

項目1A:

未利用資源等由来の「食」を用いて血中メタボロームや腸内細菌叢を改変・操作することで、生活習慣病の精密制御を実現する！

主たる実施者： 伯野史彦（東京大学 准教授）

キーワード： 血中アミノ酸プロファイル、生活習慣病、アミノ酸バランス食

研究背景と達成目標

研究開発テーマの背景と必要性

私たちは、食餌中に含まれる栄養素の一つであるタンパク質の質（アミノ酸のバランス）が臓器や血液の脂肪量を調節していることを明らかにしました。そこで、アミノ酸が脂質代謝を制御する仕組みをさらに解明するとともに、持続可能な食資源である『プラネタリーヘルス・フード』の摂取によって血中アミノ酸バランスを最適化し、健康と環境の両立を実現する新たな栄養技術の開発を目指します。

技術開発目標

- ・生活習慣病の原因となっている血液中のアミノ酸バランスを探索します。
- ・悪化したアミノ酸バランスが脂質代謝を調節するメカニズムを明らかにします。
- ・血中アミノ酸バランスを改変することが生活習慣病の予防につながることを実証します。

主な研究成果

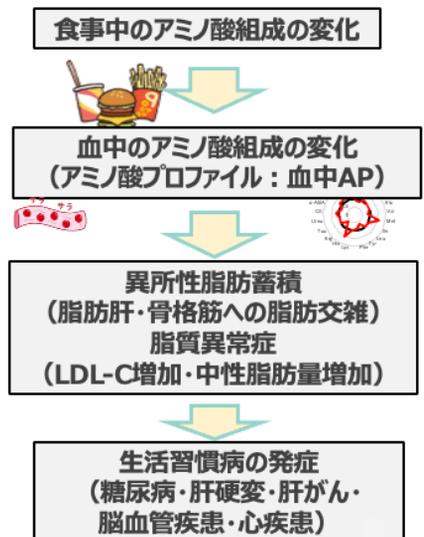
- ① 血液中のアミノ酸濃度バランスの悪化が生活習慣病発症の原因であることを明らかにしました。これは血中アミノ酸バランスを改善することで生活習慣病が予防できることを示しています。
- ② 血液中のアミノ酸バランスが代謝を変化させる仕組みの一部を解明しました。特にオルニチンが伝達するシグナルについてその分子機構を解明しました。
- ③ 食事中的アミノ酸バランスを改変することで生活習慣病を予防することに成功しました。高脂肪食によって発症する脂肪肝や高脂血症がアミノ酸調整食を与えることで治りました。

【具体的成果】

生活習慣病発症の原因となっている血中アミノ酸バランスを発見

食餌中に含まれるタンパク量が少ない低タンパク食を与えると脂肪肝や成長遅滞が発症し、糖代謝や高脂血症が改善されることを示しました。

このような代謝変化や成長変化は、それぞれ異なる血中アミノ酸プロファイルの変化によって誘発されていることを示しました。



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】

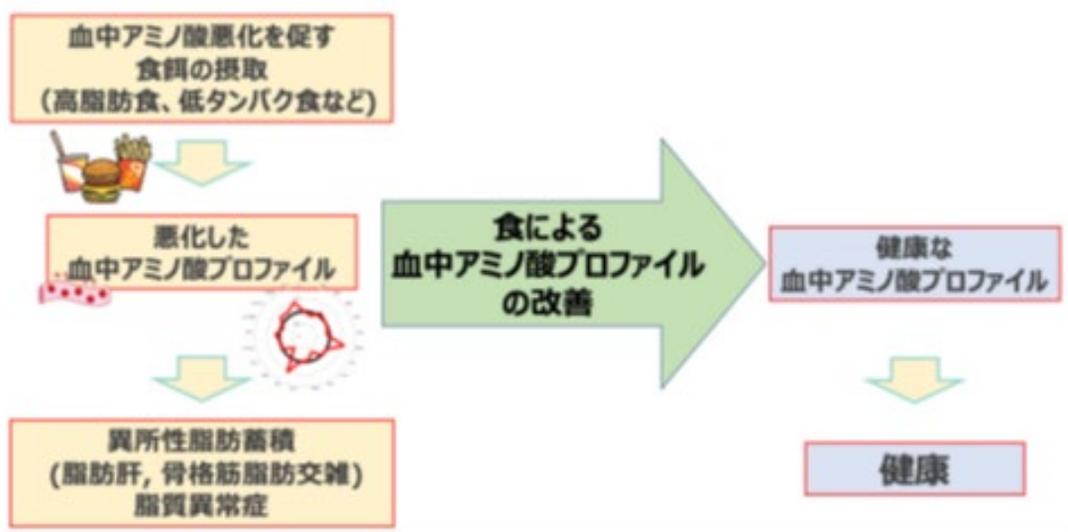
血中のアミノ酸バランスが代謝を変化させる仕組みの一部を解明

糖代謝や脂質代謝の異常は糖尿病や脂肪肝、高脂血症などを引き起こし、生活習慣病を発症することが知られています。我々は、低タンパク食給餌で誘導されたいくつかの表現型にはシジミに含まれる成分として知られるオルニチンが関与していることを示し、そのシグナルの分子メカニズムの一部を解明することに成功しました。

食事中的アミノ酸バランスを改変することで生活習慣病を予防することに成功

脂肪含量の多い高脂肪食を摂取すると、脂肪肝や高脂血症など様々な脂質代謝異常が起こり、生活習慣病発症の原因となることが知られています。

上で示したように、食事中や血中のアミノ酸バランスが脂質代謝を調節していることを明らかにしたため、高脂肪食によって誘導される脂肪肝や高脂血症が食事中的アミノ酸バランスを変化させることで改善できるか解析しました。その結果、下図で示すように、アミノ酸バランスを調整した食事で脂肪肝や高脂血症を治すことに成功しました。



今後の研究の展開方向

本研究では、実験動物（ラット）を用いた検証により、食餌中のアミノ酸組成を調整することで生活習慣病の発症リスクを抑制できることを明らかにしました。これを踏まえ、今後はヒトへの応用を見据えて、血中アミノ酸プロファイルを望ましいバランスに導く食事設計に取り組みます。具体的には、腸内細菌叢や血中代謝物の調整を通じて生活習慣病の予防を目指す『プラネタリーヘルス・フード』の開発を進めます。この食品群は、健康促進に加え、未利用魚や食品残渣などの資源を活用することで環境負荷の低減も図る、持続可能な未来型食品です。さらに、それらの構成食材の機能性評価を行いながら、プラネタリーヘルスの理念に基づく新たな食と経済の循環モデルの構築を目指します。

分担機関（太字は主たる実施者の機関）

(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

項目1B:

未利用資源等由来の「食」を用いて血中メタボロームや腸内細菌叢を改変・操作することで、老化の精密制御を実現する！

主たる実施者： 花園豊（自治医科大学 教授）、黒尾誠（自治医科大学 教授）

キーワード： Klotho、リン、老化、ピッグ

研究背景と達成目標

研究開発テーマの背景と必要性

私共の研究で「リンの摂り過ぎ」が老化を加速することがわかりました。リンはこれまでほとんど顧みられることのなかった栄養素ですが、健康寿命の延長にはリンに配慮した新たな「食」を開発する必要があります。

技術開発目標

- ・リンが老化を加速するメカニズムを明らかにします。
- ・栄養評価が可能な老化加速モデル動物を開発します。
- ・これらの動物にどのような「食」を与えれば老化が減速するか検証します。

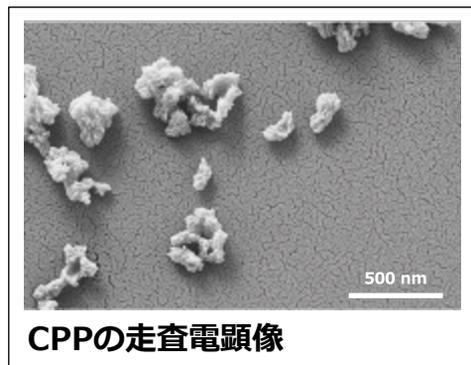
主な研究成果

- ① リンが老化を加速するメカニズムを明らかにしました。リンがカルシウムと結びつくことで、細胞障害や炎症を引き起こす「病原体」に変貌します。この病原体の形成を抑制すれば老化が減速することがわかりました。
- ② 遺伝子操作によって老化が加速するマウスおよびラットを開発しました。これらの動物にリン含有量の少ない餌を与えると、代謝や腸内細菌が大きく変化するとともに、老化が減速することがわかりました。
- ③ 遺伝子操作によって老化が加速するピッグを開発しました。ピッグは、マウスやラットと異なり、人と同じ食べ物を食べるので、老化を抑制する新たな「食」の製品開発に役立つと考えられます。

【具体的成果】

リンが老化を加速するメカニズムの解明

リンを過剰に摂取すると、血中や尿中のリン濃度が上昇します。リン濃度が溶解度を超えるとリン酸カルシウムが析出してコロイド粒子を形成します。このコロイド粒子はCPPと呼ばれています。CPPには細胞障害や炎症を引き起こす性質があります。尿中CPPは腎臓を障害し、腎老化や慢性腎臓病を加速することを証明しました。また、血中のCPPは動脈硬化や慢性炎症を引き起こし、全身の老化を加速することも証明しました。つまり、リンはCPPになると老化を加速する「病原体」に変貌することがわかりました。



CPPの走査電顕像

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】

老化が加速するマウスおよびラットの開発

リンを過剰に摂取すると血中にCPPが出現します。骨細胞がCPPを感知するとFGF23というホルモンを分泌します。FGF23が腎臓に存在する受容体Klothoに結合すると、尿中へのリン排泄量が増えます。つまりリンを多少摂り過ぎても、FGF23の働きで老化を加速するリンが体に溜まらないようになっています。しかし、遺伝子操作でKlotho遺伝子を欠損させたマウスやラットでは、FGF23が働けないために体にリンが溜まり、血中のCPPが増加し、老化が加速することがわかりました。



野生型マウス（左）とKlotho欠損マウス（右）

さらに、Klotho欠損マウスやKlotho欠損ラットにリン含有量の少ない餌を与えると老化が減速することもわかりました。

これらの動物は、餌のリン含有量を増減することで、老化の進行速度を自在にコントロールできる画期的な動物モデルであり、老化を減速する「食」の開発に有用です。

老化が加速するピッグの開発

ピッグは、サイズや食べるもの、生理学的・解剖学的な特徴がヒトに似ているため、様々な医学研究に役立つと期待されています。本研究ではKlotho遺伝子を欠損させることで老化が加速するピッグを開発しました。

Klotho欠損ピッグは、生まれてすぐは健常なピッグと変わりませんが、生後間もなく体重の増加が緩やかになり、やがて起立困難になります。CTスキャンで全身を観察すると、心臓では大動脈の動脈硬化（著しい石灰化）が観察され、さらに骨の解析では骨量が著しく減少していることがわかりました。Klotho欠損マウスと同じように、Klotho欠損ピッグでも血中のCPPは増加していました。

これらの症状はヒトの高齢者における起立困難のようであり、Klotho欠損ピッグは老化加速モデルとしてマウスとヒトを橋渡しすることが期待できます。加えて、ヒトでは特に高齢者の透析患者で骨量が減少することが原因となる脆弱性骨折が報告されており、Klotho欠損ピッグはそのモデルとしても有用です。

今後の研究の展開方向

本研究で開発した老化促進モデル動物を用いて、老化に関与する血中代謝物を明らかにし、その量に影響を与える食事由来成分の同定を試みるとともに、老化の進行を制御できる『プラネタリーヘルス・フード』の老化減速効果についてヒトを対象に検証します。

分担機関（太字は主たる実施者の機関）

(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

項目2：

選択的抗菌ファージ技術による腸内細菌叢の精密制御を実現する！

主たる実施者： 崔龍洙（自治医科大学 教授）

キーワード： バクテリオファージ、選択的殺菌、肥満細菌、腸内細菌叢

研究背景と達成目標

研究開発テーマの背景と必要性

近年、腸内細菌叢の乱れが特定の疾患の発症に関与していることが明らかになっています。しかし、抗生物質による殺菌は、耐性菌の出現や新たな菌叢の乱れを引き起こす可能性があり、問題となっています。これに対して、宿主特異的に殺菌が可能なバクテリオファージ(ファージ)を利用した腸内細菌叢の精密な制御が注目されています。

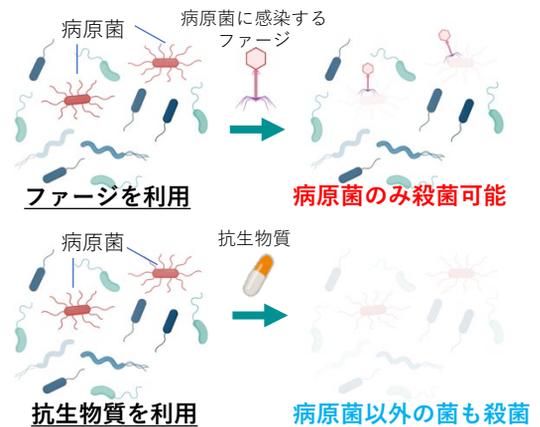
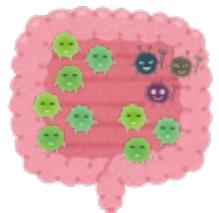
技術開発目標

本研究では、II型糖尿病患者の腸内に多く存在し、肥満にも深く関与している細菌(肥満細菌: *Thomasclavelia ramosa*)を標的細菌としました。肥満細菌に感染するファージを単離し、それらを用いた選択的殺菌によって、腸内細菌叢を精密に制御することを目指しました。

健康な腸内細菌叢

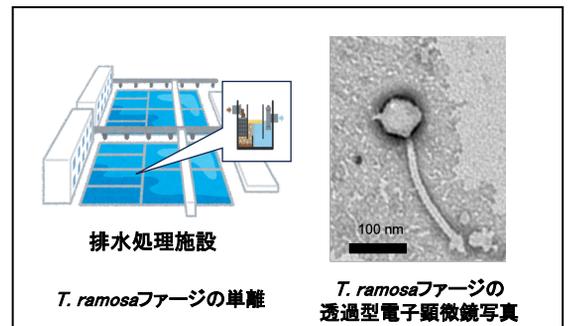


乱れた腸内細菌叢



主な研究成果

- ① 排水処理施設の流入下水から、肥満細菌に感染する溶菌ファージの単離に成功しました。
- ② 単離したファージを用いた試験管内実験により、肥満細菌を溶菌することが確認されました。また、異なる種類のファージを使用することでファージ耐性菌の出現を抑制できることを明らかにしました。
- ③ 動物実験においても、ファージ溶液を投与することによって、腸内細菌叢の乱れを引き起こすことなく、マウス腸内に定着させた肥満細菌の割合を減少させることに成功しました。



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】

ファージによる標的細菌の選択的殺菌

肥満細菌に感染する溶菌ファージを10種類以上単離しました。また、肥満細菌を選択的に培養できる培地を開発し、ヒト糞便から150株以上の肥満細菌を取得することに成功しました。単離した肥満細菌およびそのファージを用いて、宿主域を決定しました。さらに、単独のファージに対する耐性菌が出現した場合でも、異なるファージを使用することで、それらの耐性菌に対する選択的殺菌を実現しました。これにより、ファージ耐性菌の出現を抑制できる複数種類のファージカクテルの有効性が確認されました。

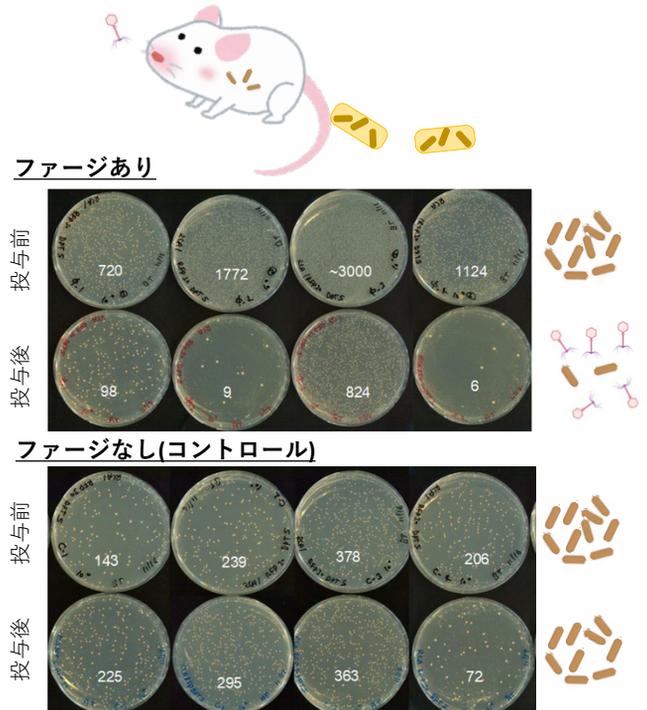
ファージによるマウス腸内細菌の精密制御

ファージ投与により、標的となる肥満細菌以外の細菌叢には影響を与えることなく、標的細菌のみを除去することに成功しました。ファージを投与したマウス群では、腸内細菌叢における標的細菌の割合が有意に減少しました。また、ファージ投与による標的細菌以外の細菌叢への影響を評価した結果、標的細菌以外の細菌には影響がないことが確認されました。

一方で、抗生物質を投与したマウスでは、下痢が発生し、標的細菌の除去と同時に、腸内細菌叢に大きな変化が見られました。この結果から、ファージを使用した腸内細菌の精密制御が、抗生物質に比べて腸内細菌叢への影響を最小限に抑える可能性が示唆されました。



ファージ(左)および抗生物質(右)を食餌に添加した後のマウス(n=4)糞便 (抗生物質投与(右)では下痢が発生)



マウス(n=4)糞便中の肥満細菌に対するファージの効果

今後の研究の展開方向

本研究ではファージを活用することで、腸内細菌叢のバランスを崩すことなく、肥満に関与する腸内細菌の割合を選択的に減少させることに成功しました。これは、健康を損なうことなく腸内環境を精密に制御できる新たなマイクロバイオーム介入手法として、高く評価される成果です。一方で、プロジェクト後半の5年間では、プラネタリーヘルスの理念に基づき、ムーンショット型研究開発事業目標5として、より即効性と社会的インパクトの高い課題への対応を優先する方針となったため、研究資源を「研究課題1」へと重点的に再配分することとなりました。従って、本課題については、前半5年間の成果を一つの節目とし、今後はAMEDなどの外部研究支援制度を活用して、持続的かつ発展的に研究を継続していく予定です。

分担機関 (太字は主たる実施者の機関)

(2)自治医科大学 / (3)東洋大学

項目3：

未利用資源等由来の「食」の栄養組成情報や血中メタボロームなどの情報を非破壊・非侵襲的かつ迅速に推定可能にする分光分析技術を創出する！

主たる実施者： 宮本崇史（筑波大学 助教）

キーワード： ラマン分光法、AI、血中メタボローム

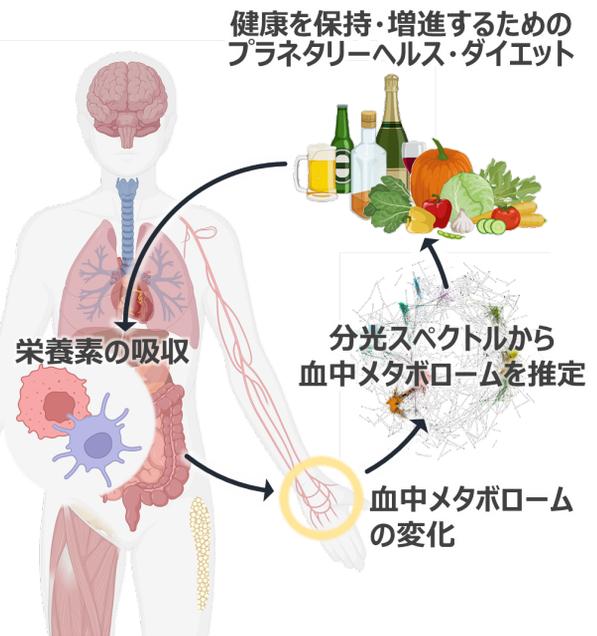
研究背景と達成目標

研究開発テーマの背景と必要性

「食から健康」を実現するためには、摂取した食品等由来の栄養素が、どのように血中メタボロームを変化させるのかをリアルタイムでモニタリングする必要があります。しかし、従来の血中メタボローム解析では、採血した血清または血漿サンプルを質量分析計で測定する必要があったため、コストやリアルタイム性に欠けるという課題があります。

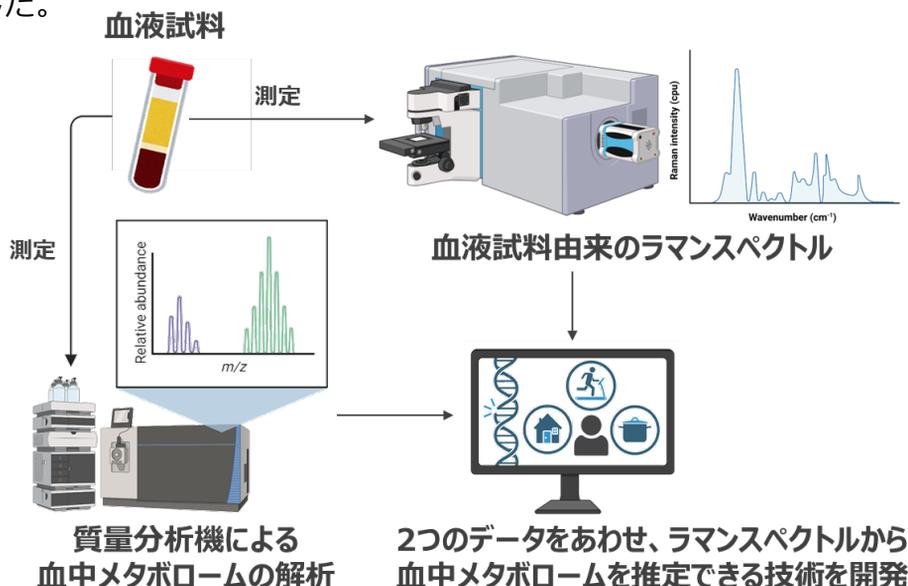
技術開発目標

そこで、本研究項目ではこうした上記課題を解決するため、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技術の開発を目標としました。



主な研究成果

血清および血漿由来のラマンスペクトルから血中メタボロームを高精度に推定する技術の開発に成功しました。



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】

血清および血漿由来ラマンスペクトルから血中メタボロームを推定する技術を開発

本技術では血清および血漿から安定したラマンスペクトルを取得する手法の開発、得られたラマンスペクトルの前処理法の開発、処理したラマンスペクトルから血中メタボロームを高精度に推定するAI技術から構成されます。本研究項目では、これら技術を包括的に開発し、高精度に血中メタボロームを推定する技術を開発することに成功しました。

以上の開発技術の応用により、リアルタイムで食事の影響を可視化し、個々人に最適な食事を提案する技術の開発が期待されます。これにより、パーソナライズド栄養管理の精度向上や健康維持・疾患予防への貢献が期待されます。

生体情報を迅速・非侵襲的に測定する技術



今後の研究の展開方向

本研究では、血清および血漿から得られたラマンスペクトルをもとに、血中メタボロームを高精度に推定する技術を開発しました。将来的にウェアラブルデバイスへの応用を目指しており、リアルタイムで血中メタボロームをモニタリングすることで、個々の健康状態に応じた食事提案や、健康維持・増進を目的とした行動変容の支援が可能となります。さらに、こうした個別化ヘルスデータの集積は、食料生産政策の立案や、新たな食料産業の創出といった、プラネタリーヘルスの理念に基づく社会変革にもつながると期待されます。一方で、プロジェクト後半の5年間では、プラネタリーヘルスの理念に基づき、ムーンショット型研究開発事業目標5として、より即効性と社会的インパクトの高い課題への対応を優先する方針となったため、研究資源を「研究課題1」へと重点的に再配分することとなりました。従って、本課題については、前半5年間の成果を一つの節目とし、今後はJSTやNEDOなどの外部研究支援制度を活用して、持続的かつ発展的に研究を継続していく予定です。

分担機関 (太字は主たる実施者の機関)

(3)東洋大学 / **(4)筑波大学**/ (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