 宮崎大、¹⁰ 東大新領域

文部省特定領域研究「基盤ゲノム
「微生物ゲノムシーケンス体制の活用による
微生物システム解明への基盤構築」

日本においては基盤から応用に至る产学研連携プロジェクトを構想



研究開発課題（1） －どのような研究課題に投資すべきか（乳酸菌研究）－

話題提供：横田 篤
(北海道大学)

歴史的経緯（欧洲）

- ・「はじめにヨーダルトありき」
- ・「スター塔一乳酸菌の解析に重点（酪農産業への乳酸菌の利用中心）」
- ・過去約20年に亘りEUからの研究資金が主要な大学へ重点的に配分され、国を越えた共同研究の形で研究が進められてきた
- ・この10年間はゲノム解読とその理解に重点（基盤研究、単純系、要素還元的、omics-dry研究）
- ・宿主-微生物相互作用研究、臨床研究など、実用化をさらに込んだプロバイオティクス、プレバイオティクス研究も急増
- ・ビフィズス菌研究よりも乳酸菌研究が中心(*Bif. animalis*)

歴史的経緯（米国）

- ・「比較的最近までプロバイオティクスという概念が認知されていなかつた」or「はじめにヒト、モノ、力ネアありき」？
- ・ここ数年で、ヒトゲノムに続く形で、また、先行するヨーロッパに對抗する形で、国策で乳酸菌デノム解読に入れてきた
- ・近年は腸内細菌全体を"microbiome"としてとらえ、ゲノム解読やメタゲノム的な手法による構造解析と機能解析に注力され、菌叢改変による肥満治療を目指した研究が展開されている
- ・*Bacteroides thetaiotaomicron*のような菌を中心に、腸内細菌全体を見ようとしている
- ・ビフィズス菌に特化した研究は見当たらない

歴史的経緯（日本）その1

- ・「腸内菌叢からプロバイオティクスへ」の概念
- ・腸内細菌叢の解析から出発した研究に「ビフィズス菌や腸内細菌と宿主の健康に関する研究に伝統」がある
- ・乳酸菌研究はおもに乳業メーカーの製品開発研究の乳中で行われわれ、プロバイオティクス乳酸菌として実用化された伝統がある
- ・我が国には発酵醸造食品や発酵工業に分離培養された伝統があり、農芸化学・農業生物学、精質科学には強みがある
- ・近年、腸管免疫系への腸内細菌の作用についての解明が我が国でも急進展

歴史的経緯（日本）その2

- 歴史的な経緯からプロバイオティクスやビフィズス菌に対する国民の認知は歐米に対して比較にならないほど高い。
- これまで国策研究は行われず、企業の研究者とは別に、ここ20年ほど、大学、国研の比較的小数的研究者が個々の興味からバラバラな状況で乳酸菌研究を進めてきた
- そのため現状では欧米に比肩すべき状況ではないが、個々の研究者の水準は高いため、特別な投資が無い割には成果が上がっているとも言える。
- 適切な領域的を絞つて投資すれば、国民の理解が得られるることは間違いないと、我が国の成果があげられるであろう。

乳酸菌シンポジウム(LAB8)

- 8th Symposium on Lactic Acid Bacteria (第8回乳酸菌シンポジウム)
- 1981年から3年ごとにオランダで開催、今回で8回目
- 世界の乳酸菌研究者が一堂に集い最新の成果を発表する研究集会 (EC/EUプロジェクトの発表会)
- 開催地： Egmond aan Zee, The Netherlands
- 期間：平成17年8月28日（日）～9月1日（木）

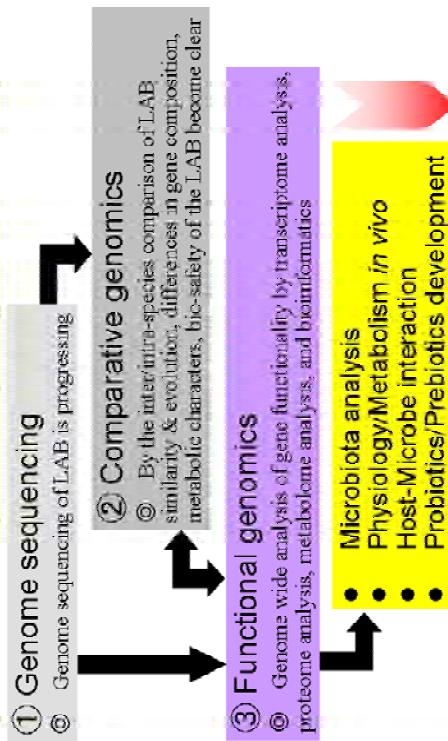
過去3回の乳酸菌シンポジウムにおける 項目別発表件数と参加者数

	LAB6 (1999年) [2002年]	LAB7 (2002年) [2005年]	LAB8 (2005年)
スライド発表件数	42	52	77
発表者数	29	56	60
植物物質と固定化	97	77	68
細胞表面と食品の変敗	22	41	31
遺伝子型、菌株の開発	21	21	55
フローリングなどアーティカル	41	42	20
低生物学、微生物学	91	90	-
代謝、酵素活性の分離代謝	-	-	47
遺伝子のクローニングと表現制御、染色体解析	-	-	38
遺伝子発現の制御、Omics、ハイオインフオマティクス	64	30	85
プロバイオティクス、微生物の相互作用	63	51	107
タンパク質／脂質の分解、フレーバー生成	36	15	18
ポスター発表件数	506	535	606
事前登録者数	622	660	675

赤字はLAB8で新設された項目

青字はLAB8で廃止された項目

Research trends in intestinal LAB (乳酸菌研究の動向)



*Lb. acidophilus complex*と*Lb. plantarum*における糖発酵性、アミノ酸、ビタミン生合成の比較

- Lactobacillus acidophilus* ferments hexoses (fructose, galactose, glucose, mannose), disaccharides (cellobiose, gentiobiose, lactose, melibiose, sucrose, trehalose etc.), and a few oligosaccharides (fructooligosaccharides, raffinose) >> **adaptation to small intestine**
- Amino acid biosynthesis: *Lb. acidophilus* complex (almost incomplete)
- Lb. plantarum* (most of the pathways are functional)
- To compensate these deficiencies, lactobacilli generally encode a large number of peptidases, amino acid permeases, multiple oligo-peptides, transporters for amino acid utilization from environment
- Biosynthetic abilities: (amino acids, nucleic acids, fatty acids, vitamins)

>> *Lb. acidophilus* <-> *Lb. johnsonii* <-> *Lb. plantarum*

成系が矢張し、高度な栄養要求性を示し、栄養豊富な上部消化管環境に適応している（退行的進化）

ラフィノース摂取時のビフィズス菌数の変化

Time (W)	% bifidobacteria
0W	12.5
2W	28.7
4W	37.2
8W	16.1

(Dincic et al., 2006 AEM 72:7739-7747)

Bifidobacteria isolated from human feces

ヒト糞便から分離されるビフィズス菌

- B. adolescentis*
- B. angulatum*
- B. bifidum*
- B. breve*
- B. catenulatum*
- B. dentium*
- B. gallicum*
- B. longum*
- B. infantis*
- B. pseudocatenulatum*

Dominant in breast-fed infants (母乳栄養児に優勢)
Found in breast-fed infants/Adults (母乳栄養児と成人共に検出)
Dominant in adults (成人に優勢)

腸内乳酸菌と胆汁酸（コール酸）との相互作用

コール酸による膜貫通

[CA] < 2 mM: H^+ movement
[CA] 2-4 mM: K^+ movement
[CA] > 15 mM: K^+ leakage

K+ Leaking of ions
ΔpH
membrane

Kudr et al., 2006 J. Bacteriol. 188:6525-6532
Kudr et al., 2005 J. Bacteriol. 187:1983-1986
Kudr et al., 2003 Microbiology 149:2031-2037

我が国としての重要な研究課題

- ・ **ゲノム情報の活用による日本独自の研究の展開**
- ・ **ビフィズス菌**については「ゲノム情報の活用によるプロバイオティクス機能研究」は我が国が威信をかけて取組むべき領域
- ・ **乳酸菌**については、欧米がかなり先行しているが、日本の特徴である「プロバイオティクス乳酸菌の高度利用に必要な研究」に力を入れる
- ・ **他の腸内細菌に**関しては「腸管発酵を理解するための腸内細菌の代謝機能研究」を宿主に対する影響を理解する微生物側からの基盤解明として行う

ビフィズス菌研究

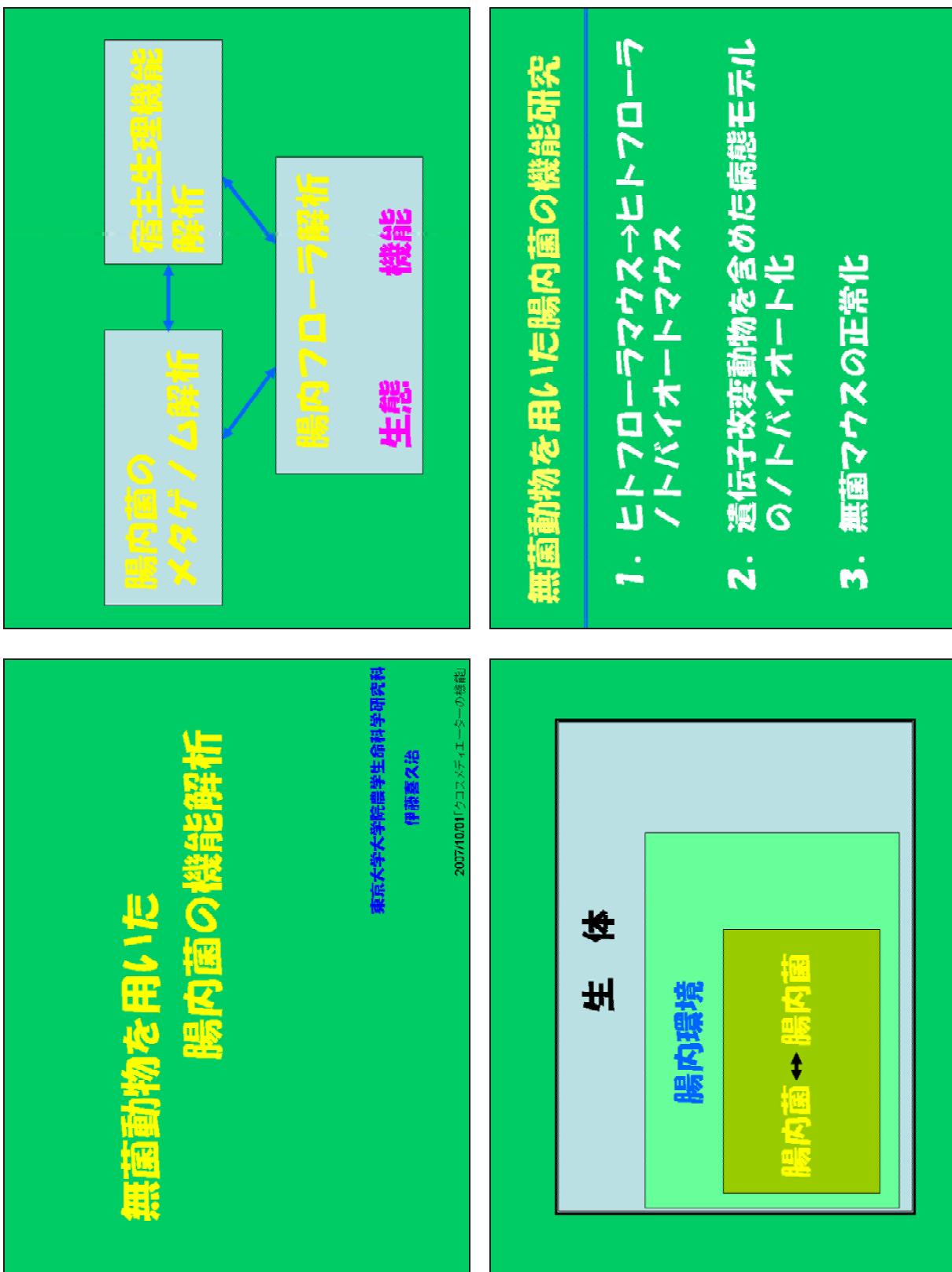
- ・ ヒト腸管内に生息する全てのビフィズス菌種のゲノム解読と比較ゲノム
- ・ 遺伝子操作系の開発
- ・ 種別の宿主適合性の解明（腸管内の栄養源利用性、ビフィズス因子、腸管接着、ストレス耐性機構、宿主免疫機能との関係）
- ・ 特定のビフィズス菌種を増殖させるプレバイオティクスの開発
- ・ プロバイオティクス機能の解明
- ・ 臨床研究

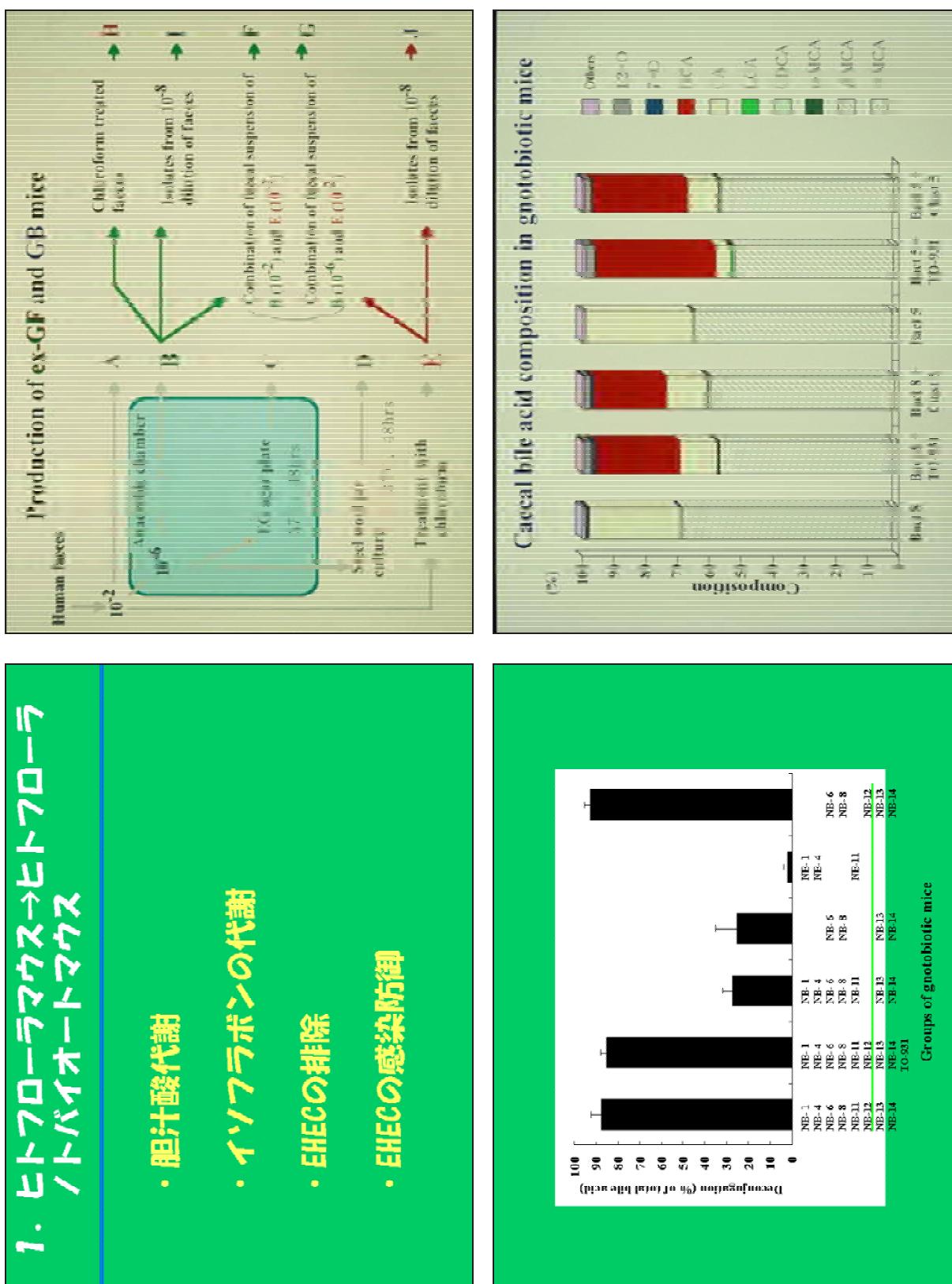
乳酸菌研究

- ・ ヒト腸管内に生息する乳酸菌種のゲノム解読と比較ゲノム
- ・ 機能ゲノム学のためのツール開発(omics tool)
- ・ プロバイオティクス機能高度化のための機能ゲノム学
 - ストレス応答の解明（酸素、酸、胆汁酸、etc.)
 - プロバイオティクス機能の解明
- ・ 臨床研究

腸内細菌研究

- ・ 菌叢解析プラットフォームの確立(qPCR, FISH-FCM)
- ・ 人工腸管モデルの開発
- ・ 重要な菌種のゲノム解析
- ・ 有用／有害腸内細菌の徹底分離培養化と記載
- ・ 有用／有害腸内細菌の分離培養技術の開発
 - 難培養性腸内細菌の分離培養技術の開発
 - SCFA 生成菌 分解菌、二次胆汁酸生成菌、ポリアミン、etc.
 - Xenobiotics分解菌、ビタミン生産菌、食事成分変換菌
- ・ 有用／有害腸内細菌の代謝研究
 - 機能ゲノム学
 - In vitro、人工腸管モデル、無菌動物
 - 代謝経路、種間代謝リレー、相互作用
 - 無菌動物による検証
- ・ 食事成分と腸内細菌（菌叢と代謝の変動）
- ・ 菌叢制御（糖利用性、細胞間認識、バイオフィルム）
- ・ >> 健康状態を反映するバイオマーカーの抽出と活用





2. 遺伝子改変動物を含めた病態モルタルノトバイオート化

Species and biovers of bacteria isolated from BFA mice.

Bacteria	BFA-3	BFA-4
Bacteroides	N.D.	
Bifidobacteria	<i>B. breve</i> a, a', b <i>B. infantis</i> a, b1, b2, c <i>B. longum</i>	<i>B. adolescentis</i> b1, b2 <i>B. bifidum</i> a, b
Clostridia	<i>Clostridium</i> sp. <i>C. innocuum</i> <i>C. perfringens</i>	
Verrucomicrobia	<i>V. parvula</i>	
Enterobacteriaceae	<i>C. freundii</i> 1 a8 <i>K. oxytoca</i> 1 <i>E. coli</i> 1, 1' <i>Pantoea</i> sp.	<i>C. freundii</i> 2, 3 <i>K. oxytoca</i> 2, 3, 4, 5
Enterococci	<i>E. faecium</i> 1, 2, 3 <i>E. durans</i> <i>E. avium</i> 1, 2	<i>E. faecium</i> 4
Staphylococci	N.D.	<i>S. gallicum</i> 1, 2

- *AID*
- *NOG*
- *RasH2*
- *OVA-TG*
- *Δra*
- *db/db*

Effect of Microflora on the Development of Intestinal Adenocarcinoma in TCR-*p53*^{-/-} Mice

	Incidence		
	Hyperplasia	Low-grade dysplasia	High-grade dysplasia
Conventional	6/10	7/10	5/10
Germfree	1/10	0/10	0/10

Kudo et al. Cancer Res 2007; 67: 2395

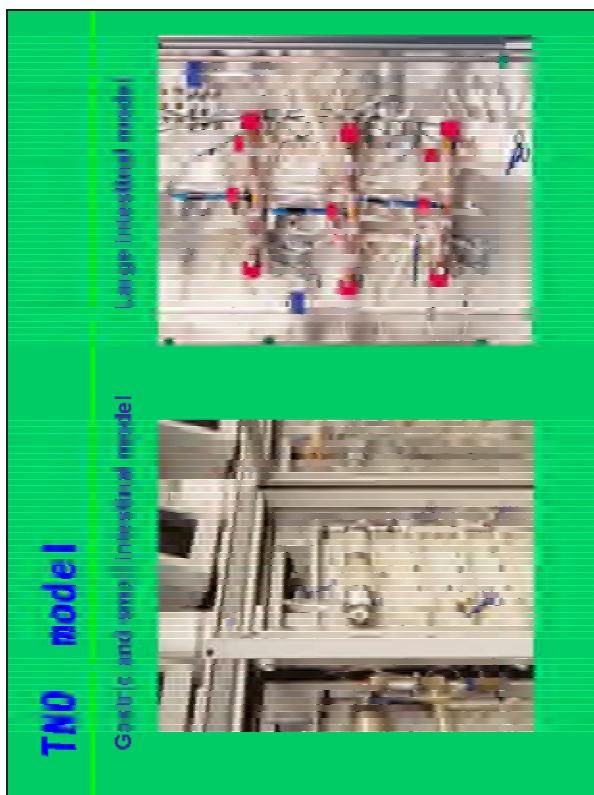
Experimental Models of IBD

Spontaneous	☆ SAMP/YIT C3H/HeBar
Chemical-Induced	TNB Oxazolone
Polymer/Microbial-Induced	Dextran Sulfate Sodium Salt Peptide-glycan-polysaccharide Intimin
Genetically Engineered	☆ Carrageenan IL-2 KO IL-10 KO TCR- α KO IL-7 Tg ☆ HLLA-B7/β 2m Tg

Transgenic Mice Harboring Human <i>MT-hMet 30</i> Gene as a Model of "Familial Amyloidotic Polyneuropathy" (Yamamura K et al.)		Incidence of Amyloid Deposition in 6.0-h.Met 30 Transgenic Mice Harboring Different Intestinal Flora (Yamamura K et al.)		
		(18 months of age)		
Mutant Protein in Serum	Amyloid Deposition in Organs	Flora	CV 1	CV 2
Conventional	+++ ↑ +++	Tg	0/14 0/10	2/3
SPF	+++ ++	Non-Tg	0/14 0/10	0/3

Noguchi H et al. Exp Anim.
2002; 51:369-376

Development of Colorectal Tumors in RasH2 Mice		3. 無菌マウスの正常化		
		マウスの腸内菌による 生理的正常マウスの作出		
		究極のcross-talk		
Tg	non-Tg	SPF	Gnotobiot	Germfree
+++	-	+++	-	+
			~	+



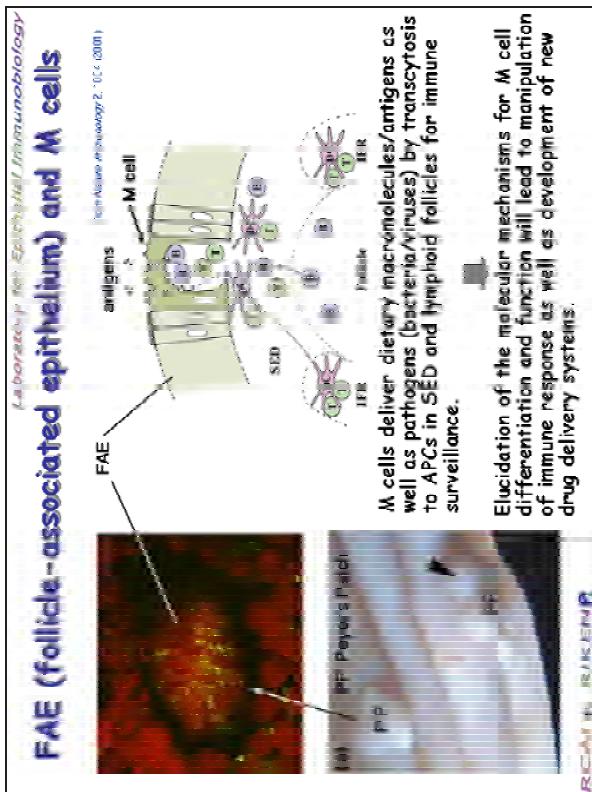
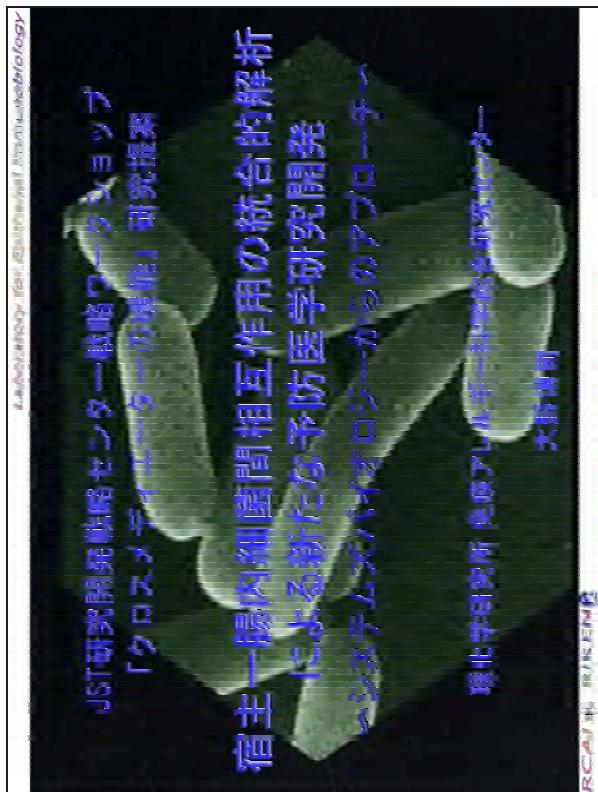
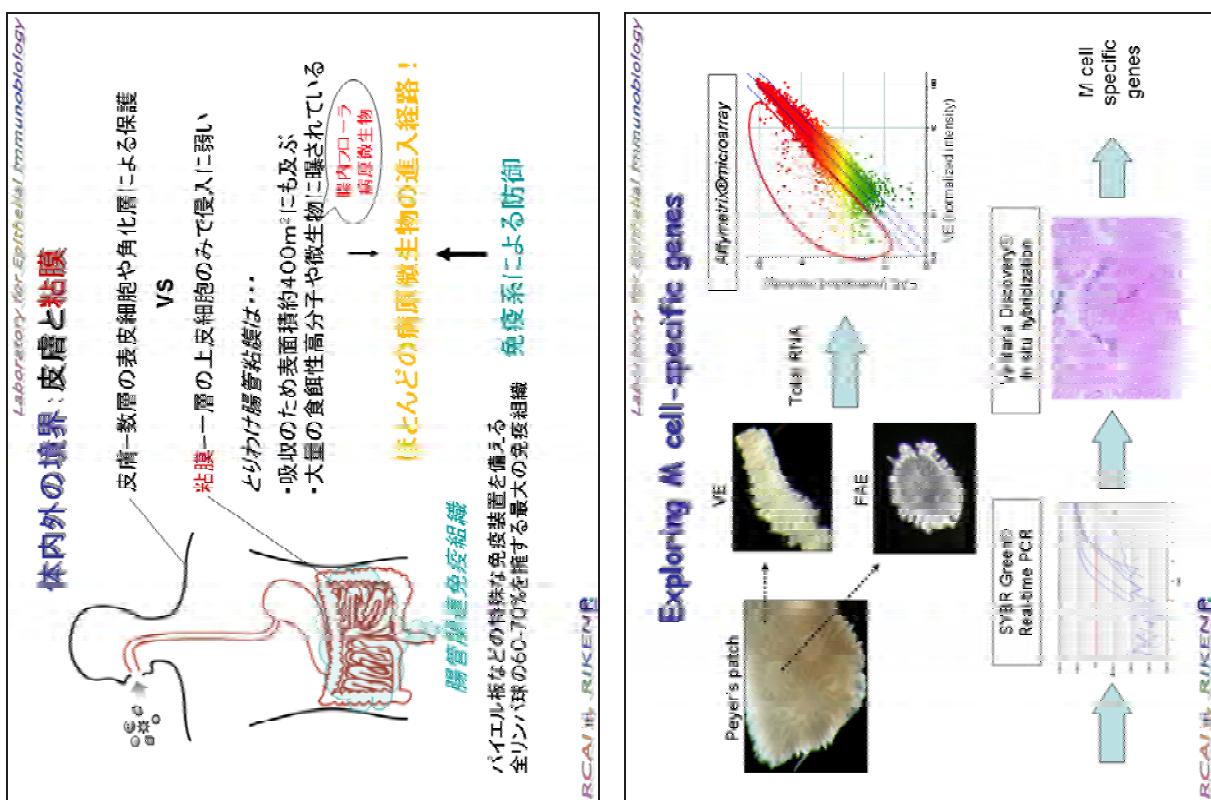
腸内菌の代謝研究のために人工腸管の提案

腸内菌を生菌として捕らえる

腸内菌のメタゲノム解析



/トバイオートによる機能解析



gp2特異的に結合する低分子化合物を利用して新たな経口ワクチンシステムの開発

Laboratory for Epithelial Immunobiology

GP2結合低分子化合物のスクリーニング

ワクチン候補

- HIVウイルス
- ヘルペスウイルス
- インフルエンザウイルス
- 病原性大腸菌
- コレラ菌

粘膜免疫系・全身免疫系の誘導

Wright stain

gp2

RCAI@ RIKEN

Laboratory for Epithelial Immunobiology

無菌マウスを用いたビフィズス菌による病原性大腸菌感染死予防モデル

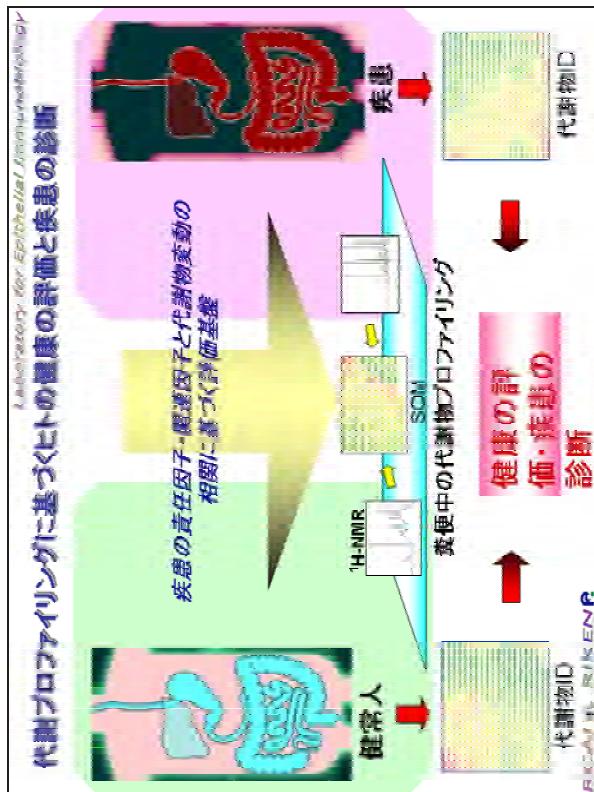
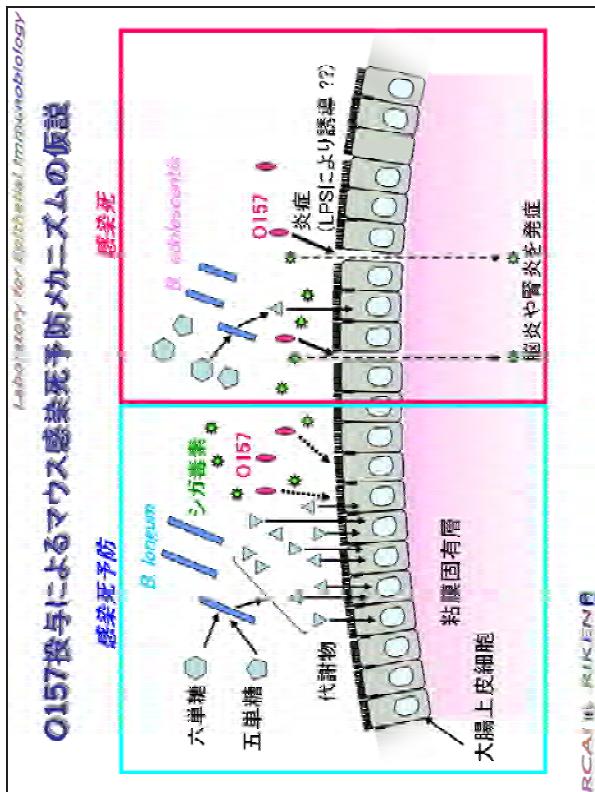
～O157投与マウスの生存曲線～

生存率(%)

O157投与後日数

O157投与後日数	Bifidobacterium longum + O157 (■)	O157 (▲)
0	100	100
1	100	~95
2	~95	~85
3	~90	~75
4	~85	~65
5	~80	~55
6	~75	~45
7	~70	~35
8	~65	~25
9	~60	~15
10	~55	~10
11	~50	~5
12	~45	~2
13	~40	~1
14	~35	~0.5
15	~30	~0.2
16	~25	~0.1
17	~20	~0.05
18	~15	~0.02
19	~10	~0.01
20	~5	~0.005
21	~2	~0.002
22	~1	~0.001
23	~0.5	~0.0005
24	~0.2	~0.0002
25	~0.1	~0.0001
26	~0.05	~0.00005
27	~0.02	~0.00002
28	~0.01	~0.00001
29	~0.005	~0.000005
30	~0.002	~0.000002

RCAI@ RIKEN



腸管環境からみた食品機能

1) ペプチドの骨芽細胞へのデリバリー

2) 食後高血糖抑制と糖尿病

3) 高リンと動脈硬化

徳島大学大学院・臨床栄養学分野
武田英二

背景

□ 骨は常に吸収と形成を繰り返しており、破骨細胞
 ① 骨形成を担う骨芽細胞
 ② 骨吸収を担う破骨細胞
 の働きによりバランスが保たれている。

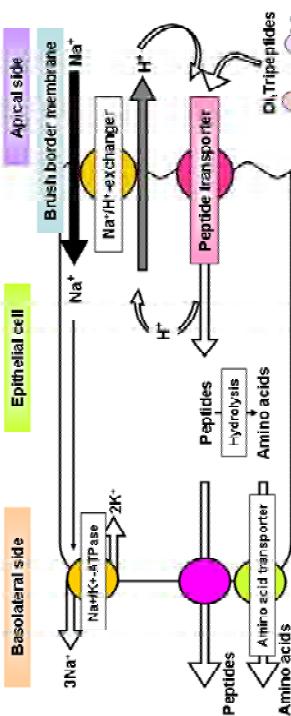
□ 骨芽細胞から分泌される**I型コラーゲン**は骨代謝に重要な因子であり、骨基質タンパク成分の90%以上を占める。

□ コラーゲンのアミノ酸組成及び配列は、Gly-Pro-Hypを始めとする**トリペプチド**(Gly-Xaa-Yaa)の繰り返し構造を有している。

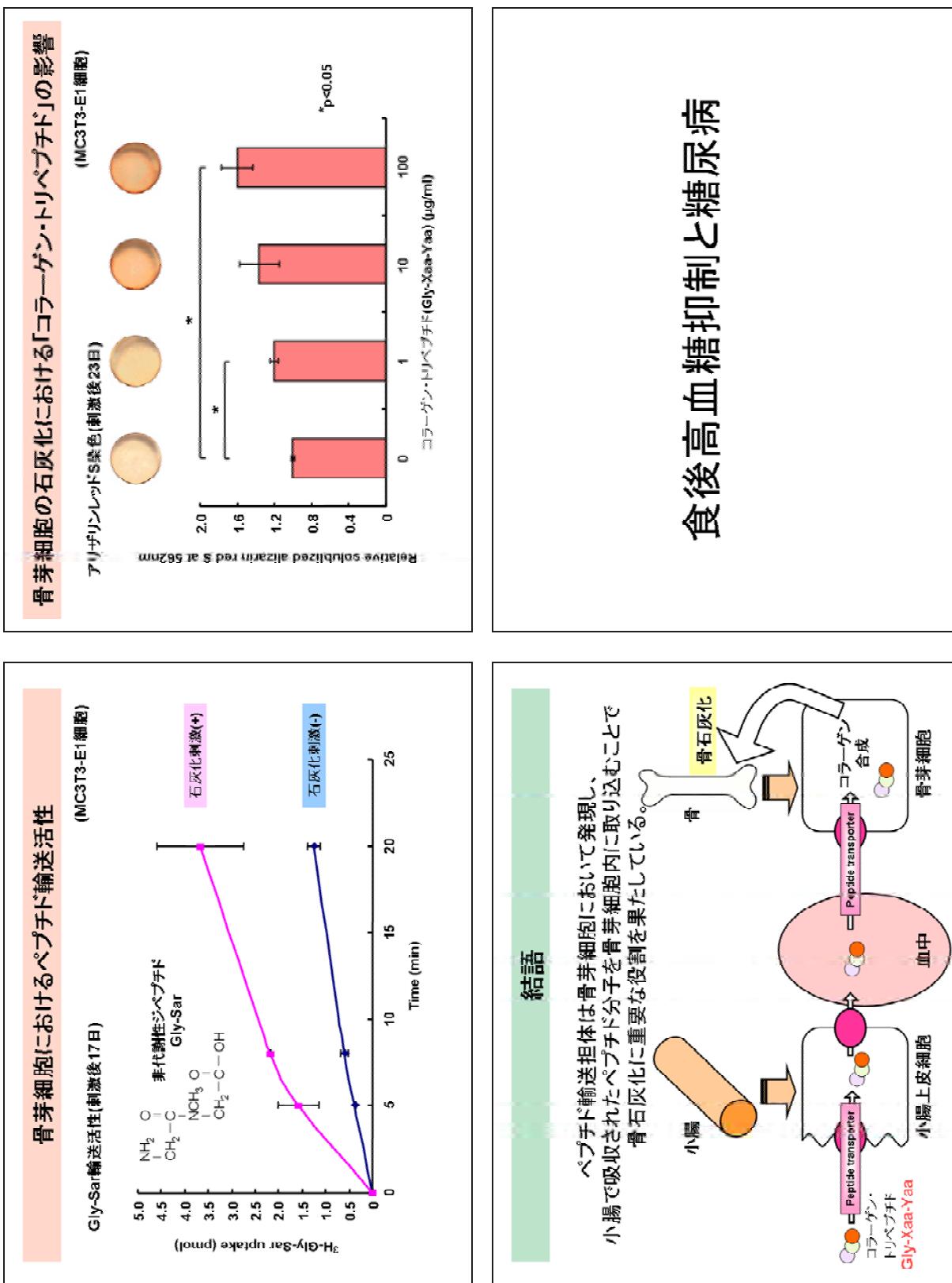
➡ コラーゲンのタンパク合成分にはこれら特異的なペプチド分子が重要な役割を果たすと考えられている。

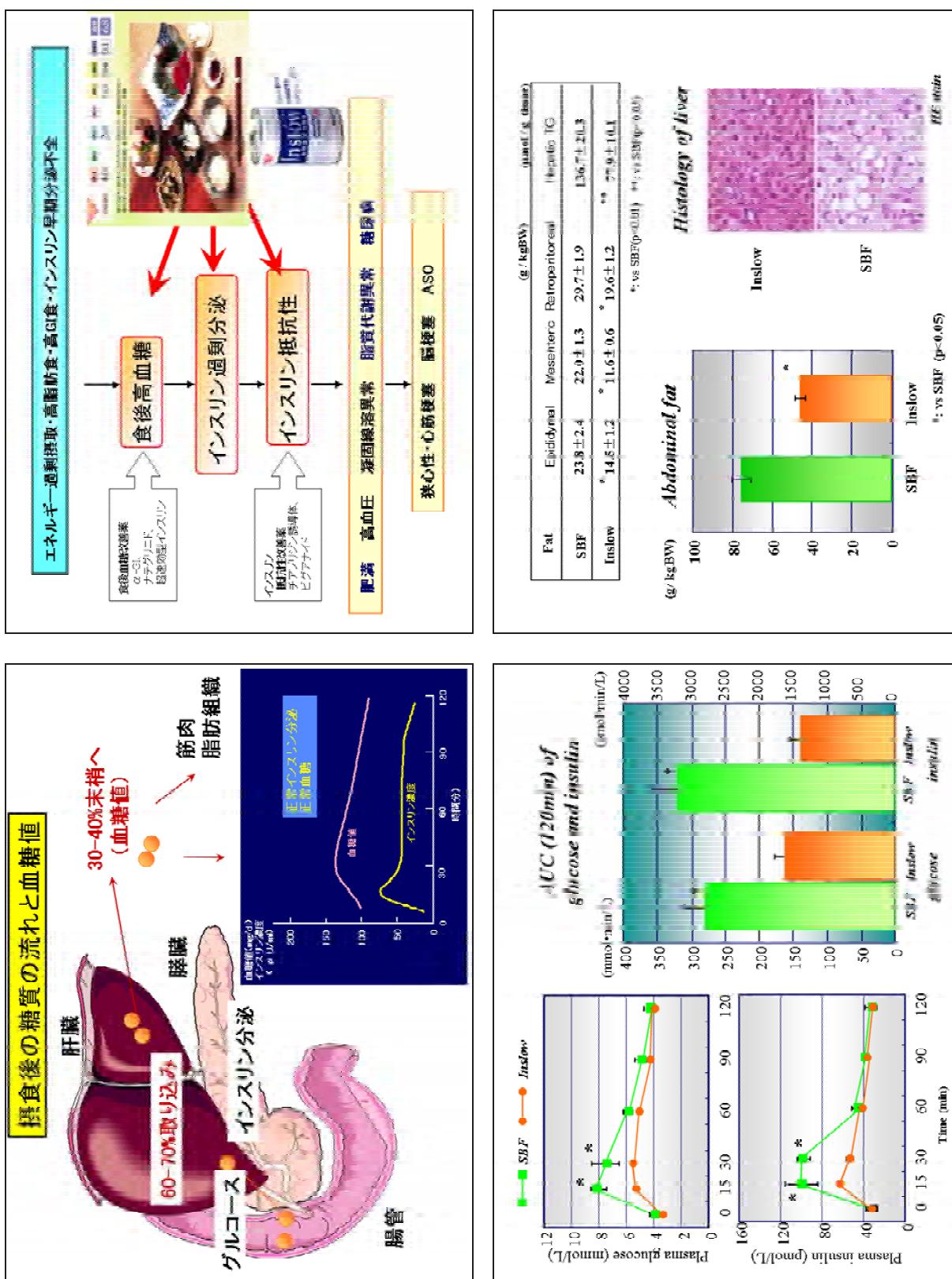
ペプチドの骨芽細胞へのデリバリー

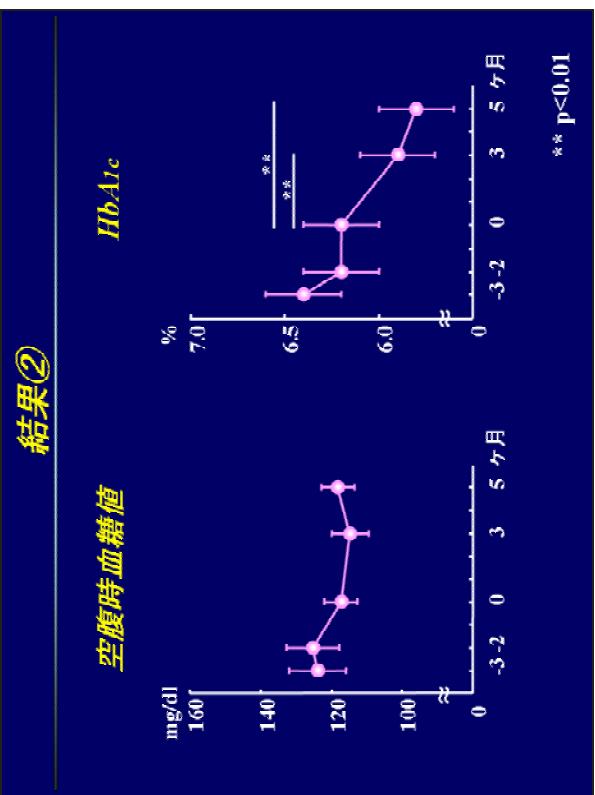
ペプチドトランスポーター



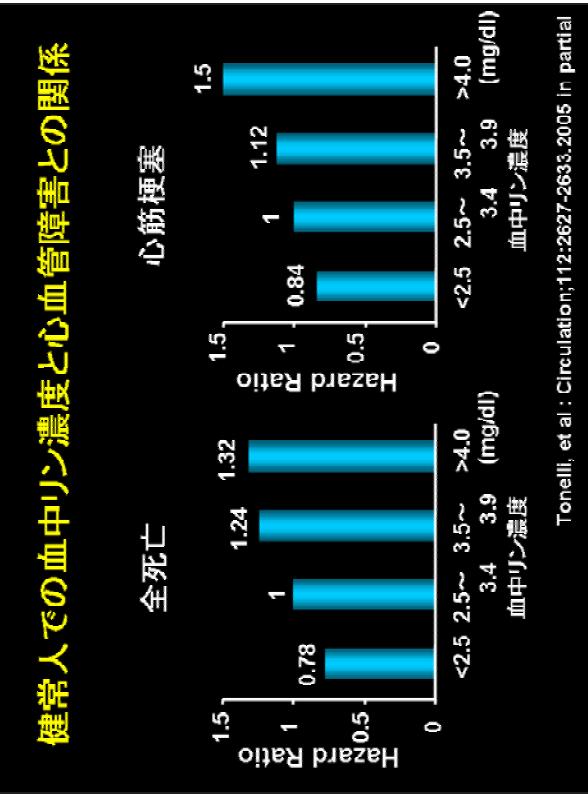
- PHT1 … 主に小腸に表現し、食事性ペプチドを吸収。
- PHT2 … 主に腎臓に表現し、ペプチドの再吸収に働く。
- PHT1 … 主に脳に発現し、分解された神経ペプチドを輸送。
- PHT2 … 主にリノバーム腎上に発現し、タンパク異化経路に関わる。



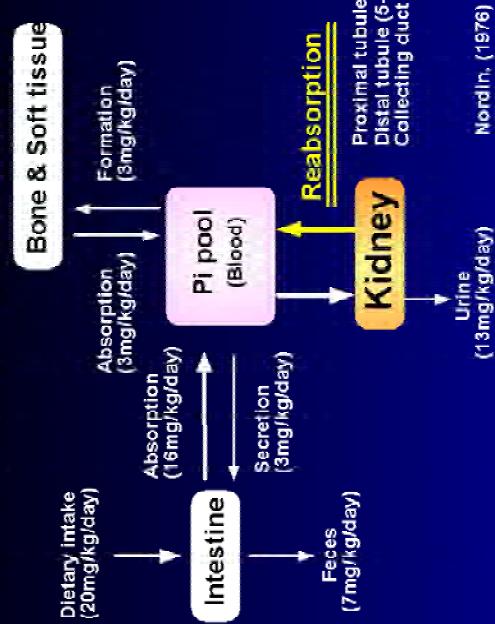


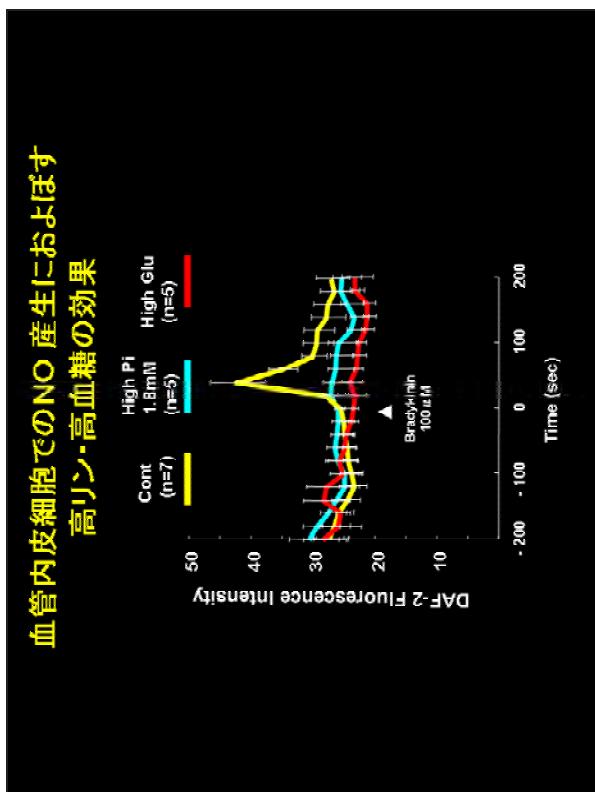


健常人での血中リシン濃度と心血管障害との関係



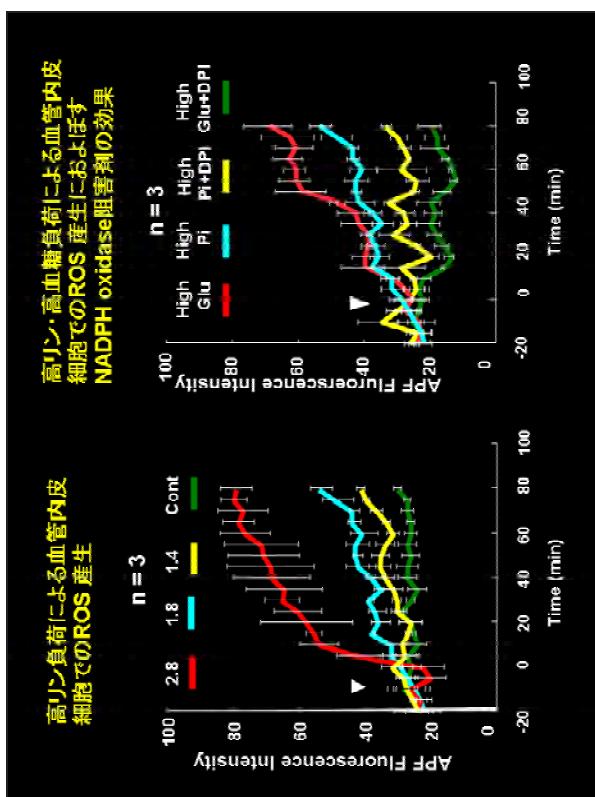
生体でのリシン代謝機構



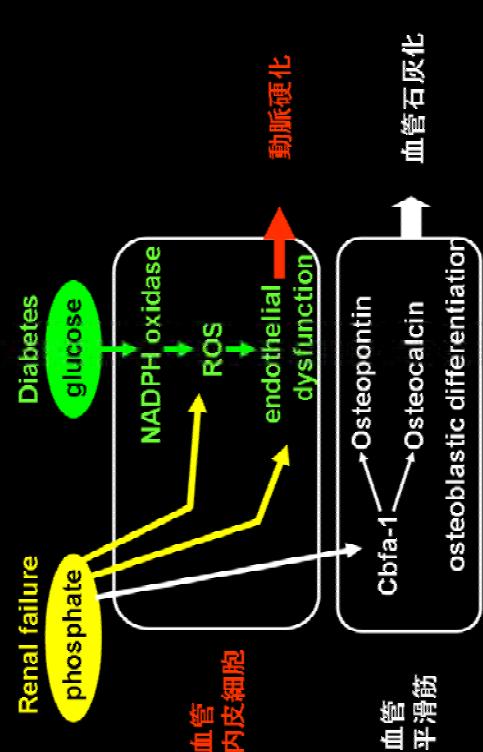


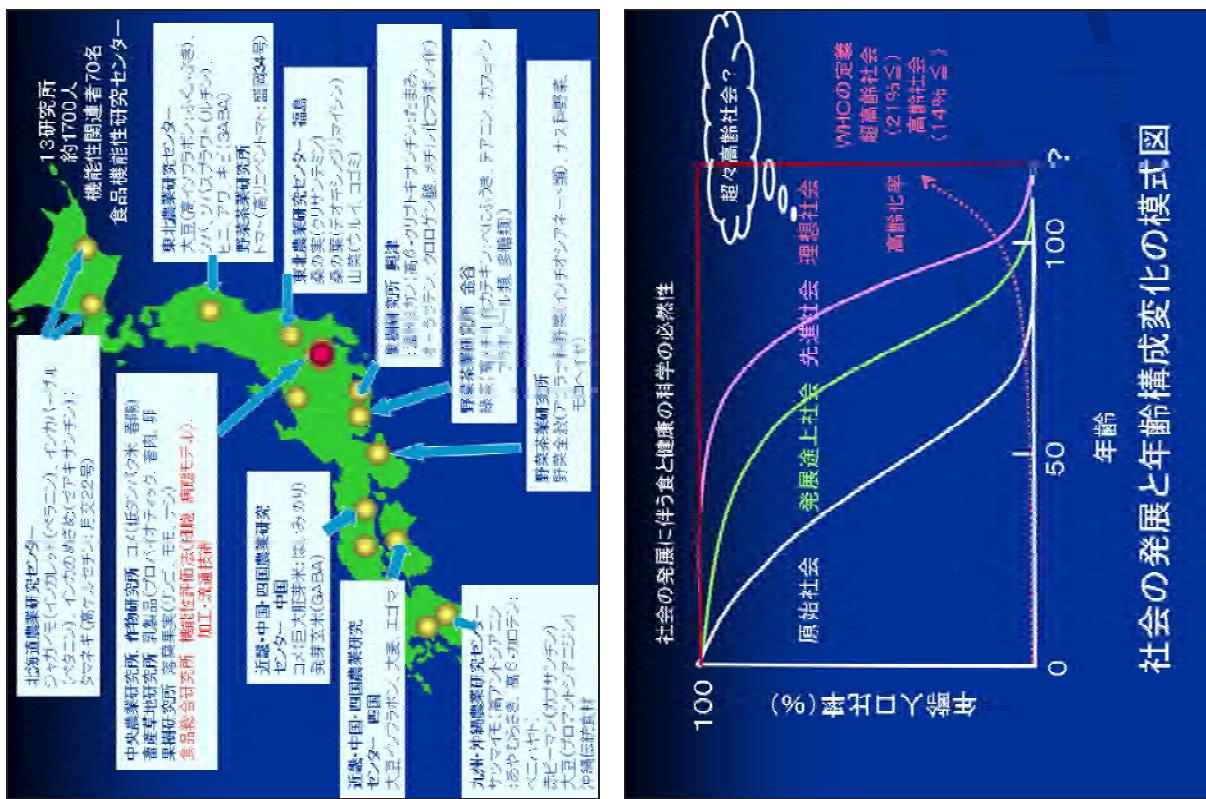
生体での腸管環境と食品機能評価の相關に関する統合的研究(提案)

- ・腸管消化吸収機能と健康
 - ・臓器への栄養素デリバリー
 - ・腸管環境と生体調節系
- ↓
- 栄養と食品機能および評価



高リンによる血管障害





健康寿命延伸のための
食品機能性研究

食品機能性研究領域



食品機能性研究成果への還元

機能性の解明

A. 高機能農産物(食素材)の開発

機能性の検証

機能性
成分子

B. 機能性食品の開発
国が認定する特定保健用食品
の開発

C. 食事への応用
機能性が説明された食材を食卓
に、健康的な食生活の提案

最終的な目標 バランスの良い健康的な食生活の構築への貢献、各年代に応じた食生活の提案、個人の特性に応じた食生活の提言

☆これまで 治療技術の発展

☆これから 予防技術の発展

平均寿命の延伸

健康寿命の延伸

生活習慣と健康の科学

食と健康、運動と健康、……

☆食品・生体間メティエータの網羅的解明

- ・腸管内メティエータ
 1. 腸管内食品代謝物の網羅的解析
 2. 食品成分と腸内細菌のクロストーク解析
- ・生体内メティエータ
 1. 腸管代謝物の血液における存在形態の解明
 2. 肝臓等の臓器における二次的代謝機構とその代謝物の解明
 3. 臓器、組織における分布特性と存在形態の解明
- ・体外移行メティエータ
 1. 代謝物の糞便中の網羅的解析
 2. 代謝物の糞便中ににおける網羅的解析

※食品成分のメタボロ(ゾ)ミクス的解析

**☆食品と生体のクロストークを網羅的に解析するための
ニュートリゲノミクスの統一的実施**

- ・トランスクリプトームデータベース
 1. 各種機能性成分のデータベース(適正濃度、過剰濃度)
(ポリフェノール、カロテノイド、イソチオシアネート、…)
 2. 食品(食事)まるごとのデータベース
(各種食材・加工品・和食・洋食・食事バランス、…)
 3. 動物実験からヒト試験へ
- ・全代謝マップをベースした解析の実現
 1. 解析のための専門家集団の組織化
 2. 解析結果の評価と活用に向けた取り組み

☆メティエータ測定技術の開発と利用

- ・食品・生体間メティエータの測定技術
 1. 血糖の非しんしゅうリアルタイム測定技術
(IRによる分光計測技術の実用化)
 2. カロテノイドなど食品由来成分の非しんしゅう
- ・測定技術
 3. 尿中メティエータの簡易測定技術
(摂食マークの開発、健康影響評価)
- ・メティエータ測定技術の利用
 1. メティエータに基づく健康評価技術
(食生活の評価、改善策の提案)
- ・地域コミュニティにおける実践
 1. 地域食品の健康影響評価
(地域コミュニティにおけるトライアル)

本日の論議から

- ・健康を支える食品と腸内細菌の科学的研究の推進
(オリゴ糖の開発などが進んだ、ラクトンビオース発見)
- ・食品の腸内細菌による代謝と代謝物解明
 - 1. 食品成分代謝の解析
(イソフラボンがエコールに代謝される)
 - 2. ヒト代替法の開発
(ノトバイトなど)
 - ・食事による腸内細菌そならびに代謝物の変動解明
(複合成分系での解析)

医と食の距離を縮め
疾患予防に向けた技術開発と
社会環境形成を行うことが
高齢化先進国としての日本の
国際的な役割の一つ

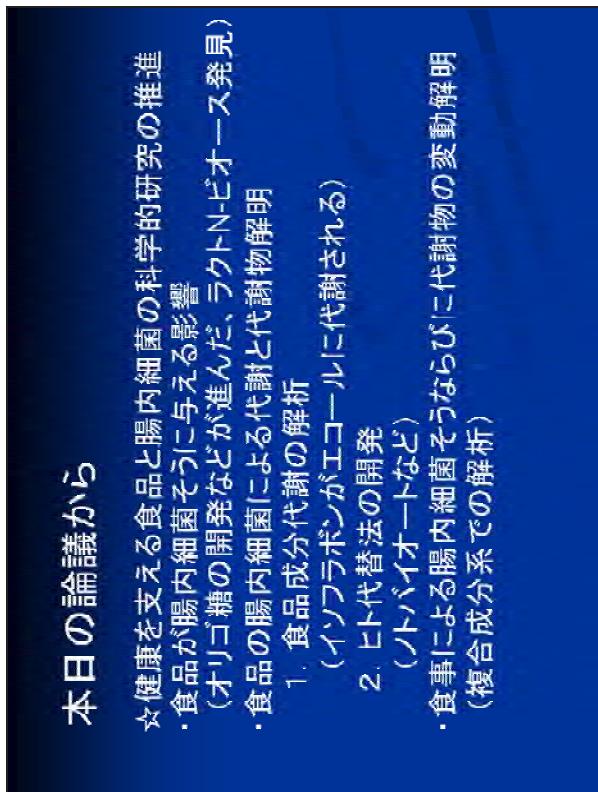
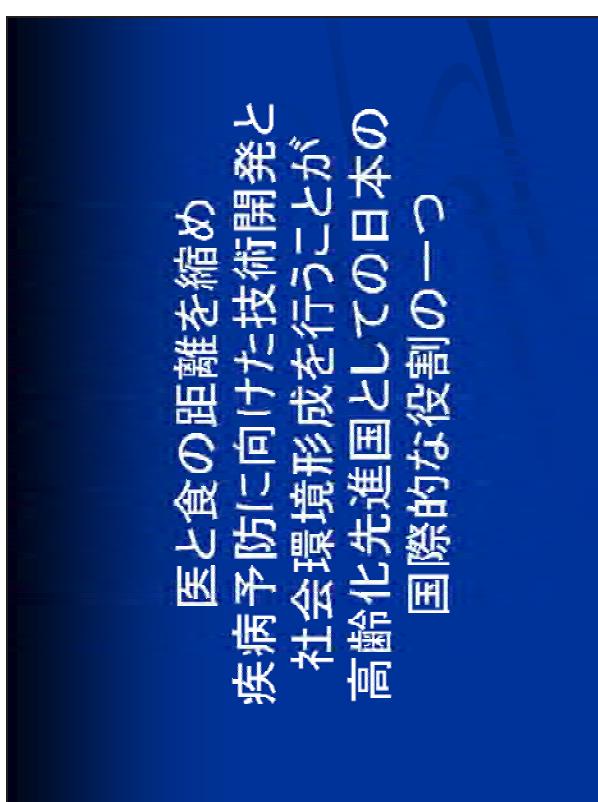
元よりみ

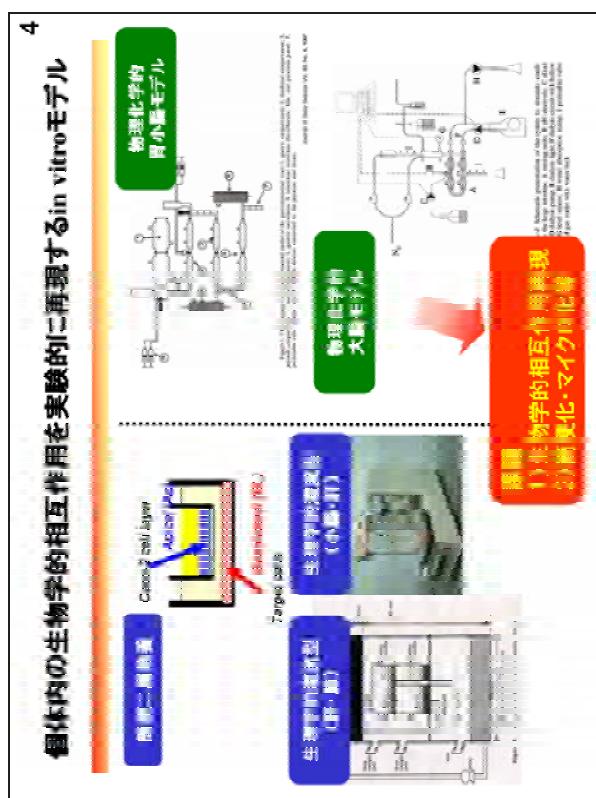
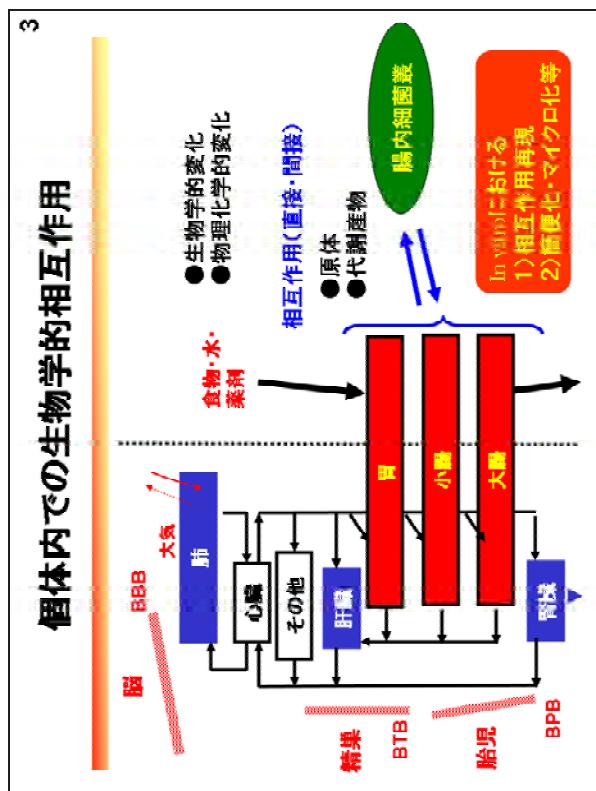
2. 飲食部構成要素

3. 研究課題の追跡

研究課題の追跡

2. 講演登録







1. はじめ

2. セッション報告

3. まとめ

付録1 研究課題の提案

付録2 講演資料

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
「クロスメディエーターの機能解明に
基づく食品機能評価基盤技術の創出」
報告書
CRDS-FY2007-WR-12

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

平成20年1月

横断グループ

(生物生産・利用技術)

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地
電話 03(5214)7481
ファックス 03(5214)7385

Copyright 2008 by JST /CRDS

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行なう際は、必ず出典を記述願います。