

戦略的創造研究推進事業 AIP 加速課題  
研究課題「ヒト腸内環境ビッグデータを基軸とした  
Microbiome-based Precision Medicine」

## 研究終了報告書

研究期間 2019年4月～2022年3月

研究代表者：山田 拓司  
(東京工業大学生命理工学院、  
准教授)

## § 1 研究実施の概要

### (1) 実施概要

本研究の目的は、がんにおけるヒト腸内細菌叢の役割を解明し、腸内環境情報を用いた革新的な予防・診断・治療技術を創出すること、すなわち「Microbiome-based Precision Medicine」の実現を目指すものである。具体的には、発がんに関与するヒト腸内細菌や細菌由来遺伝子・代謝物質を特定し、その制御機構の基盤データを蓄積する。加えて、大腸がんの早期診断法(機械学習モデル)の開発、薬剤の効果・副作用を予測するバイオマーカーの確立と予測モデルの構築、およびこれらの発見の基盤となるヒト腸内環境データの新規解析手法の開発である。これらの研究開発により、臨床現場における大腸がん早期発見や適切な抗がん剤の選択によるがん医療の最適化を進めることを目指した。本プロジェクトが目指す具体的な目標は以下の3点である。

#### 1) ヒト腸内環境ビッグデータの構築

#### 2) ヒト腸内環境メタゲノムデータからの新規特徴量抽出パイプラインの構築

#### 3) 腸内環境由来バイオマーカーの発見

AIを基盤とする研究において、その学習データの量と質はAIのモデル構築に先駆けて重要な課題である。本プロジェクトの前身であるJST さきがけ「思考・行動を予想する脳ビックデータ(データさきがけ)」研究課題を基盤として、本プロジェクトにおいてもデータ構築に大きな主眼をおいた。本プロジェクトは谷内田グループ、山田グループによって構成されており、谷内田グループによるデータ取得、山田グループによる取得データを利用した解析、がチーム構成の基盤となっている。

本プロジェクトにおいて、谷内田グループはヒト便検体、生体試料(生検)、内視鏡所見、各種疫学データの取得を担当した。便検体を提供頂いた被験者数は3889名に及び、国内外で最大規模のコホートデータを構築するに至った。1569名の被験者においては経時的な複数回サンプリングを行っており前向きコホートデータとして蓄積している。また、1635名分の便検体からショットガンシーケンシングによるメタゲノムデータ、キャピラリー電気泳動装置(CE-TOF/MS)によるメタボロームデータをそれぞれ取得した。さらに、550名の被験者から腸内各7点における組織生検検体(ステップバイオブシー)を行い生検バンクを構築した。オミクスデータの取得は今後の展開であるものの、この規模のバンキングは世界でも例を見ない。

山田グループではメタゲノムデータ解析パイプラインの構築、AI構築のための新規特徴量として、細菌生育速度やMetagenomic assembled genome (MAG)を構築するパイプラインの構築、腸内phage(細菌や古細菌に感染して複製するウイルス)検出パイプラインの構築をおこなった。腸内環境データとして系統組成や遺伝子組成に加えてデータを拡充することができた。これらの特徴量を利用して、大腸がん進行過程における腸内環境のダイナミクスを明らかにし、腸内環境由来の大腸がん早期マーカーを見出し、論文報告、特許出願を経て文部科学大臣表彰科学技術賞の獲得に至った。

本プロジェクトにより構築したデータベース及び解析パイプラインは学術機関に対して公開しており、国内外において研究協力ネットワークを構築して、データの積極的な活用を推進している。また、当該研究領域はアカデミックのみならず、多くの企業が参画している分野であ

り、当該プロジェクトで得たデータの一部は広く利活用できるよう成果有体物として登録中である。

## (2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

### 1. ヒト腸内環境大規模コホートデータの構築

概要:

当該プロジェクトの最大の成果の一つは大規模生体バンク及びそこから得られたデータセットの構築である。3889名の被験者由来のヒト便検体、生体試料(生検)、内視鏡所見、各種疫学データ、1635名分の便検体からショットガンシーケンシングによるメタゲノムデータ、CE-TOF/MSによるメタボロームデータが蓄積されている。国内外で最大規模のコホートデータを構築するに至った。さらには、メタゲノムデータから各種特徴量(細菌系統組成、遺伝子組成、食事成分組成、ファージ組成、再構築ゲノム組成)を計算している。これらの計算には膨大な計算機コストがかかるため、計算済み大規模データセットはデータ利用の観点から大きなインパクトとなる。

### 2. 大腸がん早期マーカーの発見とモデル実装

概要:

当該プロジェクトにて得たデータを使用し、大腸がんの早期判別器の構築とマーカーとなる腸内細菌由来因子を同定した。大腸がんは、大腸ポリープ(腺腫)、粘膜内がんを経て進行がんへと進展することが知られている。これまで、進行した大腸がんにおいて関連する細菌はいくつか特定されてきたが、進行がんになる前のステージで、大腸ポリープ(腺腫)や粘膜内がんに関連する細菌や代謝物質は知られていなかった。当該プロジェクトの616名の受検者を研究対象とし、食習慣、生活習慣、メタゲノム、メタボロームデータを用いて、がんのステージごとに、そのステージを判別する判別機を構築した。その結果、進行性大腸がんのみならず、進行がんになる前のステージにおいて、高い精度での判別性能を得ることができた。本研究成果により、個々人の腸内細菌叢の違いにまで踏み込んでがん予防や治療選択を行う「Microbiome-Based Precision Medicine」時代の幕開けになる。

### 3. 腸内環境統合オミクス解析パイプラインの構築

概要:

ヒト腸内環境由来のメタゲノムデータから、各種特徴量(細菌系統組成、遺伝子組成、食事成分組成、ファージ組成、再構築ゲノム組成)を計算するパイプラインを構築した。さらに、ヒト腸内環境にておこる代謝経路のデータベースを独自に整備することで、細菌遺伝子組成の機能アノテーションの精度向上を行うことができた。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

#### 1. 判別モデル、マーカーとその特許の導出

概要:

腸内環境由来の判別器による早期大腸がんマーカーに関して、特許出願(特願2018-18134)している。本マーカーの精度検証を大規模なデータを用いて行うことでさらなる信頼度を得た。本特許は特定企業導出を行っており、そこでの社会実装と臨床現場への展開を試みている。

#### 2. メタジェンセラピューティクス株式会社の起業・設立

概要:

日本国内において、2020年度までにマイクロバイオーーム創薬を目指す国内スタートアップはほとんど存在せず、当該プロジェクトにて得たデータ、解析ノウハウ、解析パイプラインを活用した創薬事業を加速度的に展開する場がなかった。そこで、これらの活用のため、研究代

表者(山田)らを中心としてメタジェンセラピューティクス株式会社(MGTx)を設立した。MGTxは東工大発ベンチャーとしても認定されている。

### 3. Microbiome Virtual International Conference (MVIF)の創立

#### 概要:

コロナ禍において、多くの国際移動が制限され、国際会議がオンラインで行われるようになった。それにより、異なるタイムゾーンから会議に参加せざるを得なくなり、時間帯のずれによる参加の困難さが指摘されはじめている。そこで、AIPプロジェクトによる研究データを共有したイタリアの研究グループ(Nicola Segata group)と共同で、MVIFというオンラインフォーラムを開始した。フォーラムは「大西洋ゾーン優先」または「太平洋優先」のいずれかで行われる。「優先」とは、各会議でライブ講演が行われるタイムゾーンであり、最初のゾーンでのライブ講演は録画されて、2番目のゾーンで再放送される仕組みである。これまでにすでに3回の会議を行っており、国際的に著名な研究者によるキーノートも開催されている。また、運営に学生が多く関わっており、教育現場としても非常に有意義な会議となった。

#### <代表的な論文>

1. Yachida, Shinichi, Sayaka Mizutani, Hirotsugu Shiroma, Satoshi Shiba, Takeshi Nakajima, Taku Sakamoto, Hikaru Watanabe, et al. 2019. “Metagenomic and Metabolomic Analyses Reveal Distinct Stage-Specific Phenotypes of the Gut Microbiota in Colorectal Cancer.” *Nature Medicine* 25 (6): 968-76.

#### 概要:

大腸がんは、大腸ポリープ(腺腫)、粘膜内がんを経て進行がんへと進展することが知られている。これまで、進行した大腸がんにおいて関連する細菌はいくつか特定されてきたが、進行がんになる前のステージで、大腸ポリープ(腺腫)や粘膜内がんに関連する細菌や代謝物質は知られていなかった。ここでは、616名の受検者を研究対象とし、食習慣、生活習慣、メタゲノム、メタボロームデータを用いて、がんのステージごとに腸内環境の特徴を調べた。その結果、がんのステージによって便中に増減している腸内細菌が大きく異なることが分かった。本研究成果により、個々人の腸内細菌叢の違いにまで踏み込んでがん予防や治療選択を行う「Microbiome-Based Precision Medicine」時代の幕開けになる。

2. Erawijantari, Pande Putu, Sayaka Mizutani, Hirotsugu Shiroma, Satoshi Shiba, Takeshi Nakajima, Taku Sakamoto, Yutaka Saito, Shinji Fukuda, Shinichi Yachida, and Takuji Yamada. 2020. “Influence of Gastrectomy for Gastric Cancer Treatment on Faecal Microbiome and Metabolome Profiles.” *Gut* 69 (8): 1404-15.

#### 概要:

腸内細菌は、胃切除を含むさまざまな治療と関連する可能性があることが知られているが、治療による腸内環境への影響は詳細には明らかになっていなかった。本研究では、便検体を用いたメタゲノム解析およびメタボローム解析により、健常者と胃切除術を受けた患者を比較し、胃切除術後の患者に特徴的な腸内細菌叢やその機能、代謝物質の変化を明らかにした。胃切除後の患者にみられる腸内細菌の豊富さと多様さは、腸内細菌の代謝機能の変化を反映していると考えられている。また、大腸がんに関連する細菌や代謝物質の量が、胃切除後の患者、特に胃全摘術後の患者では相対的に多いことも確認された。便検体を用いた腸内環境の評価は今後、胃切除後の低栄養や貧血などの併発症の要因を解析する非侵襲的な手法としての応用が期待される。

3. Mirzayi, Chloe, Audrey Renson, Genomic Standards Consortium, Massive Analysis and Quality Control Society, Fatima Zohra, Shaimaa Elsafoury, Ludwig Geistlinger, et al. 2021.

“Reporting Guidelines for Human Microbiome Research: The STORMS Checklist.” Nature Medicine 27 (11): 1885-92.

概要:

ヒトマイクロバイオーム研究は真に学際的であるため、疫学、生物学、バイオインフォマティクス、トランスレーショナルメディシン、統計学にまたがる結果を整理して報告することが課題となっている。そこで、当該研究代表者(山田)を含むマイクロバイオームの学際的研究グループは、ヒトマイクロバイオーム研究のための新しい報告要素「Strengthening The Organization and Reporting of Microbiome Studies」(STORMS)と呼ばれるガイドラインを報告した。このガイドラインは、科学論文の典型的なセクションに対応する6つのセクションで構成された17項目のチェックリストで構成されている。STORMS チェックリストは、マイクロバイオーム研究を簡潔かつ完全に報告するための指針となるもので、論文の準備、査読、読者の理解、発表結果の比較分析を容易にすることが期待される。

## § 2 研究実施体制

### (1) 研究チームの体制について

#### ① 山田グループ

研究代表者: 山田 拓司(東京工業大学生命理工学院 准教授)

研究項目

- ・細菌組成解析
- ・細菌由来遺伝子組成解析
- ・メタボローム解析
- ・疾患判別機の構築
- ・腸内環境統合データベースの構築

#### ② 谷内田グループ

主たる共同研究者: 谷内田 真一(大阪大学大学院医学系研究科 教授)

研究項目

- ・ヒト便検体の採取
- ・オミクスデータ取得
- ・メタデータ取得

### (2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

#### 国内

##### ・特許導出

大腸がん早期発見マーカーの実施許諾権を特定企業へ導出した。

##### ・メタジェンセラピューティクス株式会社の設立

マイクロバイオーム創薬にむけての展開をすすめている。

・国内外の臨床研究にでもちいられているマイクロバイオーム研究に本プロジェクトで開発された加工データ、解析パイプラインを提供している。

#### 国際

・ドイツ、イタリア、日本の3カ国の研究グループにおいて、大腸がんと腸内細菌との関連を調査する国際共著論文の発表に至った。

- ・上記国際研究グループにて、オンラインの国際フォーラムを共同で立ち上げた。
- ・上記国際研究グループが中心となり、マイクロバイオー姆研究の論文発表に対するガイドラインの策定を行った。