

第6回バイオバンクオープンフォーラム  
「ポストゲノム時代のバイオバンク～求められる解析と検体取得～」

「ヒトマイクロバイオームデータ収集と企業視点から見た利活用への課題」

(一社)日本マイクロバイオームコンソーシアム  
運営委員長 寺内 淳

# COI 開示

発表内容に関連し，過去3年間，開示すべき

COI 関係にある企業などはありません

筆頭発表者： 寺内 淳

責任発表者： 寺内 淳

# 発表内容

- JMBCの紹介
- 測定標準プロジェクト
- ヒト腸内細菌データベースの構築
- バイオバンク利活用の課題

# 一般社団法人日本マイクロバイオームコンソーシアム (Japan Microbiome Consortium, JMBC)



2017年4  
月設立

ヒト微生物叢の素顔を捉え、  
医療と健康の未来を共創する

<http://www.jmbc.life/>

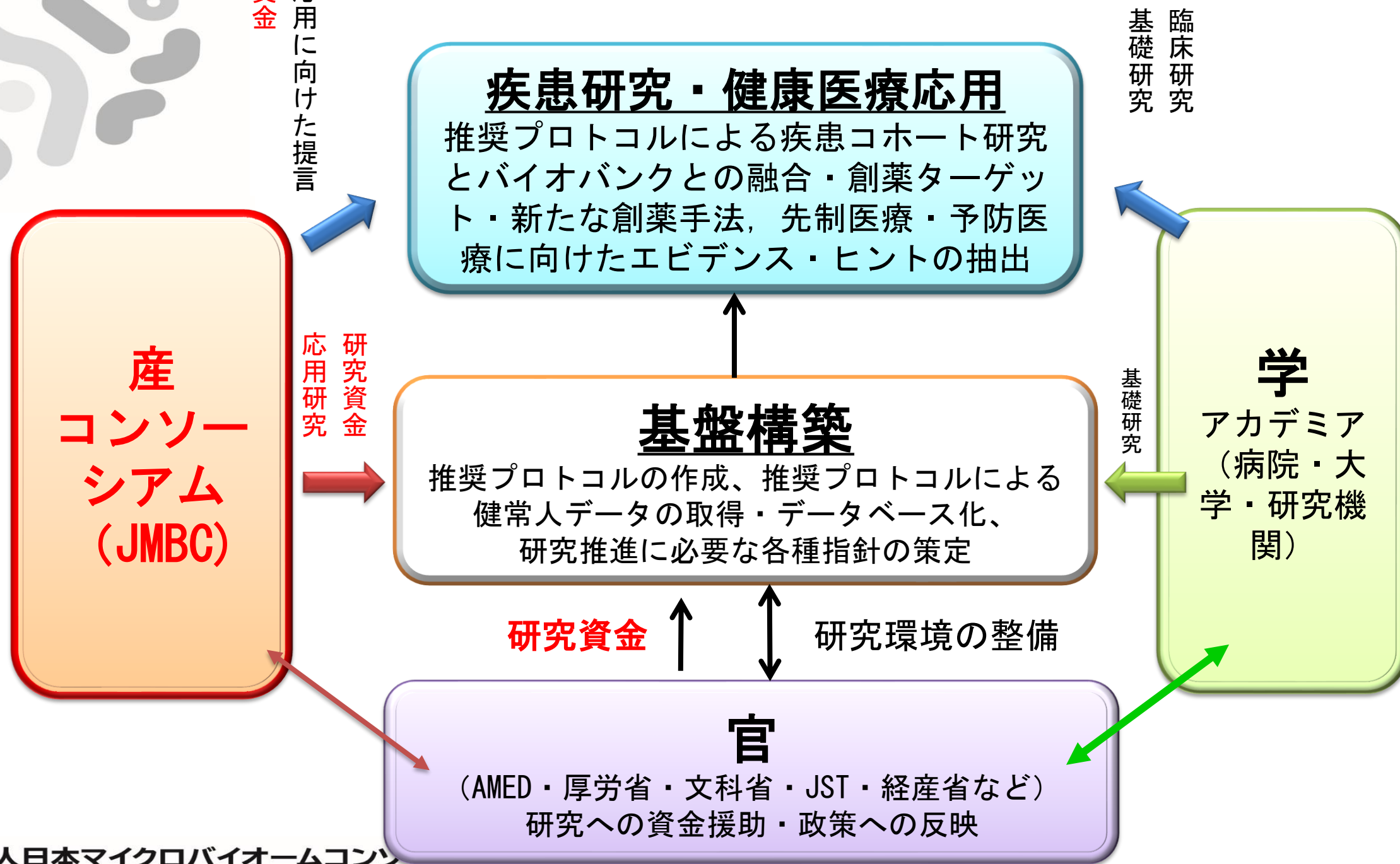
## JMBC会員要件（抜粋）

1. 日本国民の健康と福祉に資する活動を有する団体
2. 日本国内に本社を置いている団体
3. 日本国内で研究開発拠点を有する団体

連絡先 〒530-0011  
大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪タワーC 7階  
事務局 公益財団法人都市活力研究所担当 味村（みむら）  
TEL: 06-6359-1322 Mail: [mimura@urban-ii.or.jp](mailto:mimura@urban-ii.or.jp)



# 産官学連携スキーム



# 日本人は独特の腸内フローラを持つ！



## 世界の動向

欧州：MetaHITプロジェクト（2008-2012） 約30億円規模124人のヒト腸内メタゲノム情報を取得

米国：Human Microbiome Project（HMP, 2008-2013） 約140億円規模、3,000株の分離株ゲノム情報、242人から5,000サンプルの解析を実施（16S）、ボディーマップを構築

HMP phase 2（iHMP, 2014-） 約60億円規模

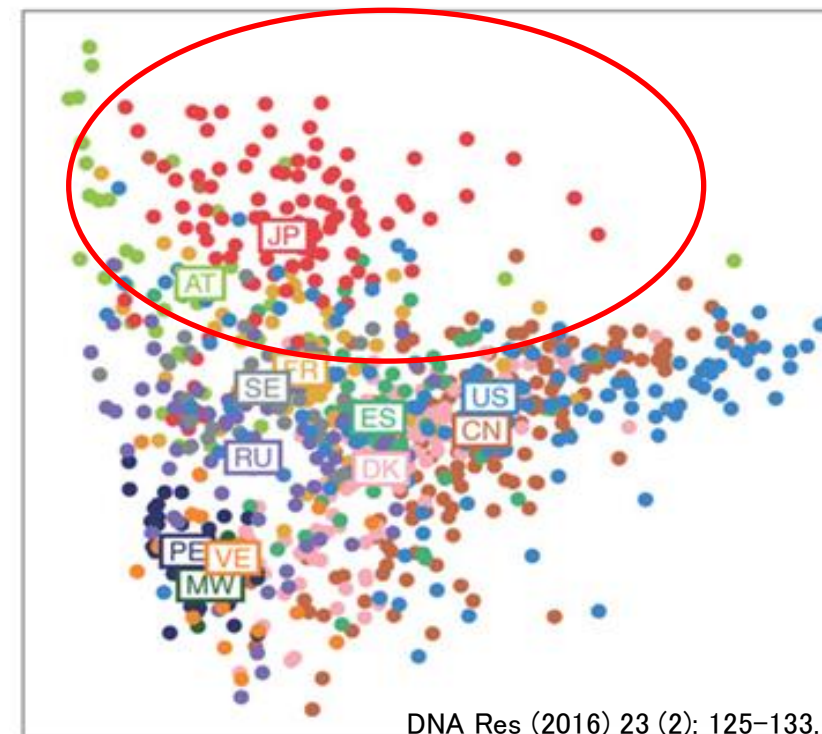
中国：BGI Three Million Genomes PJ（2011-） 100万件のメタゲノム情報を集積

日本：AMED-CREST（2016-2022） 約50億円規模

「微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解とそれに基づく疾患発症のメカニズム解明」

主に基礎研究、ヒト-微生物相互作用メカニズムの解明を推進

標準化、日本人大規模データ収集などの課題の採択はこれまでのところない

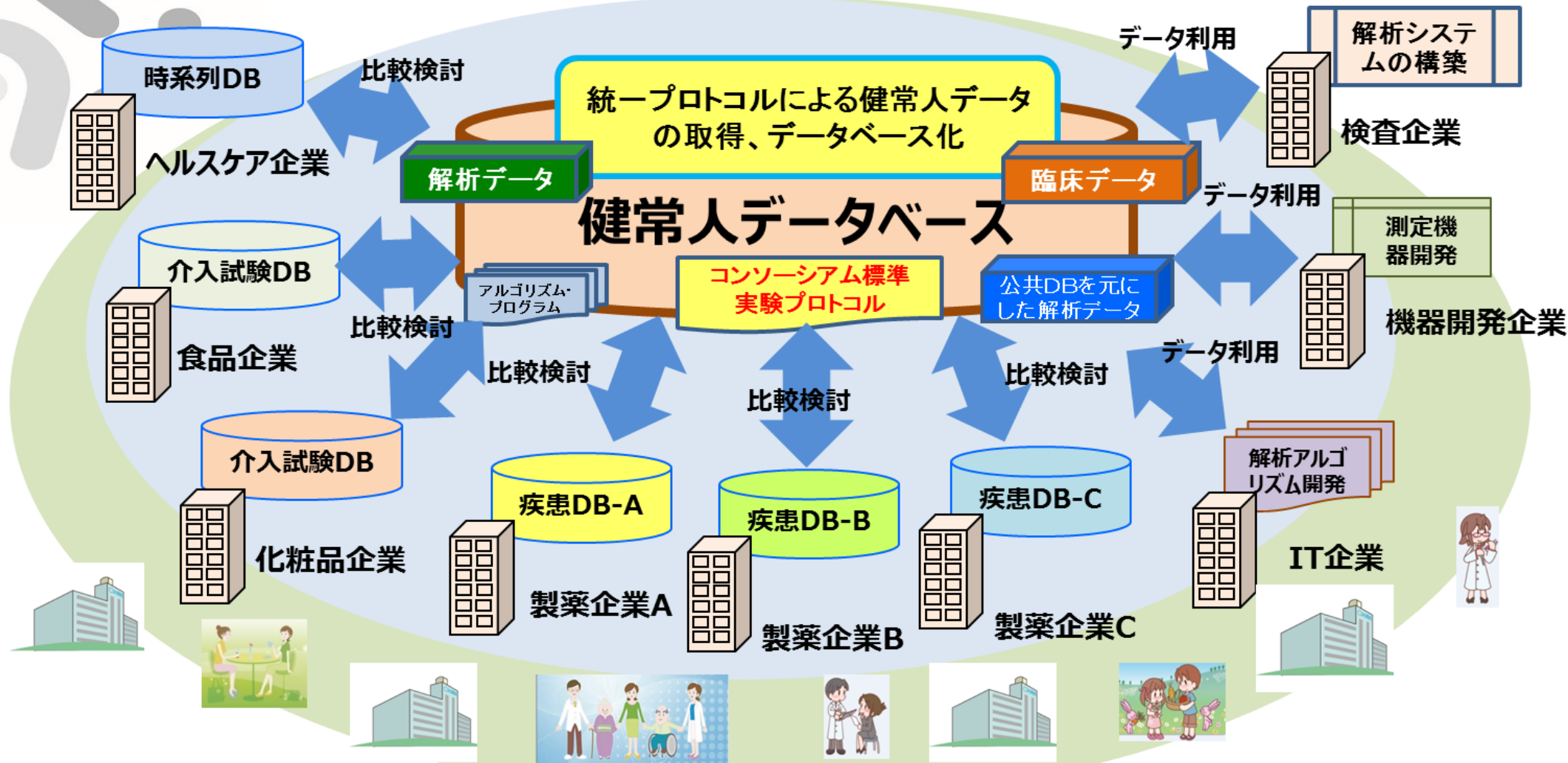


日本人のマイクロバイオームは独自の分布を示す

大規模日本人マイクロバイオームデータが必要

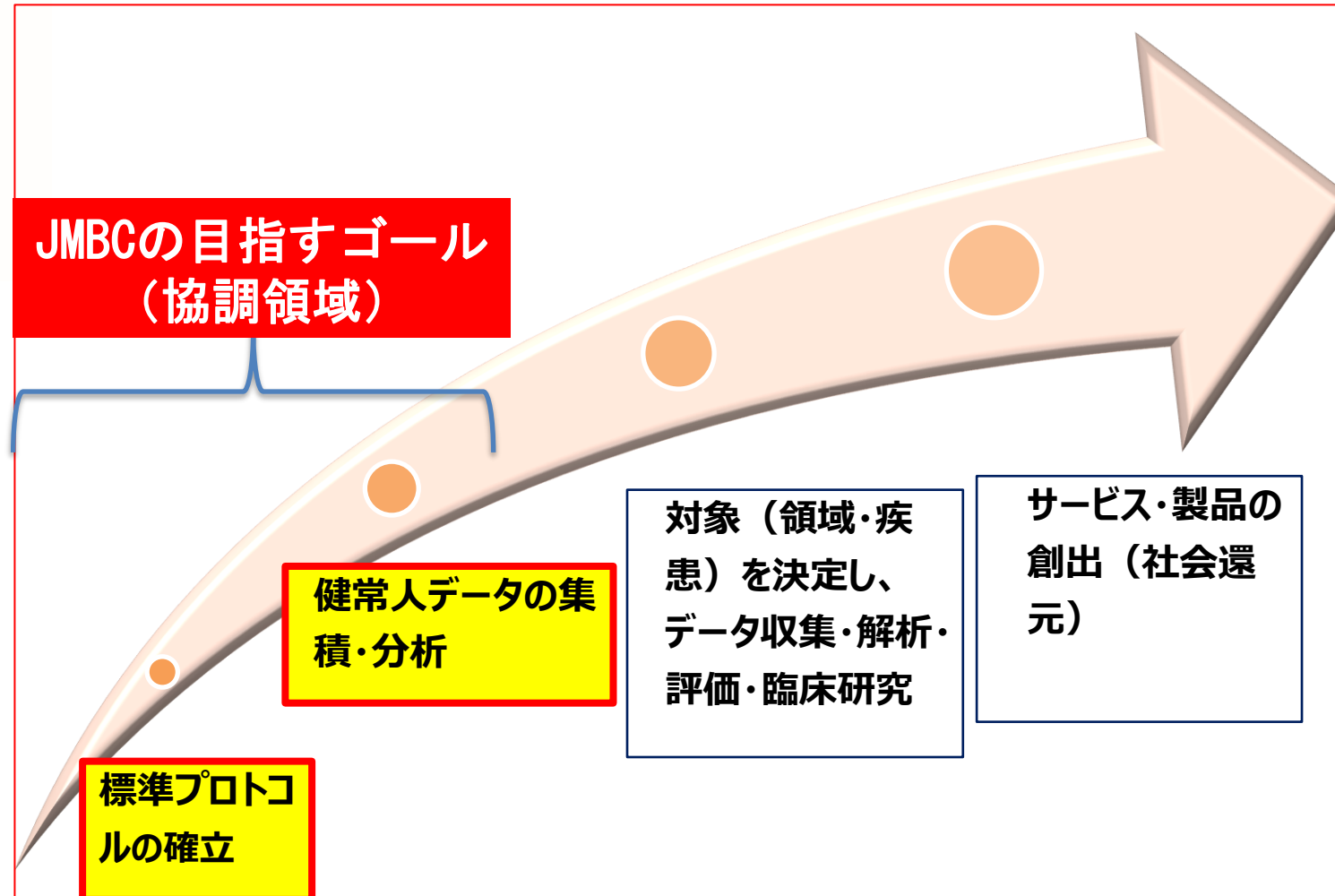


# JMBCが目指す成果と将来市場の関係



- |  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ データベースを利用した健康モニタリングデータサービス</li> <li>✓ 皮膚マイクロバイオームデータによる肌健康管理製品</li> <li>✓ マイクロバイオーム検査サービス (人間ドック、POC)</li> <li>✓ マイクロバイオーム情報に基づく個別化健康食品・化粧品</li> <li>✓ サンプル自動装置 (糞便、皮膚、唾液)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ サンプル輸送及び保管容器、マイクロバイオーム測定機器</li> <li>✓ プロバイオティクス・プレバイオティクスを利用した健康食品</li> <li>✓ Phase IIIや薬剤市販後調査のためのデータ提供</li> <li>✓ IBD等、腸疾患に関する創薬</li> <li>✓ 自己免疫疾患等、免疫関連疾患に関する創薬</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 糖尿病、動脈硬化、メタボリックシンドロームに関する創薬</li> <li>✓ 脳神経系、認知症等に関する創薬</li> <li>✓ 病態モニタリングマーカーとしてのマイクロバイオーム検査</li> <li>✓ コンパニオン診断のためのマイクロバイオーム検査</li> </ul> |
|--|--|--|

# JMBCロードマップ



競争領域：限定的なオープンリソースとするか、あるいは一定期間オープンリソースとしないもの  
非競争領域：一定の基準を設けてオープンリソース、共有可能とするもの



# ヒトマイクロバイオーーム研究ロードマップ



測定標準構築  
(NEDO先導研究プロジェクト)

JMBC・産総研・NITE・理研で測定標準基盤を構築  
(糞便のみ)  
唾液と皮膚の測定基盤はJMBC・産総研で共同研究を開始予定

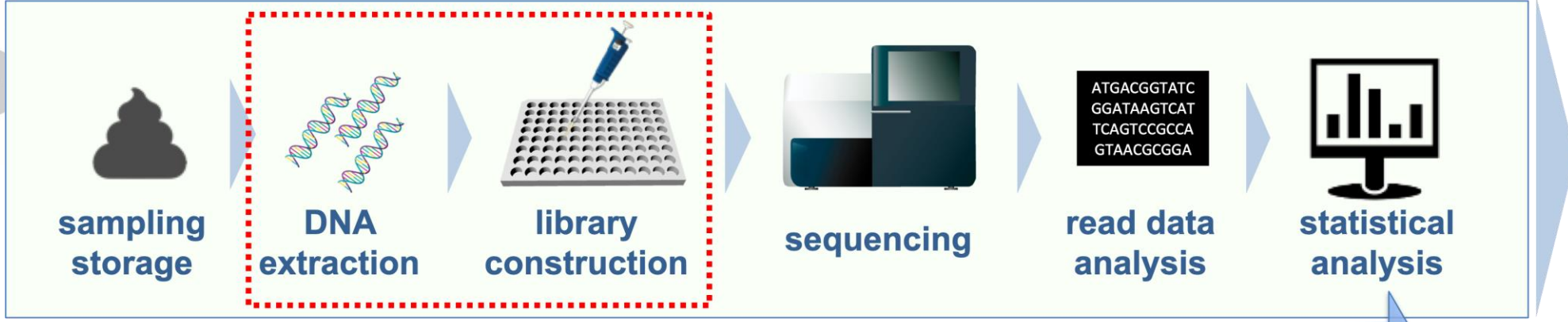
中規模のコホート研究による日本人マイクロバイオーームのカタログ化と介入トライアル (SIP: スマートバイオ)

戦略的イノベーション創造プログラム (スマートバイオ産業・農業基盤技術)  
A. 健康寿命の延伸を図る「食」を通じた新たな健康システムの確立  
A-3: 腸内マイクロバイオーームデータの整備と機能性食品のプロトタイプによる検証

大型コホート研究 (案)  
健康長寿大国に向け産業応用を見越した取り組みが必要

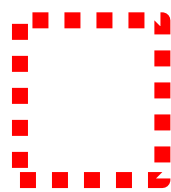
# Establish the standardized protocol

## NGS workflow steps for microbiome analysis



**Biases accumulate at each step of the process**

 <b>DNA extraction</b>	ISOSPIN Fecal DNA Kit (Nippon gene) : <b>Bead-beating method</b>	 <b>library construction</b>	QIAseq FX Kit (Qiagen) : <b>Enzymatic DNA shearing</b> ThruPLEX DNA-Seq Kit (TaKaRa Bio) : <b>Physical DNA shearing</b>	
---	--	---	---	--

 **Standardized steps in this study**

**Documented as SOPs (standard operating procedures)**

Tourlousse D. M. *et al. Microbiome*. 9:95 (2021)  
 Tourlousse D. M. *et al. Microbiol. Spectr.* 10, e01915-21 (2022)

# Mock community & SOP



2022年1月13日 提供開始

ヒトマイクロバイオーム研究開発をサポート

## NBRCヒト常在微生物カクテル

糞便・口腔・皮膚などの常在菌を中心とした20種類の微生物で構成

NBRCヒト常在微生物カクテルに含まれる20種の微生物

菌株部位	学名	NBRC番号	グラム染色	ゲノムサイズ (Mbp)	GC含量 (%)	16S rDNA コピー数	バイオレピタブル
腸内	<i>Anaerostipes caccae</i>	114412	陽性	3.3	44.5	4	1
	<i>Bifidobacterium longum</i>	114370	陽性	2.6	60.1	5	1
	<i>Bifidobacterium longum subsp. longum</i>	114494	陽性	2.5	60.1	4	1
	<i>Blautia sp.</i>	113351	陽性	6.2	46.7	5	1*
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	114504	陽性	2.3	60.3	5	1*
	<i>Enterocloster clostridioformis</i>	113352	陽性	5.7	48.9	5	1*
	<i>Flavonifractor plautii</i>	113805	陽性	4.3	60.4	3	1
	<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. delbrueckii</i>	3202 <sup>T</sup>	陽性	1.9	50.1	8	1
	<i>Ruminococcus gnavus</i>	114413	陽性	3.8	42.5	5	1
	<i>Akkermansia muciniphila</i>	114322	陰性	2.8	55.7	3	1
糞便	<i>Bacteroides uniformis</i>	113350	陰性	5.0	46.2	4	1*
	<i>Escherichia coli (K-12株)</i>	3301	陰性	4.8	50.8	7	1
	<i>Megamonas funiformis (DNA-Mock-003のみ)</i>	114415	陰性	2.5	31.5	6	1
	<i>Megasphaera massiliensis (DNA-Mock-003のみ)</i>	114414	陰性	2.6	50.6	7	1
	<i>Parabacteroides distansoni</i>	113806	陰性	5.2	45.0	7	1*
	口腔	<i>Streptococcus mutans</i>	13955 <sup>T</sup>	陽性	2.0	36.9	5
<i>Cutibacterium acnes subsp. acnes</i>		113869	陽性	2.6	60.0	3	1*
皮膚	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	113846	陽性	2.5	32.2	6	1*
	その他	<i>Bacillus subtilis subsp. subtilis</i>	13719 <sup>T</sup>	陽性	4.3	43.3	10
<i>Pseudomonas putida</i>		14164 <sup>T</sup>	陽性	6.2	62.3	7	1*

お問合せ・受付窓口は裏面をご覧ください



JMBC 糞便メタゲノム解析推奨プロトコル ver.2.1

2020.6.30

### ○背景

日本マイクロバイオームコンソーシアム (JMBC) は、糞便等ヒト試料に関するマイクロバイオーム計測の比較互換性の担保を目的に、それら測定のための標準的推奨プロトコル (standard operating procedure, SOP) の開発を産業技術総合研究所 (産総研)、製品評価技術基盤機構 (NITE)、理化学研究所 (理研) と共同で実施している。本活動は以下の方針のもと実施されている。

- マイクロバイオーム関連計測データの信頼性確保、比較互換性を担保するための標準基盤 (標準物質や推奨プロトコル等) を整備し、現在進められているヒトマイクロバイオーム研究や今後実施されるヒトマイクロバイオーム研究における関連計測の標準化を推進する
- 精度が確認された標準物質によりマイクロバイオーム計測の各ステップにおける統計的ばらつきを特定し、確かな科学的知見をもとに正確な計測を実現するプロトコルを開発、それらを推奨プロトコルとする
- 推奨プロトコルの選定には、計測の精度性を最も重要な指標としつつ、簡便さや国内の試業供給ルートなど、産業界で広く活用されることを前提に必要な要素を満たすことを考慮する
- 技術の進展に対応した新たな推奨プロトコルや、JMBC 参画企業における独自のプロトコル開発を行うためのガイドラインを作成し、マイクロバイオーム関連計測データの信頼性確保、比較互換性を担保しつつ測定方法の多様性を許容する仕組みを作る

本推奨プロトコルは、糞便を対象にしたメタゲノム解析を実施するプロトコルとして開発されたものである。

<https://jmbc.life/news/images/SOPv1.2.pdf>

Cell Mock及びDNA mock はNITEから購入可能  
SOP はJMBCのHPに掲示

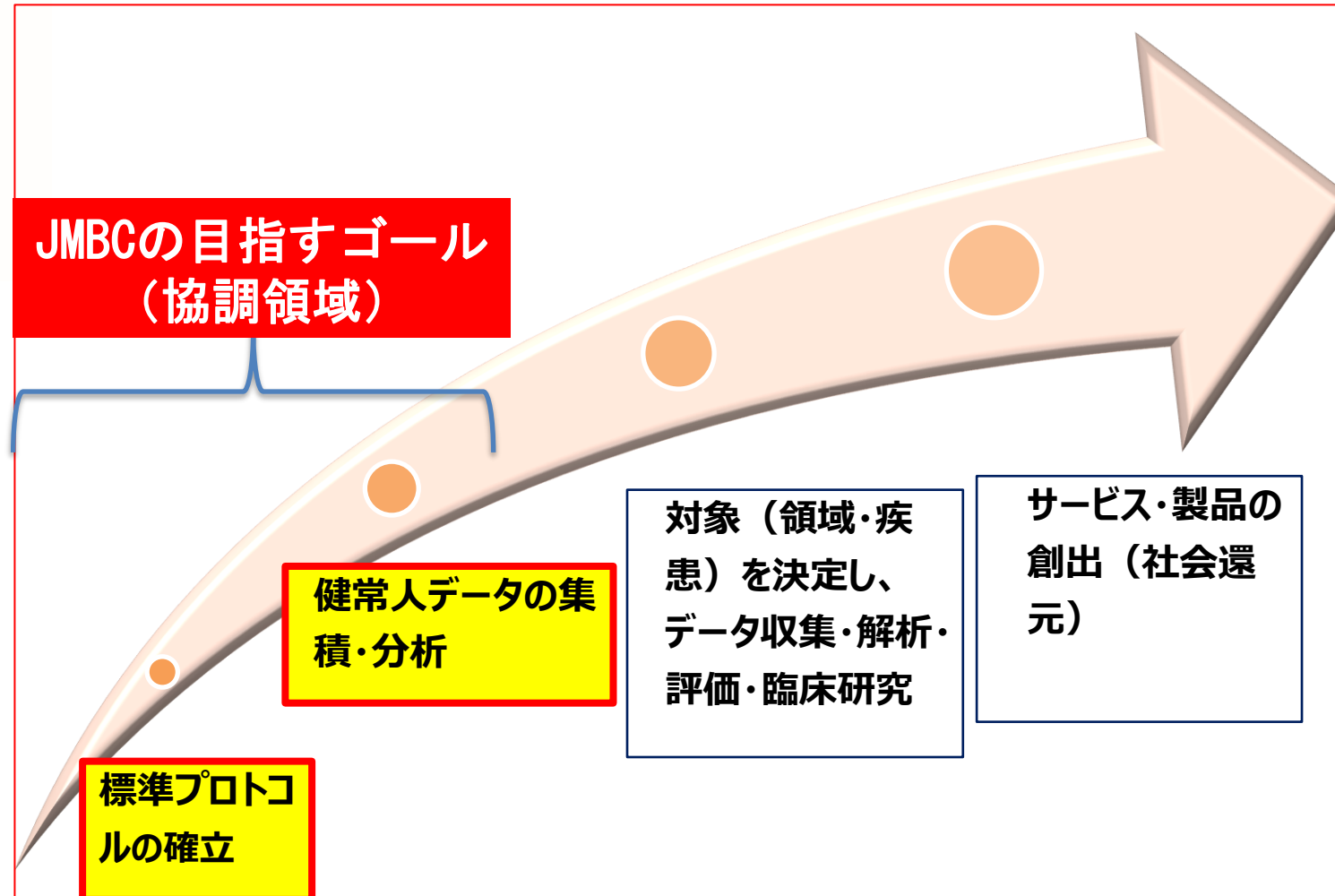
<https://www.nite.go.jp/nbrc/industry/microbiome/cocktail20220113.html>



# 標準化の普及・国際展開に向けて

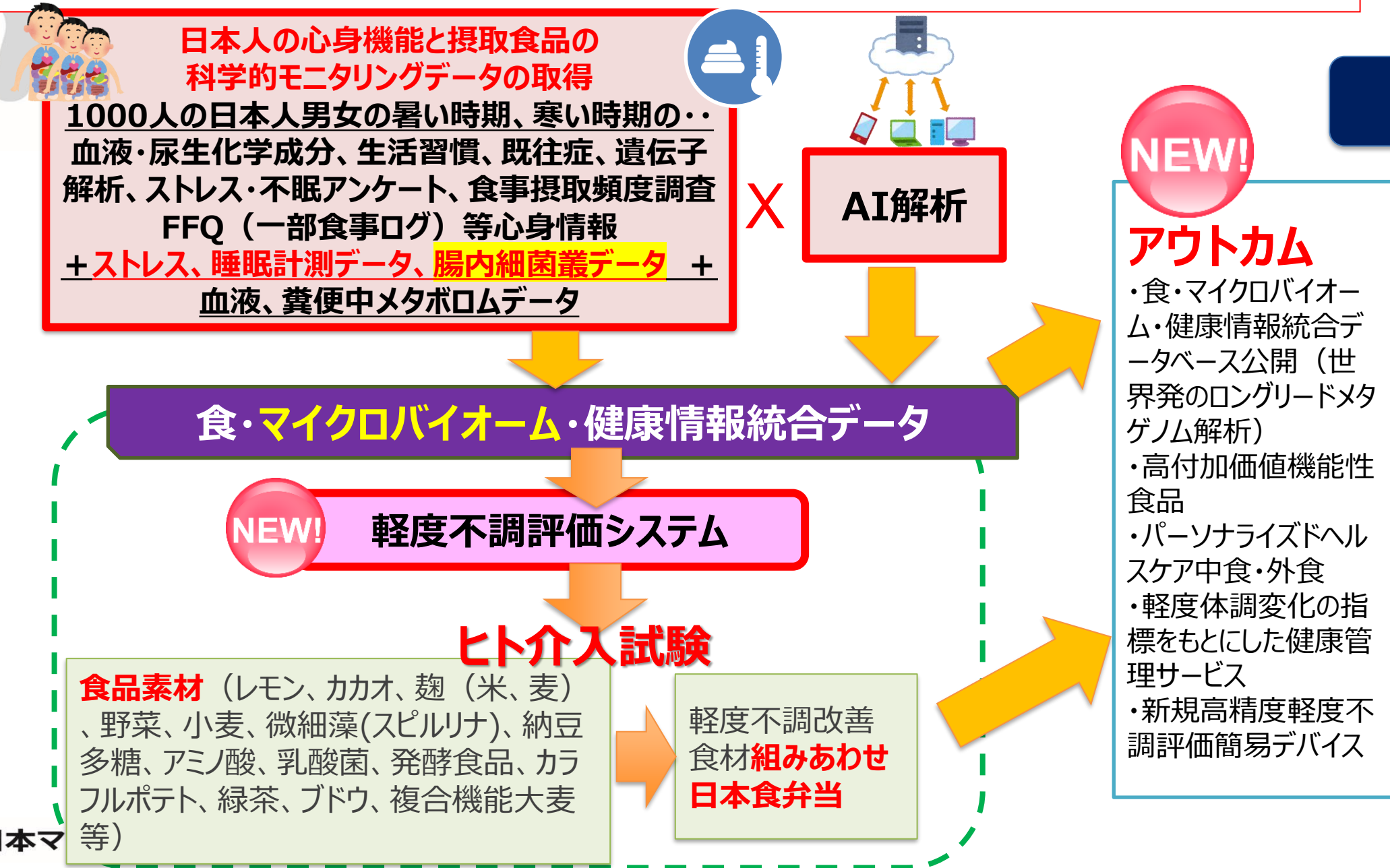
- 国内外における普及・国際的展開は大きな課題
- 利活用の具体例(特にMockを使った事例)を増やすことも重要
- すでに室間共同研究を実施しているが、さらに異なる施設間でのデータを増やししながら、精度管理にも応用したい

# JMBCロードマップ



競争領域：限定的なオープンリソースとするか、あるいは一定期間オープンリソースとしないもの  
非競争領域：一定の基準を設けてオープンリソース、共有可能とするもの

農林水産物・食品の健康増進効果に関する科学的エビデンスを獲得し、それを活用して民間企業が国民のヘルスケアに貢献する高付加価値食品開発、アプリ開発、サービス提供などを行う。



SIP

**NEW!**  
**アウトカム**  
・食・マイクロバイオーム・健康情報統合データベース公開（世界発のロングリードメタゲノム解析）  
・高付加価値機能性食品  
・パーソナライズドヘルスケア中食・外食  
・軽度体調変化の指標をもとにした健康管理サービス  
・新規高精度軽度不調評価簡易デバイス



**ロングリード配列にショートリード情報を貼り付けることで、高分解能解析が可能となる  
世界最高品質データベースが構築できる。**

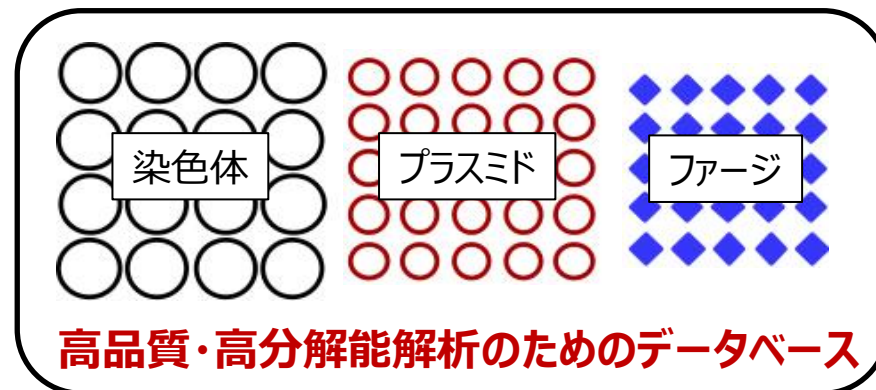
健常人230人分のロングリードデータ

健常人1000人分のショートリードデータ

SIP

↓  
配列データをつなぎ、染色体、プラスミド、ファージそれぞれの完全体を再構築

↓  
ロングリードシーケンスで構築した完全体の配列に貼り付け（マッピング）し、定量化



マッピング

ショートリードデータ

定量化

・微生物組成      ・遺伝子構成  
・プラスミド組成      ・比較分析  
・ファージ組成      ・相関解析

日本人腸内マイクロバイオームの  
高分解能解析

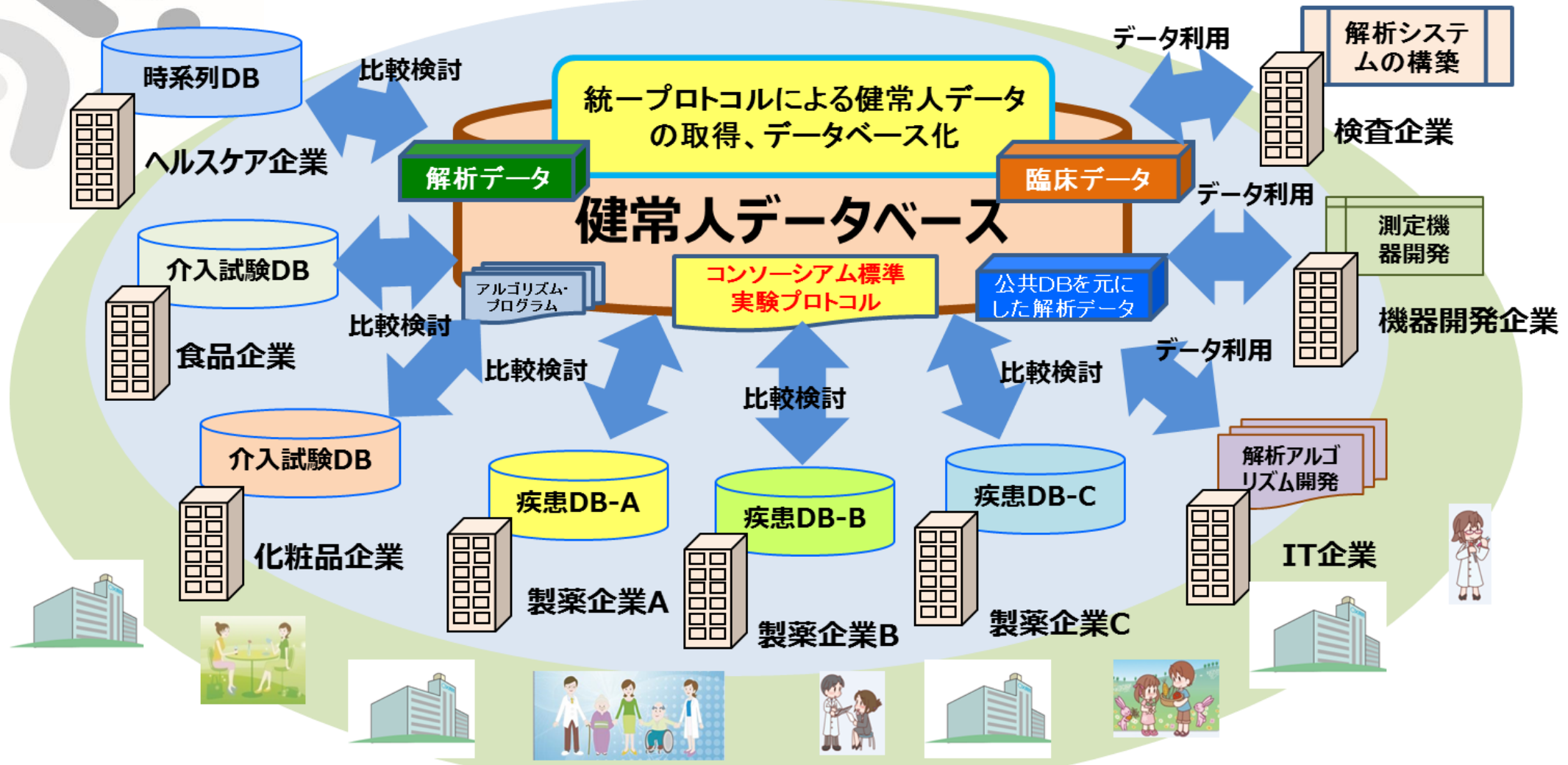
環境変化に迅速に対応するプラスミド、ファージ、横移動遺伝子、微生物種の検出  
→ **マイクロバイオーム研究のための新コンセプトデータベースを開発・公開**

プラスミド、ファージの殆どが新規  
⇒ **未知の機能遺伝子が見出される可能性**

# バイオバンク利活用の課題

- **標準プロトコル・標準品の普及（国内・海外）**
  - 利用機関に限られる
  - バリデーション試験方法の事例化
  - 国際連携（米国、アジアとは交流開始済み）
  - ブリッジング手法の開発（異なる手法のデータを統合解析）
- **データ利活用に関する障壁**
  - データスポンサーによる利活用ルールの違い（エンバーゴ期間など）
  - 高いインフォマティクス能力の提供と活用（特に複雑なマイクロバイオームの解析およびホストとの相互作用の理解）
- **マイクロバイオーム関連サンプル保管・質の担保**
  - 微生物サンプル及び微生物由来DNAサンプルの長期安定性
  - 保管場所・保管費・リソース及び予算の確保（産学官の連携）

# JMBCが目指す成果と将来市場の関係



- |  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ データベースを利用した健康モニタリングデータサービス</li> <li>✓ 皮膚マイクロバイオームデータによる肌健康管理製品</li> <li>✓ マイクロバイオーム検査サービス (人間ドック、POC)</li> <li>✓ マイクロバイオーム情報に基づく個別化健康食品・化粧品</li> <li>✓ サンプル自動装置 (糞便、皮膚、唾液)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ サンプル輸送及び保管容器、マイクロバイオーム測定機器</li> <li>✓ プロバイオティクス・プレバイオティクスを利用した健康食品</li> <li>✓ Phase IIIや薬剤市販後調査のためのデータ提供</li> <li>✓ IBD等、腸疾患に関する創薬</li> <li>✓ 自己免疫疾患等、免疫関連疾患に関する創薬</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 糖尿病、動脈硬化、メタボリックシンドロームに関する創薬</li> <li>✓ 脳神経系、認知症等に関する創薬</li> <li>✓ 病態モニタリングマーカーとしてのマイクロバイオーム検査</li> <li>✓ コンパニオン診断のためのマイクロバイオーム検査</li> </ul> |
|--|--|--|

# Acknowledgements



Collaborators



Funding