

令和 2 年 11 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04620

研究課題名(和文)食と腸内細菌と健康に関するアジア横断研究

研究課題名(英文)Asian microbiome project to understand gut microbiota as an interface between food and health

研究代表者

中山 二郎(Nakayama, Jiro)

九州大学・農学研究院・教授

研究者番号：40217930

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：アジア人の近年の食習慣の変化は著しく、それにもない生活習慣病が急増している。そこで、我々は、食と健康のインターフェースとして注目される腸内フローラをインドネシア、モンゴル、タイ、フィリピンと共同で行うことにした。特に、肥満患者と2型糖尿病患者の食と腸内細菌叢について調査した。インドネシアの調査では、肥満患者にて、短鎖脂肪酸生産菌などの有益菌が減少して、多様性が低下したDysbiosis様の腸内細菌叢が観察された。2型糖尿病患者では、Bacteroides属の増加とそれに伴う抱合型胆汁酸の低下が観察された。つまり腸内細菌叢の重要な機能がこれらの生活習慣病患者から失われつつあることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アジアにはユニークで優良な食文化が多く存在するが、食のグローバル化により、現代食にどんどん置き換わってきている。その影響を直に受けるのは、我々の腸内に共生する細菌群である。今回の調査で、その事実を明確に世に示した。高脂肪食とともに肥満をきたしたインドネシアの人々の腸内フローラからは、数々の有益菌が減少していた。一方、糖尿病患者からは、抗糖尿病薬の効果で知られる腸内細菌叢の改善が検出された。このような、現在進行形でアジア人に起きる腸内フローラの変調に関する情報は、今後、アジア人が食のグローバル化にどのように対応すべきか考える上で大変重要な知見であり、本国際共同研究の継続が今後ともに望まれる。

研究成果の概要(英文)：Recently, life style of Asia people has been changing and increasing life style diseases dramatically. Therefore, we have investigated gut microbiota as an interface between food and health in Indonesia, Mongolia, Thailand, and Philippines. Particularly, we focus on obese and type 2 diabetes patients. In obese patients in Indonesia, we found a dysbiosis-like structure of gut microbiota, namely reduction of alpha diversity and a number of short chain fatty acid producing beneficial bacteria. In type 2 diabetes patients in Indonesia, we found increase of Bacteroides and decrease of conjugated bile acids which is known to be involved in host metabolic control through FXR receptor. In conclusion, this study suggests that pivotal role of gut microbiota is decreasing in Asian people in association with loss of goodness of traditional foods.

研究分野：腸内微生物学

キーワード：腸内フローラ Dysbiosis 現代食 生活習慣病 肥満 糖尿病 バクテロイデス 胆汁酸

1. 研究開始当初の背景

腸内細菌学の発展により、数百種の細菌コミュニティで構成される腸内細菌叢が、食と健康を繋ぐインターフェースとして人体において非常に重要な役割を果たしていることが分かってきた。特に、腸内細菌叢のバランスが悪化しコミュニティがある種の破綻状態になることを“Dysbiosis”と呼ぶが、この状態から腸管が炎症状態となり様々な疾病が惹起されることが次々と報告されている(Zhao, Nature Rev Microbiol, 11, 2013)。特に、肥満、糖尿病、大腸がんといった生活習慣病は、悪い食習慣が続くことによって起こる PreDysbiosis 状態に腸管が長く晒されることによりそのリスクが高まると考えられている。例えば、高脂肪食の食習慣を有する肥満者の腸内細菌叢を健常者の腸内細菌叢と比較すると、ファーミキューテスとバクテロイデテスのバランスが前者に偏っており、腸内細菌叢を介して食事から抽出され吸収されるエネルギー量に差が生じるとされている(Turnbaugh et al., Nature 444, 2006)。大腸がん罹患の疫学研究も関連分野として注目される。日系アメリカ人が現地アメリカ人を超えて世界で最も高い大腸がん罹患率を示していることや(Marchand, J Natl Cancer Inst Monogr. 26, 1999)、アフリカ人が欧米に移住することで大腸がんの発がん率が 10 倍以上高まることが知られている。そして、それが西欧食の摂取により変化した腸内細菌叢が原因となる高値の二次胆汁酸と低値の短鎖脂肪酸によるものであることが示されている(O'Keefe et al., Nat. Commun. 6, 2015)。これらの研究で示されているように、食の欧米化が腸内細菌叢の偏倚を介してアフリカ人や東洋人の健康に及ぼす影響は無視できない。

我々は 2009 年からアジア 10 ヶ国と共同で Asian Microbiome Project (AMP)を立ち上げ、アジア人の腸内細菌叢を調査している。AMP では、これまでに 3 期の研究を行った。Phase I と Phase II では、アジア人の食と腸内細菌叢の基盤データベースを作成することを目標に、新生児から高齢者まで網羅的にデータを収集した。その結果、アジア人の腸内細菌叢は東アジアに多いビフィズス菌・バクテロイデス型(BB タイプ)と、東南アジアに多いプレボテラ型(P タイプ)に大きくタイプ分けされることが判明した(Nakayama et al., Sci.Rep. 5, 2015)。Phase III では、食と腸内細菌と健康の関係をさらに詳細に調べることが目標に、フィリピン島のレイテ島の小学児童を対象に日々の食習慣と腸内細菌叢を調査した。結果、大変興味深いことに、レイテ島の都市部に住む子どもと農村部に住む子どもは、それぞれ BB タイプと P タイプと全く異なる細菌叢を有していた。そして、その相違は食習慣の差を反映していることも示された。農村部の子どもが、グリーンマンゴーやバナナなど地産のフルーツを多く食する古来の食習慣を維持しているのに対し、都市部の子どもはファストフードやスナック菓子等を頻繁に摂取しており、食餌脂肪摂取率も全摂取カロリーの 30%近くと先進国の子どものレベルに及んでいた。そして、都市部の子どもはすでに肥満傾向にあることも示された(Nakayama et al., Front. Microbiol. 8, 2017)。

Phase III のもう一つの調査地域であるタイのバンコクでは、成人において食のグローバル化に伴いの腸内細菌叢が変化してきていることが示された。このように、西欧化の波は食を介してアジア人の腸内細菌叢に影響を及ぼし始めている。そしてその腸内フローラの変化がアジア人の健康に及ぼす影響は計り知れない。そこで本海外学術調査では、AMP Phase IV としてアジア各地域の食の変化とそれに伴う腸内細菌叢の変化と健康状態の変化を調査し、グローバル化する現代においてアジア人種がどのようにして食生活と健康を維持していくべきかを考察する基盤データを整備することにした。

2. 研究の目的

本海外調査研究では、食の欧米化・近代化がアジア人の腸内細菌叢にどのような変化をもたらすか、それがアジア人の健康にどのように影響を及ぼしているかアジア横断的に調査する。サンプリング地域は、伝統的な食習慣を維持している地域と欧米化・近代化が始まっている地域を同一国内に有する国として、AMP 参加国からタイ、インドネシア、モンゴル、フィリピンを対象とする。調査項目は、食習慣、腸内細菌叢、腸内代謝物、健康と疾病である。健康と疾病については、今回は検体数を各国 120 検体の中規模調査であるので、現代生活習慣病を代表する 2 つの疾患である肥満と糖尿病に絞り調査する。肥満 炎症 エンドトキセミア インスリン抵抗性 糖尿病の病態連鎖は、あらゆる生活習慣病発症のリスクに繋がる。肥満と糖尿病がすべてこの機序で発症するわけではないが、健常者と肥満者と糖尿病罹患者の 3 群の腸内環境を、さらに伝統食地域と現代食地域の 2 群に分けて調査することで、現代食による腸内環境の悪化と生活習慣病リスクがどの程度相互関連し、どの程度の頻度でアジア人の健康に影響を与えているかについて知見を得ることができると期待される。

3. 研究の方法

(1) サンプリング

AMP 参加国のタイ、インドネシア、フィリピン、モンゴルを調査対象国において、伝統的な食習慣を維持している地域と、欧米化・近代化が始まっている 2 地域をサンプリングフィールドとした。各地域ごとに、生活習慣病の予兆が見られ始める 40 歳以上から顕著な機能低下が起きる前の 60 歳までの男性を対象に、健常者、肥満者(BMI>30)、糖尿病患者の 3 グループについて各 20 名を目標に調査した。但し、インドネシアは、都市化が進むジョグジャカルタ市に伝統食摂取者と都会食摂取者の両者が含まれると考え、同一都市内にてサンプリングを行った。

サンプリングは、細菌叢解析用(16S rRNA アンプリコン解析用)とメタボローム解析用に糞便

を採取した。16S rRNA アンプリコン解析用には、新鮮便を RNAlater 中に 2 箇所から小さじ一杯程度採取し、ラボに移送し、 -20°C で保管した。メタボローム用には、上記同様新鮮便 2 箇所からメタノール中に小さじ 1 杯程度採取し、ラボに移送し -80°C で保管した。また、サンプリング前過去 2 週間の食事について記録し、その内容から各国の食の栄養素データベースに基づき、各栄養素の摂取量を算出した。

(2) 16S rRNA アンプリコン解析による糞便細菌叢解析

RNAlater 中に採取した糞便を PBS 緩衝液で洗浄後、フェノール/SDS に懸濁し、ビーズを加えた。ビーズ破砕器により細胞破砕後、遠心分離し、水層を採取した。次いで、水層から粗 DNA をプロパノール沈殿により沈殿させ、乾燥させ、トリス塩酸-EDTA 緩衝液に溶解させ、ピコグリーン定量により DNA 濃度を定量したものを、PCR の鋳型とした。次いで、細菌 16S rRNA の V3-V4 領域を標的としたユニバーサルプライマーを用いた PCR によって、アンプリコンを調製した。アンプリコンは 2 ステップで PCR 増幅させ、2 回目の PCR でインデックス配列を含むプライマーを用いて、サンプル識別のインデックス配列を挿入させた。得られたアンプリコンを、ピコグリーンにより定量し、すべてのサンプルが同一濃度になるように混合した後、イルミナ MiSeq によるペアエンド配列解析システムに供した。

得られた配列は、Usearch の配列解析プラットフォームにより解析した。まずは、フォワード鎖とリバース鎖のペアを重ね合わせた後、クオリティーフィルタリングを行い、キメラ配列を除くとともに、97% 以上の相同性の配列どうしをグループにまとめた Operational Taxonomic Unit (OTU) を作成した。そして、各 OTU の系統分類情報を QIIME の uclust アルゴリズムにより、Greengenes のデータベースを用いて求めた。

(3) メタボローム解析

メタボローム解析は、定量 NMR および胆汁酸に特化した LC-MSMS 解析にて行った。メタノール中に採取した糞便サンプルから、メタノールをスピードバック遠心濃縮機にて非加熱下で蒸発させた後、サンプルを重水 PBS で懸濁させ、遠心上清を 400MHz ^1H -NMR にて測定した。NMR 測定は、 90° パルスと十分な緩和時間のパルスシーケンスによる定量モードで測定した。各化合物ピークの積分値を内部標準の TSP の積分値と比較することで、濃度を決定した。NMR 測定終了後にサンプルを回収し、凍結乾燥後、メタノールに溶解し、トリプル四重極質量分析計にて LC-MSMS 解析を行い、ヒト腸管の主要胆汁酸分子種 15 種について定量解析を行った。

4. 研究成果

ここでは、すでに一連のデータ解析が終了しているインドネシアにおける調査の結果を報告する。

(1) 被験者情報

インドネシア共和国のジャワ島中部南岸に位置する中規模都市ジョグジャカルタ市内にする住民を対象に本研究への参加者を募集した。性別は、年齢による身体恒常性の変化が少ない男性を対象とした。年齢は、代謝異常症に罹患しやすい中高年域を対象に、健常者、肥満患者、2 型糖尿病患者の 3 群に分けて、被験者を計 88 名を募集した。その後、体重と身長、血中の代謝異常症マーカーであるアルブミン (HbA1c) 値と空腹時血糖値を測定した。また、当薬歴を同時に調査した。結果、88 名の参加者を得ることができた。そのうち、過去 2 か月間に抗生物質を摂取した 11 名と健常者のカテゴリーで過去 2 か月間に抗糖尿病薬を摂取した 2 名は除外した計 75 名で以下の解析を行った。正常 BMI 範囲の $18\text{--}25\text{ kg/m}^2$ は 35 名、軽度肥満者 (Overweight, $25\text{--}30\text{ kg/m}^2$) は 19 名、肥満 (30 kg/m^2 以上) は 21 名であった。また、2 型糖尿病の指標である HbA1c については、6.5% 未満が 50 名、6.5% 以上が 25 名であった。そして 2 型糖尿病罹患群 25 名のうち、11 名が正常、11 名が軽肥満、3 名が肥満の BMI を示し、半数近くが正常 BMI で 2 型糖尿病を発症している。また、被験者中 7 名 (内 6 名がメトフォルミン) が糖尿病治療薬を摂取していた。

食習慣については、BMI に対する 3 大栄養素摂取量の関係を非糖尿病罹患群と糖尿病罹患群に分けて重回帰分析した。その結果、脂質摂取量が BMI ($p < 0.05$) と有意な相関を示した。炭水化物およびタンパク質は正の相関を示したが、有意ではなかった。このことから、インドネシアのジョグジャカルタでは、高脂質摂取が肥満の要因であることが示された。図 1 に、重回帰分析で示された、脂質摂取量と BMI の相関を示した。

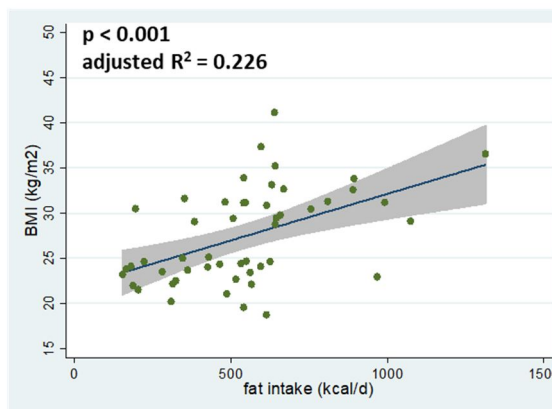


図 1. ジョグジャカルタの非糖尿病罹患患者 50 名の脂質摂取量と BMI の相関。重回帰分析の CI95 領域を灰色で示した。

(2) 各疾患患者の菌叢の特徴

各サンプルの属レベルでの組成データを用いて主成分分析を行った(図2)。そして、各被験者のドットを BMI 値をスケールとした直径と空腹時血糖値をスケールとした色で表示した。その結果、肥満者が Y 軸正方向に多く分布していることが分かる。また、正常 BMI の糖尿病患者が、X 軸負の方向に多く分布している。Y 軸正方向は unclassified Clostridiaceae、負方向は unclassified Clostridiales が関連していた。X 軸正方向は *Prevotella* 属、X 軸負方向は *Bacteroides* 属が関連していた。

そこで、それらの3つの細菌属の相対存在比を2型糖尿病非罹患群と罹患群に分け、さらに BMI の3つのグループに分けて箱ひげ図で示した(図3)。その結果、unclassified Clostridiaceae は非糖尿病罹患群において肥満者に有意に多いことが分かった。一方、*Prevotella* 属が糖尿病罹患群の正常 BMI 群で有意に低いことが分かった。

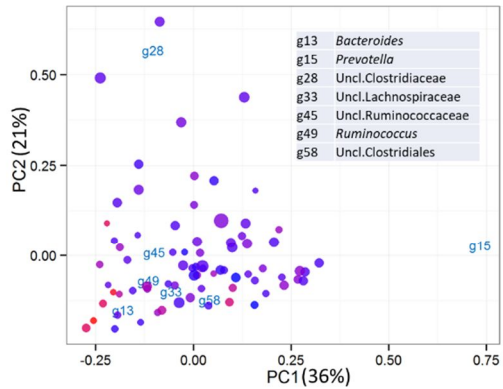


図2. 被験者の属レベル細菌組成を用いた主成分分析。各被験者のBMIをドットの直径で、空腹時血糖値を図右に示す色スケールで示した。

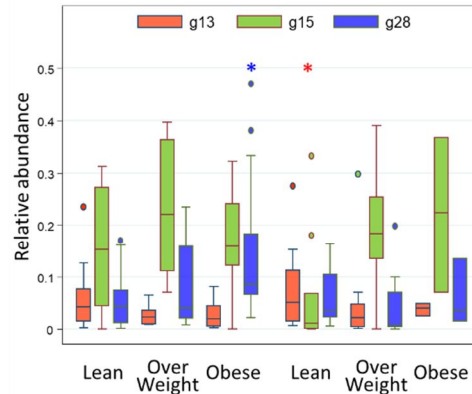


図3. 2型糖尿病罹患・非罹患群とBMIの主要3群における各細菌属の存在比分布。

*Lean群に比べて有意に高い。*多群に比べて有意に低い。

(4) 肥満患者の糞便細菌叢および代謝物の特徴

同様に抗糖尿病薬摂取者を除外して、肥満患者(BMI>30)とBMI正常者(BMI:18~25)の間でLEfSe解析を行った。図4に示すように、多くの細菌グループが肥満者で減少していることが示された。その中には、またヒト常在菌で最も多いとされる *Bacteroides* 属、酪酸生産有益共生菌である *Faecalibacterium* 属や高肥満効果が示されている *Christensenellaceae* 科も含まれている。また、酪酸を生産する Bacteroidetes 門細菌の *Odoribacter* 属や *Butyrlicimonas* 属も肥満者で顕著に減少していた。一方、unclassified Clostridiaceae が肥満者で顕著に増加していた。一方、肥満群では、非有益菌で通常では存在比が低く抑えられているプロテオバクテリア門の各種細菌が多くなっていた。

さらに、両群間の α 多様性も比較した(図5)。その結果、調べてすべての多様度指数において、肥満患者は低くなっていることが分かった。特に、Shannon Wiener 指数は有意に低かった。このように Dysbiosis に特徴的な有益菌を中心に多様度が下がる現象が、肥満患者に見られた。データは割愛するが、さらに糞便代謝物の解析から、他群では二次胆汁酸がメインで検出されるところ、肥満群では顕著に一次胆汁酸の割合が増えていた。これも、通常の腸内細菌叢において見られる胆汁酸代謝活性が低下した一つの Dysbiosis 状態と考えられる。

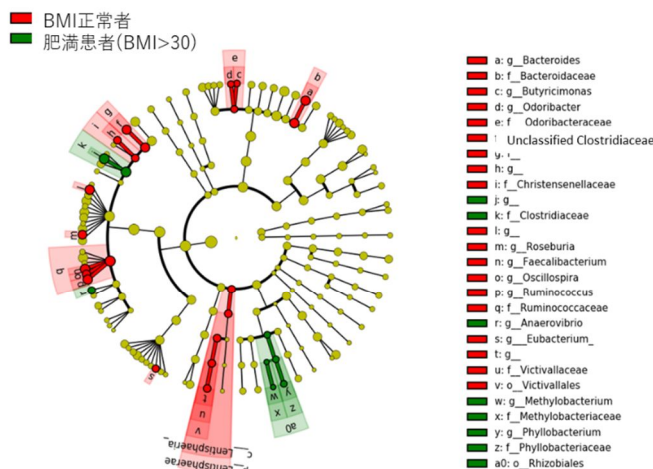


図4. BMI正常群と肥満群間のLEfSe解析。各群に有意に多い分類群 ($p<0.05$, Wilcoxon rank-sum test) を色(赤: BMI正常群、緑: 肥満群)で示した。

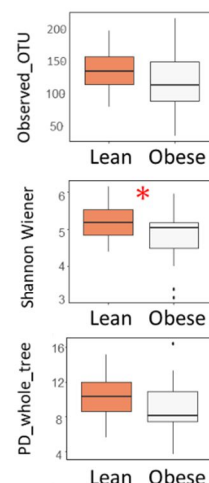


図5. BMI正常群と肥満群間の α 多様性比較。

*肥満群で有意に少ない ($p<0.05$, Wilcoxon rank-sum test)

(5) 2型糖尿病患者の糞便細菌叢および代謝物の特徴

上記で抗糖尿病薬摂取による細菌叢への影響が見られたので、抗糖尿病薬摂取者を除いて、2型糖尿病患者(HbA1c>6.5%)と非2型糖尿病患者間でLEfSe解析を行った。その結果、肥満の場合と異なり、わずか数分類群で有意差が示されたのみであった。unclassified Lachnospiraceae は2型糖尿病患者で増加傾向にあることが見られた。

次に、各被験者の空腹時血糖値に対して、各菌属の存在比に加えて、BMI、年齢、メトフォルミン摂取の有無のデータを含めて重回帰分析を行い、有意な相関を示す菌属を調べた。その結果、Bacteroides属が高い相関を示すことが判明した ($p < 0.001$, $\beta = 0.47$, $R^2 = 0.2764$)。さらにOTUレベルで同様の解析を行った結果、*Bacteroides fragilis* が同様に高い相関を示すことが判明した。*B. fragilis* の非2型糖尿病患者と2型糖尿病患者とのメトフォルミンの摂取群、非摂取群における存在比を図6に示した。また、次に、各胆汁酸分子種においても同様の解析を行った。その結果、抱合型胆汁酸が、上記の*B. fragilis* と逆の分布を示すことが判明した(図7)。

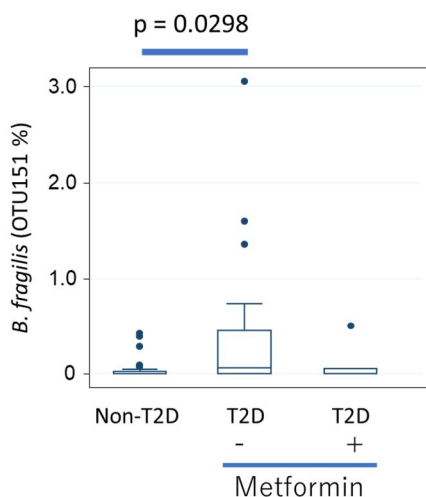


図6. 非糖尿病群と糖尿病群メトフォルミン非摂取および摂取群における便中*B. fragilis*の存在比

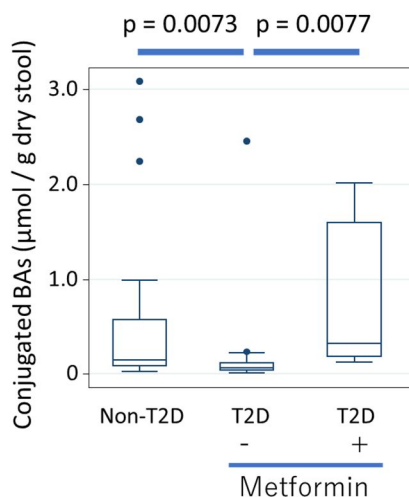


図7. 非糖尿病群と糖尿病群メトフォルミン非摂取および摂取群における便中抱合型胆汁酸量

(6) 考察

今回、インドネシアの中都市であるジョグジャカルタにて肥満患者と2型糖尿病患者の細菌叢を調査し、特徴の抽出を行った。まず、肥満患者では、短鎖脂肪酸生産菌などの有益菌を中心に減少が顕著で、 α 多様性も現象するという典型的なDysbiosis状態が観察された。その中で、unclassified Clostridiaceaeに属する細菌群が異常に増加していた。今回、データは割愛したが、本菌は脂肪の摂取量とも正に相関していた。本菌が肥満を導くのか、肥満が本菌を導くのかには大変興味を持たれ、今後の研究課題の一つとして挙げられる。

2型糖尿病患者では、このような劇的な菌叢は見られなかった。その中で、我々は*Bacteroides*属細菌の増加を突き止めた。そして、この*Bacteroides*属の増加がメトフォルミンにより抑制されていることが見出された。メトフォルミンによる*Bacteroides*属の低減は動物実験やヒト介入試験により報告されている(Sun et al., Nat Med. 24, 2018)。そして、その作用機作も報告されており、抱合型胆汁酸が宿主の胆汁酸の受容体に拮抗的に作用し、白色脂肪細胞を褐色脂肪化させ肥満関連代謝障害を改善させることが知られている。今回、介入試験ではなく、疫学調査により抗糖尿病薬として非常に多く使用されているメトフォルミンの作用の一端が確認されたことは大変有意義な発見と思われる。

以上、小規模であるが、インドネシアの中都市であるジョグジャカルタの代謝異常と腸内細菌叢の関連性調査で、2型糖尿病患者の細菌叢の傾向、肥満患者の細菌叢の傾向を見出せた。インドネシアは世界で最も米を多く食する国とも言われ、高炭水化物食による肥満や糖尿病患者数の激増が国家的な問題となっている。しかし、我々の食事調査では、ジョグジャカルタの住民の肥満はむしろ高脂肪食の要因の方が大きいことが示された。一方、糖尿病患者の多くは、肥満を併発していなかった。そして、上記の*Bacteroides*の増加はむしろ、非肥満の2型糖尿病患者に多かった。そして、それに相関して*Prevotella*属細菌の減少が見られた。

今回は報告から割愛したが、我々はこの調査により、モンゴルからも肥満と2型糖尿病患者から便を採取しており、同様に、細菌叢とその代謝物のデータを得ている。大変興味深いことに、モンゴル人の多くが*Prevotella*属を多く腸内に宿している。しかし、2型糖尿病患者で顕著に*Prevotella*属細菌の減少が認められている。この現象はインドネシアの調査と一部一致している。他の研究グループからも、*Prevotella*と*Bacteroides*が2型糖尿病のマーカーとなるという論文も発表されている。今後、このAMPにおける腸内細菌叢と生活習慣病の調査を継続させることで、アジア人が現在直面する食のグローバル化のもとに、どのように腸内細菌叢が影響を受け、それがどのように生体に影響を与えているか、情報を多く得ることができると期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 1. Tanaka, M., Sanefuji, M., Morokuma, S., Yoden, M., Momoda, R., Sonomoto, K., Ogawa, M., Kato, K., Nakayama, J	4. 巻 11
2. 論文標題 The association between gut microbiota development and maturation of intestinal bile acid metabolism in the first 3 y of healthy Japanese infants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut Microbes	6. 最初と最後の頁 205-216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19490976.2019.1650997	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 -
1. 著者名 Kisuse Juma, La-ongkham Orawan, Nakphaichit Massalin, Therdtatha Phatthanaphong, Momoda Rie, Tanaka Masaru, Fukuda Shinji, Popluechai Siam, Kespechara Kongkiat, Sonomoto Kenji, Lee Yuan-Kun, Nitisinprasert Sunee, Nakayama Jiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Urban Diets Linked to Gut Microbiome and Metabolome Alterations in Children: A Comparative Cross-Sectional Study in Thailand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 1345
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmicb.2018.01345	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 中山二郎	4. 巻 29
2. 論文標題 腸内フローラ研究からみた日本人とアジア人の健康	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本食生活学会誌	6. 最初と最後の頁 137-140
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 無
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 -
1. 著者名 田中優、中山二郎	4. 巻 39
2. 論文標題 ヒト常在マイクロバイオー姆研究の技術の進歩	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 75-78
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 無
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 -

1. 著者名 安達桂香、中山二郎	4. 巻 7
2. 論文標題 腸内細菌叢におけるケミカルコミュニケーション	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎臓内科・泌尿器科	6. 最初と最後の頁 599-606
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 無
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 -

1. 著者名 Tanaka Masaru, Korenori Yuki, Washio Masakazu, Kobayashi Takako, Momoda Rie, Kiyohara Chikako, Kuroda Aki, Saito Yuka, Sonomoto Kenji, Nakayama Jiro	4. 巻 93
2. 論文標題 Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in early childhood	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEMS Microbiology Ecology	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) 10.1093/femsec/fix099	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 Tanaka Masaru, Nakayama Jiro	4. 巻 66
2. 論文標題 Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 515 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010	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 Juma Kisuse, Jiro Nakayama	4. 巻 1
2. 論文標題 16S rRNA Metagenomics of Asian Gut Microbiota	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Understanding Host-Microbiome Interactions - An Omics Approach	6. 最初と最後の頁 71-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-10-5050-3	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 T. Inoue, J. Nakayama, K. Moriya, H. Kawaratani, R. Momoda, K. Ito, E. Iio, S. Nojiri, K. Fujiwara, M. Yoneda, H. Yoshiji, Y. Tanaka.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 in press
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田中優、中山二郎	4. 巻 21
2. 論文標題 アジア人の食習慣と腸内細菌叢	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Helicobacter Research	6. 最初と最後の頁 31-37
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内川彩夏、田中優、中山二郎	4. 巻 28
2. 論文標題 ヒト腸内細菌叢のダイナミズムとダイバーシティ	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本乳酸菌学会誌	6. 最初と最後の頁 74-83
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 余田美沙子、中山二郎	4. 巻 75
2. 論文標題 Asian Microbiome Project: アジア人腸内細菌叢の実態調査	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 バイオサイエンスとバイオインダストリー	6. 最初と最後の頁 299-303
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khine Wei Wei Thwe, Rahayu Endang Sutriswati, See Ting Yi, Kuah Sherwin, Salminen Seppo, Nakayama Jiro, Lee Yuan-Kun	4. 巻 in press
2. 論文標題 Indonesian children fecal microbiome from birth until weaning was different from microbiomes of their mothers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut Microbes	6. 最初と最後の頁 1~19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1080/19490976.2020.1761240	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 La-ongkham Orawan, Nakphaichit Massalin, Nakayama Jiro, Keawsompong Suttipun, Nitisinprasert Sunee	4. 巻 10
2. 論文標題 Age-related changes in the gut microbiota and the core gut microbiome of healthy Thai humans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 3 Biotech	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1007/s13205-020-02265-7	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 Tanaka Masaru, Onizuka Sakura, Mishima Riko, Nakayama Jiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Cultural isolation of spore-forming bacteria in human feces using bile acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) https://doi.org/10.1038/s41598-020-71883-1	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 -

〔学会発表〕 計44件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 田中優、余田美沙子、内川彩夏、百田理恵、園元謙二、池田 温子、河口礼佳、十倉充範、亀山恵司、中山二郎
2. 発表標題 日本人成人腸内細菌叢の7クラスターの短鎖脂肪酸・胆汁酸代謝機能性と食生活習慣との関連性
3. 学会等名 日本乳酸菌学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiro Nakayama
2. 発表標題 Features and signatures in Asian microbiome: Crisis or adaptation ?
3. 学会等名 The 10th Asian Conference on Lactic Acid Bacteria (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 アジア人の食習慣と腸内細菌叢と健康に関する研究
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiro Nakayama
2. 発表標題 Association of diets with intestinal microbiome in Asians
3. 学会等名 The 7th International Conference on Food Factors (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三島梨子, 實藤雅文, 諸隈誠一, 田中優, 園元謙二, 小川昌宣, 加藤聖子, 中山二郎
2. 発表標題 出生・育児環境が乳幼児期の腸内真菌叢形成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度西日本・中四国支部合同沖縄大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 船津結妃, 田中 優, 鬼塚咲良, 中山二郎
2. 発表標題 腸内細菌と口腔内細菌の胆汁酸耐性
3. 学会等名 第26回日本生物工学会九州支部長崎大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村匠吾, 田中 優, 中山二郎
2. 発表標題 DDC (Diluted Droplet-Culture) 法による腸内細菌叢中の未培養細菌の単離
3. 学会等名 第26回日本生物工学会九州支部長崎大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 優, 鬼塚 咲良, 船津 結妃, 中山 二郎
2. 発表標題 胆汁酸の発芽誘導活性を利用した腸内芽胞形成細菌の分離と同定
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鬼塚咲良, 田中 優, 中山二郎
2. 発表標題 ヒト腸内芽胞形成細菌の各種胆汁酸による発芽誘導と分離培養
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山二郎、田中優、船津結妃
2. 発表標題 腸内フローラにおける胆汁酸代謝と健康と疾病について俯瞰する
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永留真優, 北島悠花, 浜島弘史, 柳田晃良, 西向めぐみ, 中村 強, 光武 進, 永尾晃治, 中山二郎, 北垣浩志
2. 発表標題 日本の発酵食品の基盤, 麹に含まれるグリコシルセラミドが胆汁酸と腸内細菌の相互作用に及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 篠田あかり、デンベレルシルチン、三島梨子、田中優、堀野美里、ジャムヤンドゴースレン、ラハクバジャウツォクトバートル、中山二郎
2. 発表標題 モンゴル人の腸内フローラと生活習慣病との関係
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Phatthanaphong Therdtatha, Masaru Tanaka, Mariyatun Mariyatun, Miisarah Almunifah, Nancy Eka Putri Manurung, Siska Indriarshi, Yuan-kun, Lee, Endang Sutriswati Rahayu, Jiro Nakayama
2. 発表標題 Difference of Gut Microbial Community in Indonesian Obese, Type 2 Diabetic, and Healthy Groups
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yayi Song, Phatthanaphong Therdtatha, Masaru Tanaka, Mariyatun Mariyatun, Miisaroh Almunifah, Nancy Eka Putri Manurung, Siska Indriarshi, Yuan-kun, Lee, Endang Sutriswati Rahayu, Jiro Nakayama
2. 発表標題 Difference of Gut Microbial Metabolism among Indonesian Obese, Type 2 Diabetic, and Healthy Groups
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 アジアの食と腸内フローラの関係
3. 学会等名 第28回西日本食品産業創造展(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 冬野憂介、安達 桂香、田中優、園元 謙二、中山 二郎
2. 発表標題 In vitro培養モデルを利用したヒト腸管における短鎖脂肪酸生産に関わる主要細菌群の選出
3. 学会等名 日本乳酸菌学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀野美里、田中優、内川彩夏、百田理恵、園元謙二、小椋義俊、豊田敦、山田拓司、黒川顕、林哲也、中山二郎
2. 発表標題 アジア各国の腸内細菌叢の有する遺伝子機能に関する研究
3. 学会等名 日本乳酸菌学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 食と健康のインターフェースとしての腸内フローラの機能
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三島梨子、實藤雅文、諸隈誠一、田中優、園元謙二、加藤聖子、中山二郎
2. 発表標題 日本人乳幼児の生後3年間における腸内真菌叢形成パターンの解析
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 腸内フローラ形成と宿主免疫系構築との関連性
3. 学会等名 第56回埼玉県小児感染免疫懇話会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 アジアの食と腸内フローラ
3. 学会等名 第45回日本小児栄養消化器肝臓学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 アジア人の食生活と腸内菌叢の解明から見えてきた今後の食品開発
3. 学会等名 食品開発展2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jiro Nakayama
2. 発表標題 Introduction of Asian Microbiome Project: Comparative gut microbiome study within and across countries
3. 学会等名 BioJapan2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Misato Horino, M. Tanaka, A. Uchikawa, R. Momoda, K. Sonomoto, Y. Ogura, A. Toyoda, T. Yamada, K. Kurokawa, T. Hayashi, J. Nakayama
2. 発表標題 Signatures imprinted in gut microbiome of Asians: a comparative metagenomic study of children in East and South-East Asia
3. 学会等名 7th Beneficial Microbes Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaru Tanaka, M. Sanefuji, S. Morokuma, M. Yoden, R. Momoda, K. Sonomoto, K. Kato, J. Nakayama
2. 発表標題 Maturation of the infant gut microbiota community and bile acids metabolism over three years in healthy Japanese infants
3. 学会等名 7th Beneficial Microbes Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 J. Kisuse, M. Tanaka, P. Therdtatha, R. Momoda, O. La-ongkham, M. Nakphaichit, S. Nitisinpraser, S. Fukuda, K. Sonomoto, J. Nakayama
2. 発表標題 Urbanization of Thai diets and its impacts to children gut microbiota and metabolites, The International Conference on Beneficial Microbes
3. 学会等名 ICOBM 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 J. Nakayama, J. Kisuse, O. La-ongkham, P. Therdtatha, M. Nakphaichit, S. Nitisinprasert
2. 発表標題 Effect of modernized/globalized diets on Thai gut microbiota
3. 学会等名 The Final Joint Seminar of Core-to-Core project (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 日本人の腸内フローラの特徴と疾病との関係
3. 学会等名 第79回 関西耳鼻咽喉科アレルギー研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三島梨子, 實藤雅文, 諸隈誠一, 田中 優, 百田理恵, 園元謙二, 小川昌宣, 加藤聖子, 中山二郎
2. 発表標題 生後1年間における乳幼児の腸内真菌叢形成と出産・育児環境因子の関連性解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山二郎、Yuan-Kun Lee
2. 発表標題 腸内細菌叢研究から見た日本人の食生活と健康：Asian Microbiome Projectの研究成果から
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 腸内フローラ研究からみた日本人とアジア人の健康
3. 学会等名 日本食生活学会第57回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中優、實藤雅文、諸隈誠一、余田美沙子、百田理恵、園元謙二、加藤聖子、中山二郎
2. 発表標題 日本人乳幼児の生後3年間の腸内フローラの形成・成熟化と胆汁酸代謝の関連性解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内川彩夏，田中優，余田美沙子，中山二郎，池田温子，河口礼佳，十倉充範
2. 発表標題 日本人成人における腸内細菌叢と食事の関連性の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会 関西・中四国・西日本支部2017年度合同大阪大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内川彩夏、田中優、余田美沙子、百田理恵、園元謙二、中山二郎、池田温子、河口礼佳、十倉充範
2. 発表標題 日本人健常成人の食と腸内細菌叢における短鎖脂肪酸の生産パターン
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juma Kisuse, Masaru Tanaka, Ayaka Uchikawa, Misako Yoden, Rie Momoda, Kenji Sonomoto, Jiro Nakayama
2. 発表標題 Comparative study on the link between diet and gut microbiota in rural and urban children in Thailand
3. 学会等名 International Symposium on Agricultural, Food, Environmental and Life Sciences in Asia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 余田美沙子、田中優、内川彩夏、本田倫子、百田理恵、池田温子、河口礼佳、園元謙二、十倉充範、中山二郎
2. 発表標題 日本人の腸内胆汁酸プロファイルと腸内細菌叢の関連解析
3. 学会等名 化学関連支部合同九州大会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 余田美沙子、田中優、内川彩夏、本田倫子、百田理恵、池田温子、河口礼佳、園元謙二、十倉充範、中山二郎
2. 発表標題 健常成人における胆汁酸プロファイルと腸内細菌叢の関連性の解析
3. 学会等名 日本乳酸菌学会2017年度大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 余田美沙子、田中優、内川彩夏、百田理恵、池田温子、河口礼佳、園元謙二、十倉充範、中山二郎
2. 発表標題 日本人健常人の腸内細菌叢における胆汁酸代謝に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 アジアマイクロビオームプロジェクト：アジア人の食と健康のインターフェースとしての腸内フローラの理解に向けて
3. 学会等名 第26回腸内フローラシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jiro Nakayama
2. 発表標題 Ecology of gut microbiota in Japanese children - possible link with pre- and probiotics research
3. 学会等名 6th Beneficial Microbes Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jiro Nakayama
2. 発表標題 Changing dietary habit is changing Asians gut microbiota
3. 学会等名 15th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 日本人の腸内フローラ
3. 学会等名 発酵食品研究の最前線（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 アジア人の腸内フローラとビフィズス菌
3. 学会等名 腸内細菌と健康ービフィズス菌研究の新展開（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中山二郎
2. 発表標題 アジア人の腸内細菌叢の実態調査
3. 学会等名 第26回アジア栄養科学ワークショップ「腸内細菌と健康」（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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	深見 克哉 (Fukami Katsuya) (00515322)	九州大学・有体物管理センター・教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	善藤 威史 (Zendo Takeshi) (50380556)	九州大学・農学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	福田 真嗣 (Fukuda Shinji) (80435677)	慶應義塾大学・政策・メディア研究科（藤沢）・特任准教授 (32612)	
研究協力者	リー ユアンクン (Lee Yuan-Kun)	シンガポール国立大学・Associate Professor	
研究協力者	ラハユー エンダン (Rahayu Endang)	ガジヤマダ大学・Professor	
研究協力者	ニチシンブラサート スーニー (Nitisinprasert Sunee)	カセサート大学・Faculty of Agro-Industry・Associate Professor	
研究協力者	ナクファイチット マサリン (Nakphaichit Massalin)	カセサート大学・Faculty of Agro-Industry・Assistant Professor	
研究協力者	タイピスティクル イヤリット (Thaipisuttikul Iyarit)	マヒドン大学・Faculty of Medicine Siriraj Hospital・Assistant Professor	
研究協力者	ダルマシオ レスリー ミシェル (Dalmacio Leslie Michelle)	フィリピン大学マニラ校・College of Medicine・Professor	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	デンベレル シリチン (Demberel Shirchin)	モンゴル生命科学大学・Institute of Veterinary Medicine・Professor	
連携 研究者	清原 千香子 (Kiyohara Chikako) (00169963)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
連携 研究者	池田 哲夫 (Ikeda Tetsuo) (60585701)	福岡歯科大学・口腔歯学部・教授 (37114)	