

腸内環境に基づく層別化ヘルスケアがもたらす未来

村上慎之介^{1,2}・福田 真嗣^{1-5*}

はじめに

株式会社メタジェン（以下、メタジェン）は、慶應義塾大学と東京工業大学の研究者らによって設立された大学発バイオベンチャーである。「最先端科学で病気ゼロを実現する」を経営理念に掲げ、腸内環境に基づく層別化ヘルスケアによる健康維持・疾患予防の実現を目指している。代表取締役社長CEOを務める福田が慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）に所属していることから、同研究所と同じく山形県鶴岡市の先端研究産業支援センター（鶴岡メタボロームキャンパス）内に本社を構えている。本稿ではメタジェンの設立経緯や取組みについて紹介する。

創業経緯

メタジェンは福田、山田、水口という3人の研究者により2015年3月に設立された。

代表の福田は、学部3年時の1999年に明治大学の研究室で腸内細菌に出会った。以降、現在まで19年にわたり、腸内細菌の研究を続けている。学部から博士号取得までの9年間を明治大学農学部で過ごしたが、恩師から「農学は実学。研究成果を社会実装することも大事」との教えを受けた。学位取得後は、理化学研究所の大野博司先生のもとで腸内細菌と粘膜免疫に関する研究を行い、研究成果をNature誌に複数報告することができた。それらと同時に、得られた研究成果を自らの手で社会実装し

たいと考えるようになった。そのような状況の中、以前より学会で親交のあった井上浄氏（株式会社リバネス取締役副社長CTO）の紹介によって丸幸弘氏（株式会社リバネス代表取締役CEO）と出会い、彼らの支援を受けながら創業メンバーを集め、2015年3月にメタジェンを起業した。

副社長CTOを務める山田拓司（東京工業大学生命理工学院准教授）は、京都大学大学院理学研究科にてバイオインフォマティクスを学び、博士号を取得後、ドイツの欧州分子生物学研究所で腸内細菌叢のメタゲノム研究を続けていた。当時の米国や欧州では、腸内細菌叢研究に国から莫大な予算が配分されていたが、当時の日本はそのような状況ではなく、日本国内で腸内細菌叢研究をさらに発展させるためには、新たな研究資金の獲得様式が必要であった。こういった背景から福田と山田は、共に自らの責任において研究成果を社会実装し、研究と社会を循環させるエコシステムを構築することを決意した。

もう1人の創業者である水口佳紀は、創業当時、東京工業大学大学院生命理工学研究科の修士課程の学生であった（現在は博士号取得後、専任取締役となっている）。再生医療や組織工学を専門とする研究者であり、研究成果で世界の人々を健康にしたいという想いを抱いていた。真に健康な社会を目指すのであれば、意識せずとも疾患を予防する技術が必要だと感じ、「トイレで健康状態をセンシングする」というアイデアで株式会社リバネス主催のビジネスプランコンテストに出場していたと

株式会社メタジェン

<会社概要>

設 立 2015年3月18日
代 表 福田真嗣（代表取締役社長CEO）
資 本 金 3,500万円（準備金含む：2018年6月末現在）
従 業 員 数 11名（2018年6月末現在）
事 業 内 容 腸内環境に基づく層別化医療・ヘルスケア事業
U R L <https://metagen.co.jp/>
本 社 山形県鶴岡市覚岸寺宇水上246-2

<企業理念>

「最先端科学で病気ゼロを実現する」

便から腸内細菌叢の遺伝子情報と腸内代謝物質情報を抽出し、それらを網羅的に統合解析する独自技術「メタボロゲノミクス[®]」を用いて、腸内環境に基づいた新たな健康評価方法を開発しています。また、エビデンスに基づく腸内環境改善プログラムを提案することで、健康維持や疾患予防を図る「腸内デザイン」を推進し、病気ゼロ社会の実現を目指しています。

* 著者紹介 株式会社メタジェン（代表取締役CEO） E-mail: sfukuda@metagen.co.jp

¹株式会社メタジェン、²慶應義塾大学先端生命科学研究所、³JST さきがけ、⁴筑波大学医学医療系、

⁵神奈川県立産業技術総合研究所

ころ、リバネスを通じて福田、山田の紹介を受けた。意気投合した3名の研究者は熱い想いを共にし、株式会社メタジェンの創業に至った。

企業理念

メタジェンの企業理念は「最先端科学で病気ゼロを実現する」である。個々人に合わせた腸内環境の適切なコントロール（腸内デザイン）による健康維持・疾患予防の実現を目指している。

近年、腸内細菌叢のバランスの乱れはさまざまな疾患のリスクファクターとなることが報告されていることから、個々人で異なる腸内環境を適切に評価し、各々に合わせた最適な手法によって腸内環境を改善することで、環境要因に起因する多くの疾患を未然に防ぐことができると考えられる。そうなれば、遺伝的素因により発症する疾患の予防や治療へ国費を集中することができるため、将来的にあらゆる病気を根絶することが可能になるのではないかと考えている。

「病気ゼロ」を実現したその先は、「長寿ハピネス」を真に実現すべき未来と考えている。これは、健康で長生きするだけでなく、好きなことや、やりたいことをやり続けられる社会を指している。日本国民の平均寿命は世界でもトップクラスであるが、平均寿命と健康寿命には男性でおよそ9年、女性でおよそ12年の差があり（平成28年の統計による）、終末期の介護やこれに起因する医療費の増加は重大な社会問題となっており、人々が「健康やかに老いる」ことのできる社会の創出が求められている。

その第一歩として、メタジェンでは「腸内デザイン」の技術確立を目指している。これまでに、慶應義塾大学と東京工業大学で培ってきた「メタボロミクス」と「メタゲノミクス」という二つの最先端テクノロジーを統合した「メタボロゲノミクス*」に基づく腸内環境評価技術の開発や、便中に含まれるさまざまな情報を常温かつリキッドフリーで保存する技術の開発を行ってきた（特願2018-48606）。

今後は開発したこれらの技術を活用し、便から個々人の健康状態や病気のリスクを評価する「個人向け腸内環境評価事業」を展開する予定である。その際、依頼者の腸内環境を評価するのみならず、腸内環境を適切に分類し、改善できるような科学的根拠に基づく食習慣・生活習慣の改善提案を行い、層別化ヘルスケアに基づく「病

気ゼロ社会」の実現を目指していきたいと考えている。

メタボロゲノミクス

腸内環境を評価する具体的な手法として、メタジェンが提唱するメタボロゲノミクスの概要は以下の通りである。

腸内細菌叢のバランスが乱れると、肝臓がん¹⁾や動脈硬化^{2,3)}などさまざまな疾患につながるということが報告されている。宿主に影響を及ぼす因子の多くは、腸内細菌の構成成分や、腸内細菌が産生する代謝物質であることから、腸内環境から疾患のリスクなどを評価するためには「どのような菌がどのくらいいるか」を知る腸内細菌叢のメタゲノム解析に加えて、「どのような化合物がどのくらいあるか」を知るメタボローム解析も並行して実施することが重要であると考えられる。この二つの技術を組み合わせ、さらにバイオインフォマティクスを活用しながら統合解析を行う概念が「メタボロゲノミクス」である。

メタゲノミクスによって得られる腸内細菌叢の遺伝子情報とメタボロミクスによって得られる腸内代謝物質情報を統合することにより初めて、どのような腸内細菌が何を産生し、それらがどのように宿主へ作用しているのか、すなわち宿主-腸内細菌叢間相互作用の理解につながる。メタボロゲノミクスにより腸内細菌叢機能を包括的に理解することができれば、将来的には、科学的根拠に基づく腸内環境の適切な制御につながると考えられる。

レスポonder・ノンレスポonder

腸内環境を適切に「評価」するためには上述のメタボロゲノミクスの概念が重要であるが、腸内環境を「制御」するためには、個々人によって異なる腸内環境に合わせたアプローチが必要であると考えられる。近年のいくつかの研究でも、個人ごとに異なる腸内環境の違いに基づいて、ある食品や医薬品を摂取した際の効果が個々人で異なる例が報告されている。それらの研究では効果が得られる人を「レスポonder」、得られない人を「ノンレスポonder」と定義しており、腸内環境に基づく層別化ヘルスケアにおいてはレスポonder・ノンレスポonderの概念が重要であると考えられる。

その一例として、穀物の一つである大麦を摂取した際、その次の食事による血糖値上昇が抑えられる「セカンドミール効果」という事象が知られている。この効果は大麦を摂取した際に腸内細菌叢中のプレボテラ属細菌の割合が増加する人のみで得られることが2015年に報告された⁴⁾。この場合、大麦摂取によってセカンドミール効

*「メタボロゲノミクス」は株式会社メタジェンの登録商標（第5872967号）です。

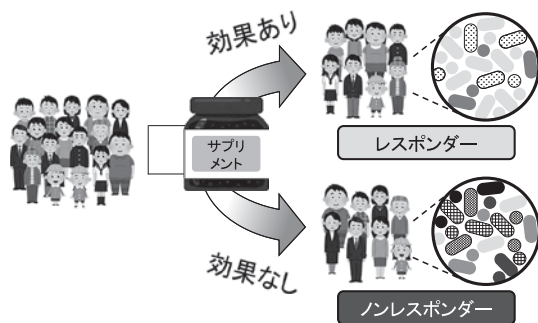


図1. 腸内環境に基づくレスポナー・ノンレスポナーの概要。摂取物の効果を得られるヒトをレスポナー、得られないヒトをノンレスポナーと呼ぶ。腸内環境は人によって違いがあるため、摂取物の効果が腸内環境を介して発揮される場合、その効果は腸内環境のタイプに依存する。

果が得られる人は「レスポナー」、効果が得られない人は「ノンレスポナー」となる。また、レスポナーはノンレスポナーと比較して、もともとのプレボテラ属細菌の比率が高かったことから、腸内細菌叢に占めるプレボテラ属細菌の割合を指標にして、大麦摂取に先立ちセカンドミール効果が得られるかどうかを推測することができる可能性がある。

また、がん治療薬として近年注目されている免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体）についても、その効果が得られる人とそうでない人とは腸内細菌叢のパターンが異なることが報告されている⁵⁻⁹⁾。

これらの研究成果から、食品や医薬品などわれわれが経口摂取するものは、腸内環境を介して宿主に影響をおよぼすことが多々あると考えられ、レスポナー・ノンレスポナーの概念は経口摂取品とそれによってもたらされる影響との間で普遍的に存在するものと考えられる(図1)。腸内環境は個人で異なることから、有益な効果が期待されている食品（特定保健用食品や機能性表示食品など）や医薬品などが腸内環境を介して効果を発揮している場合、すべての人に一律な効果がもたらされる可能性は低く、レスポナーとノンレスポナーが存在することを認識する必要がある。したがって、食品などの摂取によって腸内環境の制御を目指す場合には、あらかじめ腸内環境の特徴を把握し、レスポナーの特徴に一致する食品を摂取することが重要である。そのためには、有益効果が期待されている食品などのレスポナーの特徴をあらかじめ把握しなければならない。たとえば先述の大麦の研究を例にあげれば、自身の腸内細菌叢プロファイルを解析し、プレボテラ属細菌の比率が多ければ、血糖値の上昇抑制を期待して大麦を摂取することも

できるが、プレボテラ属細菌の比率が少ない場合には大麦を摂取してもセカンドミール効果は期待できない可能性が高い。その場合には大麦の摂取に先立って、まずプレボテラ属細菌の比率を増加させるようなアプローチを講じるなど、腸内環境情報に基づく適切な健康維持・疾患予防法を実用化していく必要があると考えている。

腸内環境に基づく層別化ヘルスケア

人々の腸内環境を適切にコントロールし、健康維持・疾患予防を行うにあたり、腸内環境の個人差も重要なキーワードとなる。腸内環境は食習慣や生活習慣などが影響し、個人ごとに異なることがわかっている。実際に筆者らの研究でも、日本国内の同地域に居住する健常者においてさえ腸内細菌叢のバランスは個人差が大きいことが明らかになっている¹⁰⁾。そのため、画一的な手法では個人々の腸内環境を適切にコントロールすることは困難である。そこでまずは、日本人の腸内環境を機能別に区分けした「腸内環境パターン」を構築し、それぞれのパターンに適した腸内環境改善ソリューション（食品、飲料、サプリメントなど）を提案する層別化ヘルスケアを実現したいと考えている。そのために、現在多くの食品企業や製薬企業などと連携して共同研究開発を進めている。

共同研究では主に各企業が有する商品について臨床試験を実施し、それらの商品が腸内環境におよぼす影響の詳細を明らかにすることを目的としている。有益な効果が期待される場合には、各商品について先述のレスポナー、ノンレスポナーの特徴を明らかにすることもできる。これらのデータを解析することにより、たとえば「△△という商品は、○タイプの腸内環境を持つ人の便秘を解消できる」というような、健康維持に有益な科学的根拠に基づく情報を得ることが可能である。これらの情報を蓄積することによって、個人の腸内環境を評価した際に「あなたの腸内環境は○タイプなので△△という商品が合っている」といったエビデンスに基づく情報をフィードバックすることができる。

このような「個人向け腸内環境評価事業」を足がかりに、将来的には健康診断や人間ドック事業への参入を目指している。その第一歩として、2018年6月に日本赤十字社医療センターとの共同研究も開始した。検診を通じて腸内環境を評価し改善策を提案することや、定期的な腸内環境評価によって以前と比べて大きな変動がないかを確認することは、疾患の予防に非常に重要である。腸内環境は個人ごとに異なるが、一般的に同一個人内では比較的安定であることが明らかになっているため、腸

内環境に大きな変動が生じた場合には、何らかの疾患のリスクが増加している可能性が推察される。健康診断や人間ドックを通じて本事業を展開できれば、「病気ゼロ社会」の実現に近付くことができると考えている。

病気ゼロ社会の実現に向けて

メタジェンが腸内デザインにより実現を目指している「病気ゼロ社会」や、その先の「長寿ハピネス」を達成するためには、健康寿命の延伸が不可欠である。その際に重要なことは、「健康なうちから健康維持に取り組むこと」である。恐らく多くの人は自身や身近な人が体調を崩した時、あるいは病気に罹患した時に初めて「健康」の重要性に気がつくことだろう。しかし、一度病気に至ってしまうと、健康な状態に戻ることは困難な場合も多い。特に、生活習慣病など長期的な食習慣や生活習慣に起因する疾患の場合はなおさらである。そこで、健康なうちから健康維持に取り組むことが重要であるが、健常者にその意識付けをすることは容易ではない。したがって、「健康を意識しない健康社会」を構築することが重要である。そのためには、スマートトイレやウェアラブルデバイスなど、IoTの活用によって日常の中で自動的に健康維持に寄与する情報を取得し、フィードバックする社会を構築しなければならない。

そのような取組みの一例として、たとえば、代表的なトイレメーカーであるTOTO株式会社では、排便臭から健康状態をモニタリングし、病気の早期発見や健康維持につなげる研究開発を行っている¹¹⁾。便臭から大腸がんの腫瘍の大きさを推測できることから、健康診断に行かずとも自宅で大腸がんのリスクを判定し、早期発見につなげることが期待できる。また、メタジェンが掲げる腸内デザインとスマートトイレやAIを融合することができれば、便から瞬時に腸内環境を評価し、その時にもっとも適した食事内容を割り出して健康維持や疾患予防に有益な食事が自動的に提供される「スマートハウス」のようなものも実現できるのではないかと考えている(図2)。

近い将来においては、たとえばスーパーマーケットの陳列棚が腸内環境タイプごとに分けられるような未来が来ることを想定している。多くの方が自身の血液型を把握しているのと同様に、消費者が自らの腸内環境タイプを当たり前を知る社会を創出することで、日常の「食」が疾患予防に直結することになる。すなわち、科学的根拠に基づく医食同源を実践するのが腸内環境制御に基づく病気ゼロ社会の実現へ向けた第一歩である。

このようにして人々の健康寿命が延伸した先の未来で

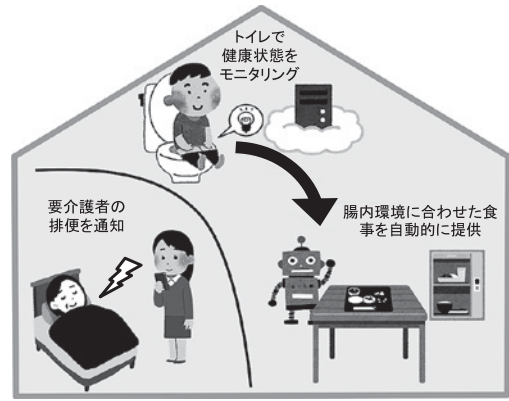


図2. スマートハウス構想。スマートトイレやAIを融合することにより、健康維持に最適な食事の自動提供や、要介護者の排泄に関する情報を介護者に自動通知する。

は、健やかに老いることのできる社会の創出が求められる。現時点においても、介護や看護の現場において排泄に関する問題は多数存在する。たとえば、自立排泄が困難な要介護者においては、介護者が排尿・排便のタイミングを察知できず失禁に至るケースや、排泄ケア用品を使用した場合でも排泄後の処置が遅れることによって皮膚疾患につながるケースなどが問題視されている。これらを解決するアイデアとして、超音波によって腸の動きをセンシングすることにより、排便を予告するウェアラブルデバイスの開発などが進められている¹²⁾。このように、「健康を意識しない健康社会」や、その後の「長寿ハピネス」の実現のためには、腸内環境やその周辺領域とIoTとの融合が今後益々重要になると考えられる。

未来の起業家へ向けて

メタジェンが目指す未来は「病気ゼロ社会」であるが、これは現実的に考えれば、その実現が相当に困難であることは容易に想像がつかだろう。しかし、誰かが本気で取り組まなければ、絶対に実現することはできない未来でもある。そのような難しい課題に対して、メタジェンのメンバーは誰もが病気ゼロ社会の実現を目指して、情熱を持って日々研究開発や業務に邁進している。世界を変えるためには、一人ひとりの「情熱」が何より重要なのである。

また、日々の課題を解決し、夢の実現へ近づく上でもう一つ重要なことは、多様な知識や意見、考え方などを柔軟に取り入れることである。この「異分野融合」は、解決が難しい課題に取り組む際には非常に重要な概念だと考えている。課題解決のみならず、異分野融合によって新たな課題発見につながり、起業の原動力となるニーズ、すなわち解決すべき社会課題が見つかることもある

だろう。メタジェンでは腸内環境に関する事象を中心とした研究開発に取り組んでいるが、メンバーのももとの専門分野は腸内細菌学や消化器内科学のみならず、組織工学、温泉療法学、材料工学、植物病理学、情報学など多岐にわたり、まさに異分野融合そのものである。各々が自身の知識や経験に基づいた意見を出し、それらを互いに融合させることで、課題に対する解決策が見いだされることを日々実感している。

何かをやってみようと思う時、本当に重要なことは「できるか、できないか」(実現可能性)ではなく、「本気でやりたいと思えるかどうか」(情熱)である。どんなに実現可能性が低くても、本気で実現を信じて思考を巡らせ行動すれば、多くの場合は解決策にたどり着けるものであるし、協力者も現れる。またその際、自分の世界だけで完結させずに異分野の知識や意見を取り込むことも重要である。「情熱」と「異分野融合」をキーワードに、新しい挑戦をすることが人類社会の発展につながるだろう。本著を通して、われわれと共に病気ゼロ社会の実現に挑戦していただける仲間が現れれば、この上ない喜びである。

おわりに

腸内環境に関する研究や、腸内環境を介した健康維持・疾患予防に関わる産業は近年急速に発展している。さまざまな研究成果によって多くのことが明らかになってきたが、その一方で解決すべき課題が多数あることもまた明らかになってきている。たとえば、さまざまな疾患において患者と健常者とは腸内細菌叢のバランスが異なることが報告されているが、多くの場合はそれが疾患の原因なのか結果なのか明らかになっていない。したがって今後は、責任因子となる腸内細菌あるいは代謝物質を特

定するなど、具体的なメカニズムの解明が求められる。

今後さらに研究が進展し、腸内環境を適切にコントロールすることができるようになれば、健康維持や疾患予防に貢献できる可能性は十分にあると考えられる。しかし、その具体的な手法はこれから確立していかなければならない。スマートトイレのように腸内環境情報を活用し、無意識的に健康を維持する仕組みの開発も重要である。

一つひとつは困難な課題であるが、最先端科学を基盤とし、「情熱」と「異分野融合」によってこれらを解決していくことができれば、「病気ゼロ社会」あるいはその先にある「長寿ハピネス」を実現することができるだろう。研究成果の社会実装を通して、世界中の人類が健やかに楽しく生活できる社会を創出していきたい。

文 献

- 1) Yoshimoto, S. *et al.*: *Nature*, **499**, 97 (2013).
- 2) Tang, W. H. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **368**, 1575 (2013).
- 3) Wang, Z. *et al.*: *Cell*, **163**, 1585 (2015).
- 4) Kovatcheva-Datchary, P. *et al.*: *Cell Metab.*, **22**, 971 (2015).
- 5) Sivan, A. *et al.*: *Science*, **350**, 1084 (2015).
- 6) Vetizou, M. *et al.*: *Science*, **350**, 1079 (2015).
- 7) Gopalakrishnan, V. *et al.*: *Science*, **359**, 97 (2018).
- 8) Matson, V. *et al.*: *Science*, **359**, 104 (2018).
- 9) Routy, B. *et al.*: *Science*, **359**, 91 (2018).
- 10) Murakami, S. *et al.*: *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2015**, 824395 (2015).
- 11) TOTO, 「未病研究」を深化－排便臭データから疾患発見 (日刊工業新聞 2016年10月19日付) : <http://www.nikkan.co.jp/articles/view/00403539> (2018/7/12).
- 12) うんこ「10分後に出ます」世界の悩みを解決する画期的デバイス、日本の教授たちが開発「D free」(週刊アスキー 2015年2月26日付) : <https://weekly.ascii.jp/elem/000/000/307/307988/> (2018/7/12).