

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03315

研究課題名(和文) 人類の低タンパク適応メカニズムの固有性と普遍性

研究課題名(英文) Mechanisms of low protein adaptation in human populations

研究代表者

梅崎 昌裕 (Umezaki, Masahiro)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：30292725

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：人類集団のなかには、タンパク質摂取量が極端に少ないにもかかわらず、タンパク質欠乏にともなう臨床症状をしめさないものがあることが知られている。これは、「低タンパク適応」と呼ばれている。本申請課題では、これまで研究をすすめてきたパプアニューギニア高地に加えて、ラオス北部、日本の農漁村に居住する人々を対象に、腸内細菌叢が栄養適応に果たす役割の固有性と普遍性を明らかにした。さらに、個人レベルのタンパク質必要量を評価するためのIAAO法のプロコロール確立するための検討、「低タンパク質モデルマウス」の糞便を移植する動物実験を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちが食べるものは、消化、吸収、代謝、排泄されることで、生命の維持に寄与している。本研究の成果は、このプロセスが消化管内に存在する細菌によって修飾されうること、すなわち、どのような腸内細菌をもつかによって、同じものを食べても個人の栄養状態・健康状態は違ったものになりうることを示すものである。腸内細菌による栄養の修飾は、自然の優先する社会に生きていた人類にとっては当たり前のものだったのかもしれない。現代社会に生きる人類が直面する健康問題のいくつかは、腸内細菌叢の栄養修飾にかかわる私たちの理解不足に起因するのではないか。

研究成果の概要(英文)：It is known that there are human populations who, despite having an extremely low protein intake, do not exhibit clinical symptoms associated with protein deficiency. This phenomenon is referred to as 'low-protein adaptation.' In this research project, we investigated the role of gut microbiota in nutritional adaptation by studying people living in the highlands of Papua New Guinea, as well as those residing in northern Laos and rural agricultural and fishing villages in Japan. Additionally, we examined the establishment of a protocol for the IAAO (Indicator Amino Acid Oxidation) method to evaluate individual protein requirements and conducted animal experiments by transplanting feces from 'low-protein model mice.'

研究分野：人類生態学

キーワード：栄養適応

1. 研究開始当初の背景

現代栄養学において、十分量のタンパク質を摂取することは人類集団が持続的に生存するための必要条件であると考えられている。初期人類がタンパクをどのくらい摂取していたかについては諸説あるものの、ホモハピリスは、解剖学的な特徴から肉食傾向が強かったと考えられ、また、骨のコラーゲンに含まれる窒素安定同位体比の分析により、ネアンデルタールも頻繁に肉を食べていたと推測されている。しかしながら、現生のホモサピエンスのうち、現金経済の影響の少ない集団は、一般的に植物中心の食生活に依存していることがおおい。彼らの多くは、タンパク質の摂取量が現代栄養学の推奨する量よりも少ない、いわゆる「タンパク不足」の状態にあることが知られている。人類史をふりかえるならば、アフリカで進化したホモサピエンスは、地球上のさまざまな環境に拡散し、そこで人口を増加させるプロセスで、生産効率の相対的に高い植物性食品への依存をつよめていったと考えられる。その傾向は、およそ1万年前に農耕が発明されてから、さらには過去2000年間の農耕技術の発達によって加速した。人口の増加とともに、タンパク質を多く含む動物性食品の摂取量が減少し、タンパク摂取の不足する集団が相対的に増えてきたと考えられる。

このような「タンパク質不足」という生存への負荷に対して、人類集団はどのように適応してきたのだろうか。申請者の研究グループは、これまで腸内細菌叢の果たす役割に着目した研究をおこなってきた。長い間、大腸は水分を吸収するだけの臓器であり、そこに存在する大部分の腸内細菌は人体に害も及ぼさない代わりに、特に有益でもないと考えられてきたが、21世紀になって、腸内細菌にさまざまな栄養機能があることが明らかになってきた。たとえば、2006年に発表された研究では、肥満の原因は食べ過ぎ/運動不足であるという従来の前提が必ずしも正しくないこと、摂取した食物が個体の栄養に及ぼす影響は腸内細菌叢によって修飾されることが示唆された。その後、長らくタンパク摂取の不足が原因と考えられていたクアシオコルという成長障害にも腸内細菌叢が関与していることを示す研究結果が発表され、現在、腸内細菌叢の栄養機能について大きな科学的関心があつまっている。

2. 研究の目的

パプアニューギニア高地人が、明らかにタンパク質の不足した食生活にもかかわらず大きな筋肉を発達させ、タンパク欠乏にともなう臨床症状をしめさない、いわゆる「低タンパク質適応」の状態にあることは、1950年代より指摘され、これまでもさまざまな栄養学的研究がおこなわれている。申請者の研究グループは、「パプアニューギニア高地人は、特徴的な腸内細菌あるいは腸内細菌叢を有しており、その機能によって「低タンパク質適応」が達成されている」という仮説を検証してきた。本研究は、この「低タンパク質適応」という現象の固有性と一般性をみきわめるために計画されたものである。具体的には、以下の2つを目的とする。

- 1) パプアニューギニアで観察された「低タンパク質適応」が、他の集団でも観察されるかどうかを、パプアニューギニア高地とは主食の異なる集団で検討すること。
- 2) 対象とする集団において、「低タンパク質適応」とは異なるユニークな栄養適応を探索すること。
- 3) 個人レベルのタンパク質必要量を評価する方法を確立すること。これまで、タンパク質必要量は窒素出納法によって評価されてきたが、この方法で推定される値は、個人のふだんの状態における代謝を維持するために必要なタンパク量とは異なることが指摘されている。指標アミノ酸酸化法 (IAAO 法) によって、個人がただ生存するだけでなく健康に生存するために必要なタンパク質量の推定を試みた。

3. 研究の方法

(1) 当初の調査計画: ラオス国ウドムサイ県ナモー郡およびインドネシア西ジャワ・スマダン県に居住する住民を対象に、以下の4つの研究をおこなう予定であった: 1) 個人ごとのタンパク摂取量とタンパク栄養状態の評価; 2) 糞便、尿、濾紙血、毛髪のスプリング; 3) 腸内細菌叢の評価; 4) 無菌動物への移植実験。2019年度に予定していたラオスでの調査は実施できたものの、2020年からの新型コロナ感染症の流行により、インドネシアにおける調査許可が取り消しとなり、またラオス、インドネシアともに調査のための入国が制限されるという問題に直面した。そこで、目的を達成するために、以下のように計画を変更のうえ、研究を実施した。

(2) 変更後の調査計画: ラオスにおいては、2019年度および、新型コロナ感染症にともなう入国制限が緩和された2022年以降の時期に、ウドムサイ県ナモー郡の5村落を対象にした調査を実施した。調査においては、質問紙を用いた個人レベルの食生活評価のほか、尿サンプル/毛髪サンプルの分析によるタンパク摂取量の推定、糞便サンプルを用いた16S rRNA法による腸内細菌

叢の評価、メタゲノム解析による機能遺伝子構成の評価をおこなった。調査許可が取り消され、実施が不可能となったインドネシアでの調査の代替として、日本国内の地域集団(石川県、長崎県の農漁村)に居住する高齢者を対象にした調査をおこなった。日本の高齢者は、タンパク質摂取量の個人差が大きく、栄養学的な基準に照らして不足した状態にある者が多いことが知られており、タンパク質摂取量と腸内細菌叢の構成/機能との関わりを研究する対象として適していると判断した。日本の調査地においても、尿、糞便、濾紙血、毛髪サンプルの収集をおこなった。

(3)実験室内での研究:パプアニューギニア高地人のタンパク質必要量を評価することを見据えて、ヒトを対象にした指標アミノ酸酸化法(IAAO法)プロトコルの確立を試みた。日常的に筋力トレーニングをおこなっている大学生9名を対象に、0.1~3.0(g/kg体重/日)のタンパク質摂取範囲で数回(2~7回)、合計45回の指標アミノ酸酸化法試験を実施し、タンパク質必要量の測定を試みた。実験食のエネルギー含有量は全ての指標アミノ酸酸化法試験で等しくなるように炭水化物の量を調整した。脂質については現行の食事摂取基準(厚生労働省)に基づき、研究対象者が必要とする分量を提供した。指標アミノ酸酸化法試験日当日は、上記の実験食を8回に分けて摂取し、サンプルとして呼気を採取した。また研究期間中にそれぞれの参加者に対し質問紙調査を行った。採取した呼気サンプル中の $^{13}\text{CO}_2$ 排出量を定量した。

先行研究で確立した「低タンパク適応モデルマウス」の糞便を対象に、そこに含まれる細菌の網羅的培養を試みた。内容は以下の7つの条件で実施した:1)Anaerobic Brucella Blood Agar;2)Anaerobic Eggerth Gagnon Agar;3)Anaerobic Modified Gifu Anaerobic Media Agar;4)Anaerobic Yeast Casitone Fatty Acid Agar;5)Anaerobic Peptone Yeast Glucose Agar;6)Anaerobic Brain Heart Infusion with Inulin Agar;7)Aerobic Brucella Blood Agar。培養した細菌カクテルを2群6匹の無菌マウスに移植した。比較対象として日本人の糞便を2群6匹のマウスに移植した。移植から3週間の順化期間後、低タンパク餌(6%)と通常タンパク餌(12%)を与え、4週間観察した。観察期間中、体重を測定し、実験終了時に糞便、血液、肝臓、筋肉を収集した。血液および肝臓は生化学指標の評価に、筋肉は筋組織の代謝指標の評価に用いた。

4. 研究成果

学術誌論文あるいは学位論文として公表前の済みの内容を中心に研究成果を説明する。

- (1)
 - 1)ラオス北部の調査地において、「低タンパク適応」研究の基礎データ収集により、以下のことが明らかになった。1)調査対象のひとつである NN 村では、焼畑・狩猟採集を中心とした生業が、水田・換金作物を中心とした生業に変容しつつあり、それにともない人々の食生活に変化がみられることが明らかになった(Kibe et al. 2022)。「市場経済化した」世帯は「伝統的な」世帯に比較して、野生植物、イノシシ、食物繊維、ビタミン C の摂取量が少なく、水棲の小動物、食塩、ナイアシン、ビタミン B12 の摂取量が多かった。当初の想定と違い、調査地においてタンパク質摂取量は必ずしも「不足」の状態にあるわけではなく、むしろ野生植物からの大量のファイトケミカル摂取に対する腸内細菌叢による栄養適応が観察される可能性が示唆された。
 - 2)腸内細菌叢を修飾する可能性のある要因として、生業変容に伴う重金属暴露、酸化ストレスの変化を検討した(Mizuno et al.,2021)。人為的な汚染/欠乏の想定されない地域で実施された先行研究と比較して、対象集団の尿中ヒ素とカドミウムは高い濃度であり、鉛とセレンウムは想定的に低い濃度であることが明らかになった。市場経済化の程度の異なる3村落で比較したところ、尿中の鉛濃度は、市場経済化した村において高い傾向がみられた一方、尿中カドミウム濃度は市場経済化していない村において高かった。尿中ヒ素濃度には村落間差がみられなかった。尿中セレンウム濃度は、市場経済化した村において高い傾向がみられた。
 - 3)Mizuno et al. (2023)は、対象地域における市場経済化が酸化ストレスによる DNA 損傷のリスクを高めた可能性を示唆した。一方、脂質の酸化ストレス指標には市場経済化の影響が見られないものの、先行研究に比べてその濃度は高いレベルにあり、対象地域における伝統的な生活には脂質の酸化ストレスを高める何らかの要因が内在している可能性が示唆された。ファイトケミカルの摂取、重金属曝露、酸化ストレスと腸内細菌叢の関係については、現在、解析をすすめているところである。
- (2) 指標アミノ酸酸化法を用いてタンパク質必要量を評価するためには、得られたデータに対し二段階線形交差分析を適用しそのブレイクポイントを読み取る必要がある、しかしながら、今回の実験では、ブレイクポイントの読み取りが実現せず、タンパク質必要量を推定することはできなかった。呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 排出量は、タンパク質摂取量0.1g/kg/dの条件において、スクワット(8RM)・デッドリフト(1RM)・デッドリフト(8RM)の能力と負の相関、週あたりの歩行量と正の相関が見られた。今回の研究にて、指標アミノ酸酸化法でブレイクポイントが得られなかった原因として、指標アミノ酸酸化法試験実施前に順化期間を設けなかったこと、実験食の消化不良の影響などが考えられる。指標アミノ酸酸化法中の $^{13}\text{CO}_2$ 排出量は、体が大きくトレーニング強度が高い個人ほど少なくなるという観察結果は、ヒトを対象にした

指標アミノ酸酸化法のプロトコル確立に有用な情報となる可能性がある。

- (3) 私たちの先行研究では、低タンパク餌(3%タンパク質含有量)を与えた場合、パプアニューギニア高地人の糞便を移植したマウスは、日本人の糞便を移植したマウスに比較して体重の減少が少ないという結果が得られたが、「低タンパク適応モデルマウス」の糞便を用いた本実験では結果の再現ができなかった。現在、パプアニューギニア高地人の糞便とそれを移植したマウス糞便の細菌叢比較、マウスの血液/尿サンプルを対象にしたタンパク質の栄養状態を示すバイオマーカーの測定、マウスの筋肉を対象にした組織の代謝指標の評価が完了し、分析をすすめているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Sekiya S, Masuoka H, Mizuno Y, Kibe M, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Takayasu L, Suda W, Yagyu F, Umezaki M.	4. 巻 110
2. 論文標題 Asymptomatic Enteric Virus Infections and Association with the Gut Microbiome in Rural Residents of Northern Laos	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	6. 最初と最後の頁 759-767
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4269/ajtmh.23-0209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Vengiau G, Marks GC, Morita A, Pulford J, Wawaga E, Parapi I, Fasi B, Umezaki M	4. 巻 39
2. 論文標題 Development and validation of the physical activity questionnaire (PNG-PAQ) that assess time spent on sedentary and moderate to vigorous physical activities: A case study in rural highland and peri-urban coastal communities in Papua New Guinea	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 People and Culture in Oceania	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizuno Y, Inaba Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M.	4. 巻 868
2. 論文標題 Determinants of oxidative stress among indigenous populations in Northern Laos: trace element exposures and dietary patterns.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science of the Total Environment.	6. 最初と最後の頁 161516
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.scitotenv.2023.161516.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kibe M, Mizuno Y, Masuoka H, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M.	4. 巻 36
2. 論文標題 Transition to a market economy and chronic psychosocial stress in northern Laos: An exploratory study of urinary free cortisol in rural residents	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Human Biology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajhb.23976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Mizuno Y, Inaba Y, Masuoka H, Kibe M, Kosaka S, Natsuhara K, Hirayama K, Inthavong N, Kounnavong S, Tomita S, Umezaki M	4. 巻 181
2. 論文標題 Impact of modernization on oxidative stress among indigenous populations in northern Laos	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Biological Anthropology	6. 最初と最後の頁 352 - 363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajpa.24722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kibe M, Tomita S, Umezaki M.	4. 巻 50
2. 論文標題 Divergence in Nutritional Intake and Physical Activity Patterns Among Households in a Village of Ethnic Minorities in Northern Laos at the Initial Stage of Health Transition.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Ecology	6. 最初と最後の頁 287-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10745-022-00310-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Carino RF, Takayasu L, Suda W, Masuoka H, Hirayama K, Konishi S, Umezaki M.	4. 巻 48
2. 論文標題 The Search for Aliens within Us: A review of evidence and theory regarding the fetal microbiome.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Critical Reviews in Microbiology	6. 最初と最後の頁 611-623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1040841X.2021.1999903	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masuoka H, Suda W, Tomitsuka E., Shindo C, Takayasu L, Horwood P, Greenhill AR, Hattori M, Umezaki M, Hirayama K.	4. 巻 10
2. 論文標題 The influences of low protein diet on the intestinal microbiota of mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74122-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Jonduo M, Lorry W, Geraldine M, Hattori M, Suda W, Takayasu L, Yazid A, Greenhill A, Horwood P, Pomat W, Umezaki M.	4. 巻 367
2. 論文標題 Gut microbiota composition in obese and non-obese adult relatives from the highlands of Papua New Guinea.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEMS Microbiology Letters	6. 最初と最後の頁 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/femsle/fnaa161.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Horwood PF, Tarantola A, Navarro S, Goarant C, Matsui M, Klement E, Umezaki M and Greenhill AR.	4. 巻 10
2. 論文標題 Health challenges of the Pacific region: Insights from history, geography, social determinants, genetics and the microbiome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 2184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.02184	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 水野佑紀, 増岡弘晃, 木部未帆子, 小坂理子, 稲葉洋平, 夏原和美, 平山和宏, Sengchanh Kounnavong, 富田晋介, 梅崎昌裕.
2. 発表標題 ラオス北部住民の重金属曝露と酸化ストレスとの関連.
3. 学会等名 第91回日本衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅崎昌裕
2. 発表標題 パプアニューギニア高地人の低タンパク適応
3. 学会等名 第54回日本無菌生物ノートバイオロジー学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅崎昌裕
2. 発表標題 人類にとって「労働/朗働」とは何か
3. 学会等名 第28回日本産業ストレス学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野佑紀，増岡弘晃，木部未帆子，小坂理子，夏原和美，平山和宏，Nouhak Inthavong，Sengchanh Kounnavong，富田晋介，梅崎昌裕。
2. 発表標題 ラオス北部住民の重金属類暴露と血圧との関連
3. 学会等名 第31回日本微量元素学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅崎昌裕
2. 発表標題 知られざるヒトの適応機構の解明：フィールドワークからの挑戦
3. 学会等名 日本看護科学学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野佑紀，増岡弘晃，木部未帆子，小坂理子，夏原和美，平山和宏，Nouhak Inthavong，Sengchanh Kounnavong，富田晋介，梅崎昌裕
2. 発表標題 ラオス北部山岳民の尿中ヒ素濃度と属性・生活習慣および血圧との関連
3. 学会等名 ヒ素シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Masuoka, Masahiro Umezaki, Wataru Suda, Lena Takayasu, Eriko Tomitsuka, Paul Horwood, Andrew Greenhill, Masahira Hattori, Kazuhiro Hirayama.
2. 発表標題 Adaptation to low-protein diet induced by transplanted human microbiota in germfree mice.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 梅崎 昌裕	4. 発行年 2023年
2. 出版社 京都大学学術出版会	5. 総ページ数 240
3. 書名 微生物との共生	

1. 著者名 梅崎昌裕, 風間計博	4. 発行年 2020年
2. 出版社 昭和堂	5. 総ページ数 304
3. 書名 オセアニアで学ぶ人類学	

1. 著者名 井原泰雄、梅崎昌裕、米田穰	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京大学出版会	5. 総ページ数 296
3. 書名 人間の本質にせまる科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	須田 互 (Suda Wataru) (20590847)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・ チームリーダー (82401)	
研究分担者	高安 伶奈 (Takayasu Lena) (20814833)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・客員研究員 (12601)	
研究分担者	平山 和宏 (Hirayama Kazuhiro) (60208858)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授 (12601)	
研究分担者	富塚 江利子 (Tomitsuka Eriko) (90313098)	新潟薬科大学・薬学部・准教授 (33101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
ラオス	Lao TPHI	NAFRI	
インドネシア	パジャジャラン大学		
パプアニューギニア	パプアニューギニア医学研究所		