

## 自然資本主義社会を基盤とする 次世代型食料供給産業の創出

プロジェクトマネージャー（PM）：高橋 伸一郎  
国立大学法人東京大学 教授（現 特任教授）

研究期間：2020年度～2024年度

キーワード：AI Nutrition、未来型食品、次世代型食料供給産業、自然資本主義

### 研究背景と達成目標

#### プロジェクトの背景と必要性

人口増加、環境破壊、温暖化が急速に進行する地球環境において、人類が他の生物と共存しながら持続的に生き延びるためには、必要な栄養素の総量を科学的に算出し、限られた自然資本をこれ以上疲弊させないことが求められます。この考え方は、「プラネタリーヘルス」、すなわち人間の健康と地球環境の健全性を同時に守ることを目指す国際的な概念と一致しています。本プロジェクトは、プラネタリーヘルスの理念に基づき、栄養と自然資本の最適なバランスを追求するものです。

#### 技術開発目標

2030年までに、食事や腸内細菌のバランスが血中の栄養に与える影響を解明し、血中代謝物(アミノ酸、脂肪酸など)を総合的に解析するAI Nutrition技術を開発します。さらに、この技術を用いて未来型食品「プラネタリーヘルス・フード(腸内細菌や血中代謝物を調整する未来型食品であり、未利用魚や食品残渣となるものも原料とした食品を組み合わせた献立)」の生体への影響を評価するとともに、モデル地域において、その実証販売を開始します。

### 主な研究成果

- ① 脂肪肝や高脂血症などの生活習慣病に関連する血中アミノ酸プロファイル进行同定し、ヒト健康診断データでも関連性を確認しました。さらに、高脂肪食による発症を抑制する手法を開発し、目的のプロファイルへ改変可能であることを実証しました。
- ② 老化加速モデルマウスに特徴的な血中メタボローム・腸内細菌叢を同定し、正常型へ改変できる栄養組成を決めるための基盤を確立しました。さらに老化の加速に関連する遺伝子をホモでノックアウトしたブタの作出に世界で初めて成功し、動脈硬化や骨量減少など、老化の特徴が早期に表れることを確認しました。
- ③ 肥満関連細菌 *Thomasclavelia ramosa* に感染する10種のバクテリオファージを単離したほか、その耐性菌に感染するファージも分離し、それらの混合処理によって耐性菌の出現を抑制できることを示しました。さらに、マウス糞便モデルおよび生体内で標的細菌の除去を確認し、健康人の糞便から150株以上の *T. ramosa* を単離することに成功しました。

#### 【具体的成果】

#### 脂肪肝や高脂血症の発症をアミノ酸プロファイルの改変によって抑制する技術を開発

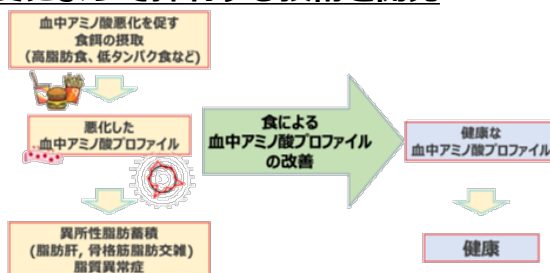
アミノ酸プロファイルの改変によって様々な生活習慣病の表現型が改善されるかどうか確認しました。その結果、高脂肪食を給餌したラットであっても、食餌中のアミノ酸組成を変化させることで脂肪肝や血中LDLコレステロールの増加を抑制できることを明らかにしました。

#### 代謝を制御するアミノ酸シグナルを解明

無タンパク食給餌ラットでの糖新生<sup>(※1)</sup>の活性低下を発見し、オルニチン(アミノ酸の一つ)がそのシグナル分子であることを発見しました。さらに、オルニチンがVLDL<sup>(※2)</sup>分泌を誘導し、脂肪肝や高脂血症を調節することを明らかにしました。

※1 糖新生とは、体内で糖質以外の物質からブドウ糖を合成・供給を行う働き。

※2 VLDL(超低比重リポタンパク質)は肝臓内で作られ、トリグリセリドやコレステロールなどの脂質を体内各部へ運ぶ。



連絡先：

東京大学プラネタリーヘルス研究機構

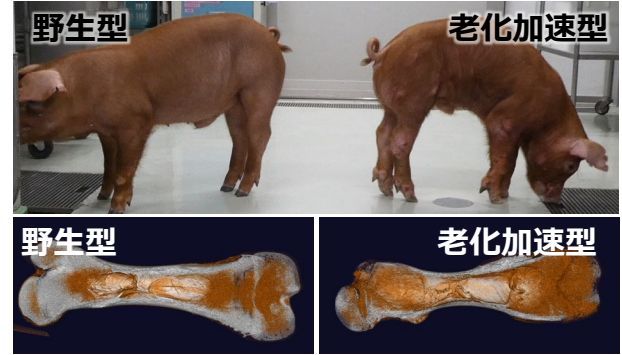
高橋 伸一郎 Mail: atkshin@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

## 【具体的成果】

### 老化加速ピッグの開発

世界で初めて、老化加速モデルピッグ（ここでは実験動物としてのブタをピッグと呼称します）を開発することに成功しました。その表現型を解析した結果、7週齢以降に体重増加が鈍化し、4ヵ月齢で起立困難となることが分かりました。また、大動脈の石灰化や骨量減少を確認し、CTで定量的に評価する手法も開発しました。さらに、血中リン・CPP（※3）濃度の上昇も観察され、老化形質との関連が示唆されました。

※3 CPP（Calciprotein particle）：血清タンパク質と結合したリン酸カルシウムのコロイド粒子。



### 標的細菌の肥満細菌定着モデル動物の作製およびファージによる肥満細菌の除去技術を開発

マウスに肥満細菌を投与し、牛乳飼育で腸内への定着を確認しました。さらにファージ投与により標的細菌のみを除去し、腸内細菌叢へ影響を与えないことを示しました。

### ラマンスペクトルから血中アミノ酸を高精度に推定する手法を開発

食と健康の関係を明らかにするためには、血中メタボロームをリアルタイムで解析できる技術が不可欠です。従来の質量分析法は高精度である一方、測定コストや時間が課題となっていました。本研究では、分光学的手法であるラマンスペクトルを用い、血中アミノ酸濃度を高精度・低コストかつ迅速に推定する新たな技術を開発しました。

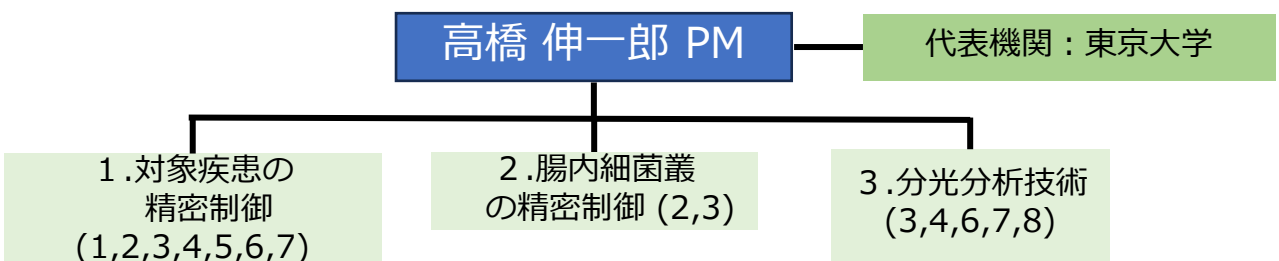
## 今後の研究の展開方向

本プロジェクトでは、多岐に渡る研究開発の成果を統合することで、個人に適した「食から健康」とプラネタリーヘルスの両立を実現することを目標としています。2025年度以降は「プラネタリーヘルス・フード（腸内細菌や血中代謝物を調整する未来型食品であり、未利用魚や食品残渣となるものも原料とした食品を組み合わせた献立）の開発・評価およびそれらを用いた経済活動」を中心に実施します。

## ありたい姿

2050年までに、地球環境の保全と食料の増産・質の向上を両立させた新しい食料供給産業を構築し、さらにこの産業構造を支持する「自然資本（地球至上）主義社会」を次世代の人類のために構築・普及させます。

## プロジェクト内の研究開発テーマ構成



### ＜研究担当機関＞

(1)東京大学 / (2)自治医科大学 / (3)東洋大学 / (4)筑波大学/ (5)京都大学/ (6)東京理科大学/ (7)国立がん研究センター/ (8)株式会社エスフィーダ

# Creation of a next-generation food supply industry for a natural capitalism society

Project Manager (PM): Shinichiro Takahashi  
Professor, The University of Tokyo (currently Project Professor)  
Project Year: FY2020~FY2024

**Keywords :** AI Nutrition, Futuristic food, Next-generation food supply industry, Natural capitalism

## Background and Goals

### Project Background and Rationale

As the world confronts rapid population growth, environmental degradation, and climate change, it has become critical to scientifically quantify human nutritional needs and minimize the depletion of our finite natural capital. These efforts are essential to fostering sustainable coexistence with other life forms. This project is founded on the principles of Planetary Health—an international concept that emphasizes the interdependence of human health and the health of Earth's ecosystems. By integrating this perspective, the project aims to identify an optimal balance between human nutrition and natural capital.

### Technology Development Goals

By 2030, we aim to elucidate how dietary patterns and gut microbiota affect blood nutrient profiles, and to develop an AI-powered platform for comprehensive nutritional analysis of blood metabolites, including amino acids and fatty acids. Using this AI Nutrition technology, we will evaluate the physiological impacts of Planetary Health Foods—future-oriented meals designed to beneficially modulate the gut microbiome and blood metabolome, made from underutilized fish species and food residues. We will also initiate pilot sales in selected model regions to evaluate real-world effectiveness.

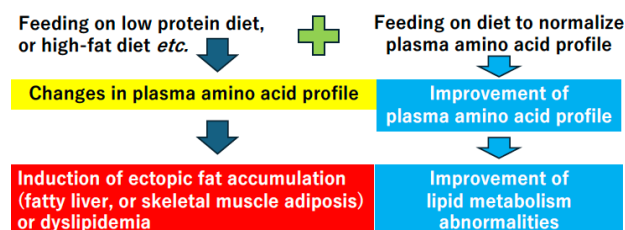
## Key Research Achievements

- (1) We identified blood amino acid profiles associated with lifestyle-related diseases such as fatty liver and hyperlipidemia, and validated these associations using data from human health checkups. Furthermore, we developed a dietary intervention to prevent disease onset triggered by a high-fat diet, and demonstrated its capacity to shift blood profiles toward a more favorable metabolic state.
- (2) In a mouse model of accelerated aging, we discovered distinct blood metabolomic and gut microbiota signatures, establishing a basis for designing nutritional compositions aimed at restoring these profiles to a healthy baseline. Notably, we successfully generated, for the first time globally, pigs with homozygous knockouts of aging-related genes. These pigs exhibited early-onset aging phenotypes, including atherosclerosis and bone loss.
- (3) Additionally, we isolated ten bacteriophages capable of infecting *Thomasclavelia ramosa*, an obesity-associated gut bacterium, as well as phages targeting its resistant strains. We demonstrated that phage cocktails effectively suppress the emergence of resistant bacteria. Targeted bacterial elimination was validated in both mouse fecal cultures and live animal models. To further support therapeutic development, we also successfully isolated over 150 strains of *T. ramosa* from healthy human fecal samples.

### [Detailed Achievements]

#### Development of a technique to suppress the onset of fatty liver and hyperlipidemia by modifying amino acid profiles

We examined whether modifying amino acid profiles could improve phenotypes associated with various lifestyle-related diseases. The results demonstrated that even in rats fed a high-fat diet, altering the dietary amino acid composition effectively suppressed the development of fatty liver and the elevation of blood LDL cholesterol levels.



#### Elucidation of metabolic amino acid signaling

We discovered that gluconeogenesis is suppressed in rats fed a protein-free diet and identified ornithine, a specific amino acid, as a key signaling molecule involved in this process. Furthermore, we demonstrated that ornithine induces the secretion of very low-density lipoprotein (VLDL), thereby regulating the development of fatty liver and hyperlipidemia.

Note 1: Gluconeogenesis is the metabolic process by which glucose is synthesized from non-carbohydrate sources in the body.

Note 2: VLDL (very low-density lipoprotein) is produced in the liver and transports lipids such as triglycerides and cholesterol to various tissues.

### Contact:

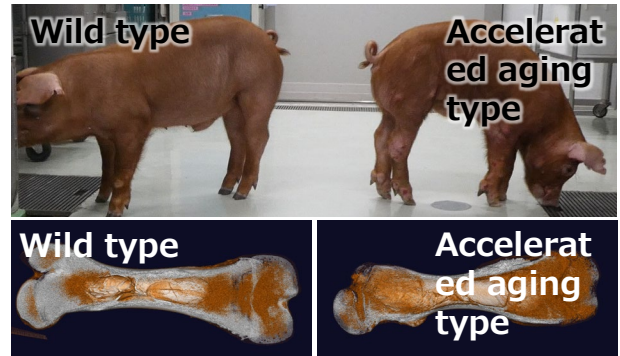
Research Institute for Planetary Health, The University of Tokyo  
Shinichiro Takahashi Mail: atkshin@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp



## [Detailed Achievements]

### Development of an accelerated-aging pig model

We successfully developed the world's first accelerated-aging pig model (referred to here as a "pig" to distinguish it as a laboratory animal). Phenotypic analysis revealed reduced weight gain after 7 weeks of age and difficulty standing by 4 months. Additionally, we confirmed aortic calcification and bone loss and established a method for their quantitative assessment using CT imaging. Elevated levels of serum phosphorus and calciprotein particles (CPPs)—colloidal complexes of calcium phosphate bound to serum proteins—were also observed, suggesting a potential link to aging phenotypes.



### Establishment of an animal model for obesity-associated bacteria and development of phage-based elimination technology

We established a colonization model by administering obesity-associated bacteria to mice and confirming stable intestinal colonization through milk feeding. Furthermore, we demonstrated that targeted phage therapy successfully eliminated only the specific bacteria without disrupting the overall gut microbiota composition.

### Development of a high-precision method for estimating blood amino acid levels using Raman spectroscopy

Real-time analysis of blood metabolomes is essential for understanding the relationship between diet and health. While conventional mass spectrometry offers high accuracy, it presents challenges in terms of cost and measurement time. In this study, we developed a novel spectroscopic technique that uses Raman spectra to estimate blood amino acid concentrations with high precision, low cost, and rapid turnaround.

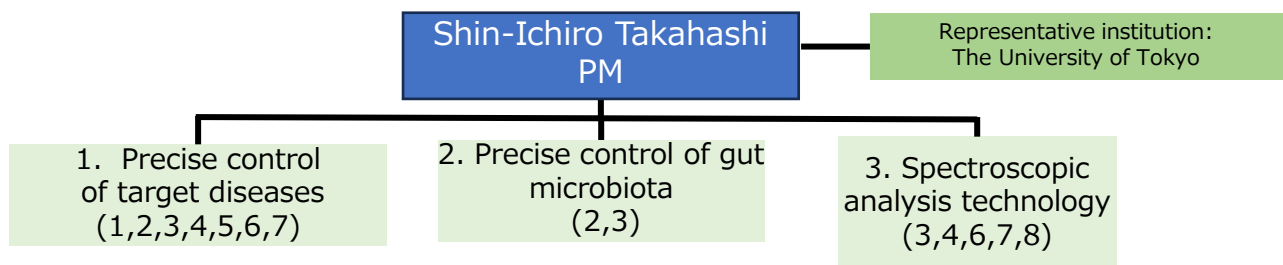
## Future Directions

This project seeks to integrate a diverse array of research and development outcomes to simultaneously advance personalized health through nutrition and the broader objectives of Planetary Health. Beginning in FY2025, the focus will shift toward the development and assessment of Planetary Health Foods—innovative meals formulated from underutilized fish and food residues to beneficially modulate the gut microbiome and blood metabolite profiles. In parallel, we will actively promote associated economic activities to support the societal implementation of these sustainable dietary solutions.

## What We Aspire To

By 2050, we aim to establish a new food supply industry that balances environmental conservation with increased food production and improved quality. Furthermore, we will build and promote a "natural capital-based society"—a planet-first social and economic system—to support this industry and ensure its sustainability for future generations.

## Research Themes and Structure



## <Research Institutes>

(1) The University of Tokyo / (2) Jichi Medical University / (3) Toyo University / (4) University of Tsukuba / (5) Kyoto University / (6) Tokyo University of Science / (7) National Cancer Center / (8) Esfida Co., Ltd.