

厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）

（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）

総括研究報告書

糖尿病個別化予防を加速するマイクロバイオーム解析 AI の開発

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

現在、腸内細菌を中心にマイクロバイオームをテーマとした研究が世界中で進められている。本研究グループは、国内の各研究機関で収集されている有疾患者のデータを最大限に活用するため、種々のデータベースと突合・参照可能な日本人健常者のデータベースの構築を進めている。さらに糖尿病患者を対象に同一プロトコルでの解析を進め、疾患と相關する腸内細菌や糖尿病を改善出来る脂質代謝物の同定にも成功している。

本研究では、これらの研究基盤を用い、サンプルの追加と腸内細菌の高機能なメタゲノムデータを加えたデータベースへの格納と拡張、さらにはデータ解析のためのプラットフォーム改変、糖尿病改善のための有用菌の機能・ゲノム解析、最先端メタボローム解析システムの導入と有用代謝物（ポストバイオティックス）の同定、メカニズム解明、生産システムの開発などを進めた。これにより、データベースならびに人工知能（AI）の機能強化、ならびに実効菌・代謝物の開発など、糖尿病の個別化予防やヘルスケア・機能性食品開発等につながる研究を進めることが出来た。

参画研究者：

米田悦啓（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、理事長）

國澤 純（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチン・アジュバント研究センター、センター長）

水口賢司（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 AI 健康・医薬研究センター、センター長）

宮地元彦（研究協力者、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所身体活動研究部、部長）

竹山春子（早稲田大学大学院先進理工学研究科、教授）

小川順（京都大学大学院農学研究科、教授）

れているところ、日本では各研究機関が個々に有疾患者を主対象とした比較的小規模な研究が進められてきた。本グループは、国内の各研究機関で収集されている有疾患者のデータを最大限に活用するため、種々のデータベースと突合・参照可能な日本人健常者のデータベースの構築が急務であると考え、平成 27 年度より健常人を対象にしたデータベースの構築・公開活用を目指した取り組みを行っている。令和 2 年度末時点で、独自の健常者データベースを 5,000 名規模で構築している。

本データベースには、腸内細菌叢のショットガンメタゲノムデータを含むマイクロバイオームデータだけではなく、GWAS などのゲノム情報、食事状況や身体活動などの生活習慣、健康診断情報、動脈硬化度や筋力などの生理・体力指標、免疫因子や代謝物など生

A. 研究目的

マイクロバイオーム研究に関し、欧米等では国家規模での大型プロジェクトが進めら

活習慣や生体内因子等の豊富なメタデータが登録されている。また一部の参加者においては経時的な変化を解析するための縦断データが含まれている。さらに現在、共同研究として多くのグループに解析プロトコルを提供し、様々な疾患患者のデータを同一プロトコルで収集・統合することで、各種疾患に関連する因子の同定を進めている。

疾患のうち糖尿病に関しては、300名のサンプル・データ収集を行い、独自に立ち上げた解析プラットフォームであるMANTAを用いた病態と相関する因子の解析を進め、すでに糖尿病を改善出来ると期待される有用菌や代謝物の候補を複数同定している。本研究では、これらの研究基盤を活用し、新規サンプルの収集、高機能なシングルセルメタゲノム解析、超臨界質量分析やラマン分析などによる新規メタボローム解析といったより深化した解析を進める。同時に、得られた情報のデータベースへの格納と解析プラットフォームの高度化を進めることにより、糖尿病の予防・改善につながる有用菌や代謝物の解析やそれらに関連する食事や生活習慣などの解明を進める。さらに有用菌や有用代謝物の生産システムを確立し、動物モデルでのメカニズム解明を進める。これら一連の研究により、糖尿病の個別化/層別化予防のための公開データベースならびに人工知能の機能強化を図ると共に、機能性食品や診断システムの開発などを通じ、ヘルスケア産業の発展に貢献する。

さらに、本研究は、統合イノベーション戦略2020に記載の「公的保険外のヘルスケア産業の活性化及び公的保険サービスとの連携強化による予防・進行抑制・共生型の健康・医療システムの構築（第6章 戦略的に取り組むべき応用分野（3）健康・医療＜新産業創出及び国際展開））」について、マイク

ロバイオームと健康という観点からアプローチする。その他、本事業で構築するシステムが「戦略的に取り組むべき技術基盤（1）AI技術」においても活用可能となると期待される。

B. 研究方法

サンプリング、遺伝子抽出、16S rRNA 解析、ショットガンメタゲノム解析、シングルセル解析

グアニジン塩を含む保存液を用いて採取した便サンプルから、ビーズ破砕法によりDNAを抽出した。糞便DNAから16S rRNA遺伝子のV3-V4領域をPCR法で増幅し、MiSeqを用いて塩基配列を解読し、Qiimeパイプラインを用いて菌種を同定した。

同じ糞便DNAを物理的に断片化、アダプターを付加し、NovaSeq6000を用いて塩基配列を解読した。Bowtie2を用いてヒトゲノム由来の配列を除去し、マイクロバイオームのショットガンメタゲノム情報を取得した。

同じ便サンプルから調製した腸内細菌懸濁液から、SAG-gel法を用いてシングルセルゲノム(SAG)DNAを取得した。NextSeqを用いて各SAGの塩基配列を獲得し、SPAdesによるゲノムアセンブリを行った後、GTDB-tkおよびCheckMを用いて得られた細菌ゲノムの系統情報および品質を評価した。

代謝物解析

代謝物解析について、健常人と糖尿病患者の血清ならびに糞便サンプル、さらには有用菌の培養上清を対象に、質量分析やラマン分析を用いたメタボローム解析を行った。質量分析においては、初年度導入した高感度質量解析に有用な三連四重極型質量分析計と、精密質量の解析によってノンターゲット解析にも有用なオービトラップ型質量分析計を

用いたシステムに加えて、超臨界流体を用いたサンプル抽出やカラムクロマトグラフィー分析、分取システムを導入し、従来の前処理法に依存しない多角的な観点でメタボローム解析を実施する解析基盤を整えている。さらに、昨年度導入したラマン分析システムを立ち上げ、より網羅的かつ探索的な解析基盤を構築した。

データベースへの格納とシステム拡張

16S rRNA アンプリコンシーケンシングデータは、Qiime パイプラインを基盤として作成したスクリプトを用いて解析し、処理した。ショットガンメタゲノムシーケンシングデータは、Kraken2-Braken 法を用いた系統組成解析および FMAP 法を用いた遺伝子機能解析を実施した。これらの解析結果データは、食事習慣などの様々なメタデータとともに、PostgreSQL データベースに格納した。さらに、対話的なデータの共有、可視化、統計解析を実現するために独自に開発した統合解析プラットフォーム MANTA について、ショットガンメタゲノムデータなど新規のデータ型に対応できる機能を拡張した。MANTA を用いて上記の PostgreSQL データベースと組み合わせることで、NIBIOHN マイクロバリオームデータベースシステムを構築した。

生産システム

本プロジェクトにより同定した有用代謝物（ポストバイオティックス）について、生産に関わる酵素の特定を行い、遺伝子工学手法を用いて鍵酵素を発現する形質転換大腸菌を作製した。さらに、作製した形質転換大腸菌を用いて有用代謝物の生産システム構築、及び精製手法の構築を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、医薬基盤・健康・栄養研究所ならびに早稲田大学において倫理審査、承認を得た後、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って遂行した。

C. 研究結果

新規サンプルの収集と介入研究

医薬基盤・健康・栄養研究所において、大阪府や山口県、山梨県などの地域コホートに加え、新たに高齢者や乳幼児を対象にした拠点から約 1,800 名のサンプルを収集し、糞便の 16S rRNA 解析を実施した。

また、昨年度に加東市とマルヤナギ小倉屋と三者連携協定を締結し開始した加東市民を対象とする大麦による介入研究において、大麦（もち麦）を摂取することで腸内細菌の多様性（種類）が増加することを見出し、腸内環境に影響を与えることが明らかになった（本成果は三者で記者会見し、複数の新聞等で紹介された）。

ショットガン解析による機能的メタゲノム解析

医薬基盤・健康・栄養研究所で収集しショットガンシーケンシングが終了している 1,201 検体のデータについて、Kraken2-Braken 法を用いた系統組成解析および FMAP 法を用いた遺伝子機能解析を実施した。

本年度は新たに、大阪府や山口県、山梨県などの地域コホート（1,222 名）、高齢者（85 名）、乳幼児（158 名）、介入（60 名×介入前後）の合計 1,585 検体のショットガン解析をタカラバイオ株式会社に委託し実施した。1,585 検体のショットガンシーケンシングデータについて、これまでと同様な方法を用いて解析を進めており、3 年間で延べ 5,797 検体のショットガンシーケンシングデータを取得した。

データベースへの格納と機能拡張の状況

本年度取得の約 1,800 名のサンプルを含め、これまでに約 7,000 名の 16S rRNA アンプリコンシーケンシデータをデータベースに格納した。ショットガンメタゲノムデータはヒト由来 DNA が大部分を占めていたことにより不適合となった 1 検体を除き、延べ 4,212 検体の系統組成データおよび遺伝子機能データを取得し、データベースに格納した。

さらに、NIBIOHN マイクロバイオームデータベース基盤を構築し、一部のデータを公開した (NIBIOHN JMD, <https://microbiome.nibiohn.go.jp/>)。また、データを取り込むことで、対話的に活用できるソフトウェア MANTA をウェブページから無料ダウンロードできるようにした。また、データベースに格納しているデータ属性や項目などの情報を基盤プラットフォームプロジェクト (東北メディカル・メガバンク) のデータカタログなどとして公開することで、データベースの活用を促進している。

食の効果を判定する機械学習モデルの構築

NIBIOHN マイクロバイオームデータベースや統合解析プラットフォーム MANTA を活用し、脂質異常症を対象に、大麦を接種し健康な人 (大麦レスポonder) と健康でない人 (大麦ノンレスポonder) に分け、大麦レスポonder に特異的な腸内細菌を特定し、効果判定モデルを構築した (企業と共同で特許出願済み、論文受理)。

シングルセル解析

健常者 (20 名) のシングルセルゲノム解析を実施し、ヒトコホートから同定した肥満・糖尿病を改善できる有用候補菌 X について、相同な 16S 配列をもつ 41 株のゲノムデータ

を取得した。その際、採取してすぐの検体を用いることでデータのクオリティが大幅に改善し、完全長に近い全ゲノム情報を得ることができた。

全ゲノム情報により有用候補菌 X が 3 つのタイプに大別されること、また、異なるタイプの有用候補菌 X が同一検体 (同じ人) に共存することが明らかになった。

メタボローム解析・ラマン分析

本事業で導入した最先端のメタボローム解析システムならびにラマン分析システムを用いて、肥満・糖尿病を改善できる有用候補菌 X の作用メカニズムの解明を進めた。質量分析によるメタボローム解析に加えて、ラマン分析を組み合わせることで、有用候補菌 X の菌体内に特異的に蓄積しており、腸内環境の改善に関わる代謝物を新たに同定し、抗肥満や抗糖尿病効果を発揮するメカニズムを明らかにした (論文改訂中)。

ヒトにおける有用代謝物

昨年度までに、小川班で生産したポストバイオティクス (α KetoA) について、マウスを用いた検討から、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ を介して炎症性マクロファージの集積を抑制することで、グルコース耐性やインスリン抵抗性が改善することを明らかにした。本年度は、ヒトへの実用性や妥当性を評価するため、カニクイザルを用いた検討を行い、抗炎症作用を確認すると共に、ヒトサンプルを用いたメタボローム解析から、糞便中の α KetoA が基質となる α リノール酸の量と相関することを確認した (Nagatake et al., *Mucosal Immunol.* 2022)。

生産システム

昨年度までに、本プロジェクトにより同定し

た α KetoA などの有用代謝物（ポストバイオティックス）について、生産する酵素を見出し、形質転換大腸菌形質転換大腸菌を用いた生産システムを構築した。本年度は、 α KetoA 生産系を最適化するとともに、糖尿病患者の分析から新たに見出された候補物質について同様に生産システムを構築した。また、食経験のある納豆菌の一種が有用代謝物を産生できることを見出し、本菌を用いた有用代謝物の代替食品（納豆）の開発を進めている。

D. 考察

他のコホートとの連携もあり、当初の予定よりも多い約 1,800 名のサンプルを収集し、解析することが出来た。昨年度までのデータと併せ、約 7 千名のメタデータの付随した世界最大規模のデータベース構築となった。これまでの医薬基盤・健康・栄養研究所でのサンプリングは健常者を中心に行っていたが、今回は高齢者や乳幼児なども含めて幅広い年齢層のサンプルを収集することで、本研究で同定される健康状態と関連のある腸内細菌や代謝物について、幅広い対象者での解析が可能になると期待される。さらに現在、他のコホートとのデータ比較なども進めており、自データの拡充のみならず、コホート連携によるデータの有効活用の方針も示すことが出来ると予想する。特にデータの一部を公開したことにより、今後、認知度が高まり、さらに利用が進むものと期待される。

最先端のメタボローム解析システムに加えて、ラマン分析システムを用いてポストバイオティックスを含む微生物代謝物を網羅的かつ探索的に解析できる技術基盤を構築した。本システムにより、糖尿病と関連のある代謝物を同定し、動物モデルでの検証を含めたメカニズム解明が進んでいる。この

ような学術的なエビデンスに基づいて有用代謝物などの生産システムや代替食品の開発・探索に着手しており、実用化・商品化などヘルスケア産業へ結びつく研究基盤へと発展させていく。

また、社会実装の取り組みとして、加東市とマルヤナギ小倉屋とともに、大麦（もち麦）製品の摂取により腸内細菌の多様性が増加し、腸内環境へ影響することを介入研究によって明らかにした。大麦栽培は加東市とマルヤナギ小倉屋が市民の健康づくりサポートを念頭に特産品化を進めており、本成果は地域ヘルスケア産業の活性化・促進へ貢献するものであると考える。一方で、対象者の中には、効果がある人とない人がいることも明らかとなった。そこで、食品の効果を予測できる層別化 AI システムの開発を念頭に、脂質異常症または高血圧症を対象に、腸内細菌の個人ごとに違いによって、大麦レスポンスを判定できる機械学習モデルを構築した。その他の食材などについても生活習慣病を中心に同様の戦略で判定・予測モデルの作成を進めている。さらに、個別化・層別化 AI システムの開発や産業利用を促進する狙いで、NIBIOHN マイクロデータベースの拡充と統合解析プラットフォーム MANTA の高度化を進めるとともに、データ属性や項目、一部のデータを公開し、広く活用できる体制を構築した。

本事業では、有用代謝物（ポストバイオティックス）のみならず、肥満・糖尿病を改善できる腸内細菌 X を日本人コホートから見出している。さらに本菌を対象にしたシングルセルゲノム解析では、少なくとも 3 種類のタイプが異なる株がヒト腸管に存在していることが明らかになった。今後、健常者と糖尿病患者に由来する菌株のゲノム情報を比較することで有用菌株が有する遺伝的特徴を

推定し、さらに、メタボローム解析によって同定された特異な代謝物の産生能の推定やエリート菌の選定に資する遺伝子データの確立を目指す。

E. 結論

本研究において、メタデータの付随した世界最大級のマイクロバイオームデータベースの拡充、精度の高いマイクロバイオームメタゲノム解析による腸内細菌の機能解析と高機能メタボローム解析によるポストバイオティクス（有用微生物が産生する有用代謝物）分析の実施が進捗したことにより、糖尿病予防に繋がる実効因子の同定などマイクロバイオームとの関連が分子レベルで明らかになり、機能性食品開発等の産業利用のための学術基盤が確立されてきた。さらに、本研究プラットフォームは、糖尿病だけではなく、他の健康状態も対象にした研究基盤へと拡張しつつあり、すでに企業と含む多くの機関との共同研究の開始・推進につながっている。本成果を糖尿病の個別化予防システム開発へ発展させることで、民間の機能性食品・ヘルスケア関連産業の開発・投資につながる研究基盤として進展が期待できると考える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Maruyama S., Matsuoka T., Hosomi K., Park J., Nishimura M., Murakami H., Konishi K., Miyachi M., Kawashima H., Mizuguchi K., Kobayashi T., Ooka T., Yamagata Z., Kunisawa J., Classification of the occurrence of dyslipidemia based on gut

bacteria related to barley intake. *Front Nutrition* (accept)

2. Matsuoka T., Hosomi K., Park J., Goto Y., Nishimura M., Nakashima S., Murakami H., Konishi K., Miyachi M., Kawashima H., Mizuguchi K., Kobayashi T., Yokomichi H., *Kunisawa J., and Yamagata Z., Relationships between barley consumption and gut microbiome characteristics in a healthy Japanese population: a cross-sectional study. *BMC Nutrition* 8(1):23, 2022
3. Otsu T., Nagano T., Park J., Hosomi K., Yamashita T., Tachihara M., Tabata T., Sekiya R., Tanaka Y., Kobayashi K., Mizuguchi K., Itoh T., Maniwa Y., Kunisawa J., Nishimura Y., The Gut Microbiome as a Biomarker of Cancer Progression Among Female Never-smokers With Lung Adenocarcinoma. *Anticancer Res* 42(3):1589-1598, 2022
4. Nagatake T., Kishino S., Urano E., Murakami H., Kitamura N., Konishi K., Ohno H., Tiwari P., Morimoto S., Node E., Adachi J., Abe Y., Isoyama J., Sawane K., Honda T., Inoue A., Uwamizu A., Matsuzaka T., Miyamoto Y., Hirata S.I., Saika A., Shibata Y., Hosomi K., Matsunaga A., Shimano H., Arita M., Aoki J., Oka M., Matsutani A., Tomonaga T., Kabashima K., Miyachi M., Yasutomi Y., Ogawa J., and *Kunisawa J., Intestinal microbe-dependent

- ω 3 lipid metabolite α KetoA prevents inflammatory diseases in mice and cynomolgus macaques. *Mucosal Immunol* 15(2):289-300, 2022
5. Tomizawa R., Park J., Hosomi K., Matsumoto N., Kawashima H., Mizuguchi K., Kunisawa J., and Honda C., Relationship between human gut microbiota and nutrition Intake in hypertensive discordant monozygotic twins. *J Hypertens (Los Angel)* 10(8):297, 2021
 6. Kageyama S., Inoue R., Hosomi K., Park J., Yumioka H., Suka T., Kurohashi Y., Teramoto K., Syaui A.Y., Doi M., Sakaue H., Mizuguchi K., Kunisawa J., and Irie Y., Effects of malted rice amazake on constipation symptoms and gut microbiota in children and adults with severe motor and intellectual disabilities: A pilot study. *Nutrients* 13(12):4466, 2021
 7. Ueta M., Hosomi K., Park J., Mizuguchi K., Sotozono C., Kinoshita S., *Kunisawa J., Categorization of the ocular microbiome in Japanese Stevens-Johnson syndrome patients with severe ocular complications. *Front Cell Infect Microbiol* 11:741654, 2021
 8. Tsunematsu Y., Hosomi K., Kunisawa J., Sato M., Shibuya N., Saito E., Murakami H., Yoshikawa Y., Iwashita Y, Miyoshi N, Mutoh M, Ishikawa H, Sugimura H, Miyachi M, Wakabayashi K, Watanabe K., Mother-to-infant transmission of the carcinogenic colibactin-producing bacteria. *BMC Microbiol* 24(1):235, 2021
 9. Watanabe D., Murakami M., Ohno H., Tanisawa K., Konishi K., Todoroki-Mori K., Tsunematsu Y., Sato M., Ogata Y., Miyoshi N., Kubota N., Kunisawa J., Wakabayashi K., Kubota T., Watanabe K., and Miyachi M., Stool pattern is associated with not only the prevalence of tumorigenic bacteria isolated from fecal matter but also plasma and fecal fatty acids in healthy Japanese adults. *BMC Microbiol* 21(1):196, 2021
 10. Park J., Kato K., Murakami H., Hosomi K., Tanisawa K., Nakagata T., Ohno H., Konishi K., Kawashima H., Chen Y.A., Mohsen A., Xiao J.Z., Odamaki T., *Kunisawa J., Mizuguchi K., and Miyachi M., Comprehensive analysis of gut microbiota of a healthy population and covariates affecting microbial variation in two large Japanese cohorts. *BMC Microbiol* 21(1):151, 2021
 11. Nagatake T., Shibata Y., Morimoto S., Node E., Sawane K., Hirata S.I., Adachi J., Abe Y., Isoyama J., Saika A., Hosomi K., Tomonaga T., and *Kunisawa J., 12-hydroxyeicosapentaenoic acid inhibits foam cell formation and ameliorates high-fat diet-induced pathology of atherosclerosis in mice. *Sci Rep* 11(1):10426, 2021

12. Matsumoto N., Park J., Tomizawa R., Kawashima H., Hosomi K., Mizuguchi K., Honda C., Ozaki R., Iwatani Y., Watanabe M., Kunisawa J. Relationship between nutrient intake and human gut microbiota in monozygotic twins. *Medicina (Kaunas)* 57(3): 275, 2021
13. Saika A., Nagatake T., Hirata S.I., Sawane K., Adachi J., Abe Y., Isoyama J., Morimoto S., Node E., Tiwari P., Hosomi K., Matsunaga A., Honda T., Tomonaga T., Arita M., Kabashima K., and *Kunisawa J., ω 3 fatty acid metabolite, 12-hydroxyeicosapentaenoic acid, alleviates contact hypersensitivity by downregulation of CXCL1 and CXCL2 gene expression in keratinocytes via retinoid X receptor α . *FASEB J* 35(4): e21354, 2021
14. Watanabe D, Murakami H, Gando Y, Kawakami R, Tanisawa K, Ohno H, Konishi K, Sasaki A, Morishita A, Miyatake N, *Miyachi M. Association Between Temporal Changes in Diet Quality and Concurrent Changes in Dietary Intake, Body Mass Index, and Physical Activity Among Japanese Adults: A Longitudinal Study. *Front Nutr.* 2022;9:753127.
15. Kawakami R, Miyachi M, Tanisawa K, Ito T, Usui C, Midorikawa T, Torii S, Ishii K, Suzuki K, Sakamoto S, Higuchi M, Muraoka I, Oka K. Development and validation of a simple anthropometric equation to predict appendicular skeletal muscle mass. *Clin Nutr.* 2021 Nov;40(11):5523-5530.
16. Tripette J, Gando Y, Murakami H, Kawakami R, Tanisawa K, Ohno H, Konishi K, Tanimoto M, Tanaka N, Kawano H, Yamamoto K, Morishita A, Iemitsu M, Sanada K, Miyatake N, *Miyachi M. Effect of a 1-year intervention comprising brief counselling sessions and low-dose physical activity recommendations in Japanese adults, and retention of the effect at 2 years: a randomized trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2021;13(1):133.
17. Zhang Y., Mikkil N., Breum D., Schubert S., Hashemi N., Kyhnau R., Knauf M. S., Mathialakan M., Takeuchi M., Kishino S., Ogawa J., Kristensen P., Guo Z., Eser B. E., Semi-rational engineering of a promiscuous fatty acid hydratase for alteration of regioselectivity. *Chembiochem* 23(4): e202100606, 2022
18. Fujita Y., Kano K., Kishino S., Nagao T., Shen X., Sato C., Hatakeyama H., Ota Y., Niibori S., Nomura A., Kikuchi K., Yasuno W., Takatori S., Kikuchi K., Sano Y., Tomita T., Suzuki T., Aoki J., Zou K., Natori S., Komano H., Dietary *cis-9,trans-11*-conjugated linoleic acid reduces amylo β -protein accumulation and upregulates anti-inflammatory cytokines in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci*

- Rep* 11:9749, 2021
19. Murata Y., Harada N., Kishino S., Iwasaki K., Ikeguchi-Ogura E., Yamane S., Kato T., Kanemaru Y., Sankoda A., Hatoko T., Kiyobayashi S., Ogawa J., Hirasawa A., Inagaki N., Medium-chain triglycerides inhibit long-chain triglyceride-induced GIP secretion through GPR120-dependent inhibition of CCK. *iScience* 24(9): 102963, 2021
 20. Watanabe H., Usami R., Kishino S., Osada K., Aoki Y., Morisaka H., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Aoki W., Suganuma H., Ogawa J., Enzyme systems involved in glucosinolate metabolism in *Companilactobacillus farciminis* KB1089. *Sci Rep* 11: 23715, 2021
 21. Zhang Y., Eser B. E., Kougioumtzoglou G., Eser Z., Poborsky M., Kishino S., Takeuchi M., Ogawa J., Kristensen P., Guo Z., Effects of the engineering of a single binding pocket residue on specificity and regioselectivity of hydratases from *Lactobacillus Acidophilus*. *Biochem Eng J* 171:108006, 2021
 22. 河合総一郎、國澤純 マイクロバイオームから紐解く健康科学の近未来 日本歯科医学会記録集 (印刷中)
 23. 細見晃司、國澤純 食と腸内細菌から考える健康長寿最前線 アンチ・エイジング医学 (印刷中)
 24. 吉井健、細見晃司、國澤純 腸内細菌の代謝物を介した免疫機能制御 腸内細菌学雑誌 36(1): 1-11, 2022
 25. 雑賀あずさ、國澤純 腸内環境を介した脂質メディエーターの産生と炎症の制御 *Medical Science Digest* 48(1): 24-27, 2021
 26. 細見晃司、國澤純 粘膜面における獲得免疫と感染防御 医学のあゆみ (279(10):937-942, 2021)
 27. 國澤純 腸内細菌との相互作用により作り出される食の免疫制御機能と社会実装への試み ファンクショナルフード学会誌 ((17): 148-155, 2021)
 28. 國澤純 アカデミア創薬におけるイノベーションとレギュレーションの課題 *Biophilia* (36): 18-22, 2021
 29. 雑賀あずさ、國澤純 食と腸内細菌が作り出す脂質環境の理解と疾患予防戦略への展開 *YAKUGAKU ZASSHI* 141(5): 681-688, 2021
 30. 吉井健、細見晃司、國澤純 感染症対策に効果的に機能する腸内環境の構築と腸内細菌のかかわり 体育の科学 5(71): 341-345, 2021
 31. 岸野重信、小川 順. 第2章 腸内細菌による ω 3脂肪酸代謝と代謝物の生理機能 オメガ3脂肪酸の技術と市場,【技術編】, 小川 順監修, (株)シーエムシー出版 14-21, 2021
 32. 小川 順 ポストバイオティクスが拓く

- 健康 臨床栄養 139(7): 892-893, 2021
33. 小川 順. 9-11 腸内細菌叢を介した作用
食品免疫学事典 第9章 食品の免疫調整
作用とメカニズム 食品免疫学会編集
(株)朝倉書店 420-421, 2021
2. 学会発表
1. 國澤純、あなたのお腹はどう？腸内環境
から眺める健康社会の近未来像 健都
における「共創」の取組と入居事業者に
よる講演会（オンライン、2022年3月
18日）招待講演
 2. 國澤純、新規創薬・食品モダリティとし
てのマイクロバイオームとポストバイ
オティクスの可能性 日本農芸化学会
2022年度スポンサードセミナー（オンラ
イン、2022年3月16日）招待講演
 3. 國澤純、OYATSUとお腹の摩訶不思議
国際おやつ（OYATSU）研究会 オ
ンラインセミナー（オンライン、2022年
3月14日）招待講演
 4. 國澤純、免疫システムを介した生体防御
と必須栄養素の働き 第10回 ILSI
Japan ライフサイエンス・シンポジウム
（オンライン、2022年3月3日）招待講
演
 5. 國澤純、油から作る腸内環境の理解と健
康社会の近未来像 第213回 二木会（オ
ンライン、2022年1月13日）招待講演
 6. 國澤純、マイクロバイオームがもたらす
イノベーションへの期待とレギュラト
リーサイエンスからの貢献 第18回医
薬品レギュラトリーサイエンスフォー
ラム（日本薬学会長井記念ホール、東京、
2022年1月11日）招待講演
 7. 國澤純、食や腸内細菌が持つ免疫制御機
能の解明と健康科学への展開 日本栄
養・食糧学会 東北・北海道支部（オン
ライン、2021年12月19日）招待講演
 8. 國澤純、腸内環境から考える健康社会の
近未来とケミカルバイオロジーへの期
待 日本ケミカルバイオロジー学会・産
学連携委員会 第3回 定例会（オンラ
イン、2021年12月6日）招待講演
 9. 國澤純、アマニ油が持つ多彩な健康増進
効果の実体解明 母子保健セミナー（名
古屋国際センター別棟ホール、名古屋、
2021年11月26日）招待講演
 10. 國澤純、脂肪酸による免疫・アレルギー
・炎症制御機能 日本油化学会 油脂
実践講座 2021（オンデマンド配信、2021
年11月）招待講演
 11. Jun Kunisawa, Microbiome and health:
current topics. The 19th International
Congress on Twin Studies, Budapest,
Hungary (webinar, 11 November, 2021)
 12. 國澤純、腸内環境から考える健康社会の
未来像 大阪商工会議所 定例朝食懇談
会（オンライン、2021年11月5日）招
待講演
 13. 國澤純、免疫・代謝制御における必須栄
養素の役割と機能 第94回日本生化学
会大会（オンライン、2021年11月3日）
招待講演
 14. 國澤純、免疫バランス制御におけるオメ
ガ3脂肪酸の働きとメカニズム解明

- DHA・EPA 協議会 第22回公開講演会(オンライン、2021年10月21日)招待講演
15. 國澤純、ヘルスケア分野での利活用に向けたヒト腸内細菌環境データの収集と解析、連携への取り組み BioJapan (オンライン、2021年10月13-15日)招待講演
 16. 國澤純、健康未来における腸内環境の重要性 KBCSG-TR 研究会 (オンライン、2021年10月10日)招待講演
 17. 國澤純、代謝が作り出す食用油の機能と健康科学への期待 日本油化学会若手の会 (オンライン、2021年10月5日)招待講演
 18. 國澤純、腸内細菌と必須栄養素による免疫機能の制御 第19回大連合大会(第43回日本臨床栄養学会総会—第42回日本臨床栄養協会総会) (オンライン、2021年10月3日)招待講演
 19. 國澤純、マイクロバイオームから紐解く健康科学の近未来 第24回日本歯科医学会学術大会 (オンライン、2021年9月25日)招待講演
 20. 國澤純、あなたのお腹は大丈夫? 腸から考えるこれからの健康未来 Visionary 農芸化学100シンポジウム市民フォーラム (オンライン、2021年9月18日)招待講演
 21. 國澤純、腸内環境から考えるウェルビーイング社会の近未来 第37回 Tonomachi Cafe セミナー (オンライン、2021年9月2日)招待講演
 22. 國澤純、腸内環境から考えるこれからの健康未来 日本乳酸菌学会 2021年度大会 (オンライン、2021年7月9日)招待講演
 23. 國澤純、食と腸内細菌が作り出す腸内環境と生体防御システムの構築 第21回抗加齢医学会(国立京都国際会館+オンライン、2021年6月27日)招待講演
 24. 國澤純、腸内環境を介した免疫制御とアレルギー・炎症との関わり 第45回日本リンパ学会 (オンライン、2021年6月4日)招待講演
 25. 國澤純、腸内環境が作る健康社会の近未来像 先端バイオ工学推進機構「機能性食品分科会」第7回会合 (オンライン、2021年5月21日)招待講演
 26. 國澤純、食から作る免疫機能と生体防御 ifia JAPAN 2021 (オンライン、2021年5月14日)招待講演
 27. 影山鈴美、井上里加子、細見晃司、朴鐘旭、弓岡仁美、須賀朋、黒橋佳洋、寺本千秋、水口賢司、國澤純、入江康至、米麴甘酒摂取が重症心身障害児(者)の便秘症状及び腸内細菌叢に与える影響 日本重症心身障害学会 第46回学術集会 (オンライン、2021年12月10-11日)口頭
 28. Nagatake T, Urano E, Honda T, Saika A, Hosomi K, Matsunaga A, Arita M, Kabashima K, Yasutomi Y, Kunisawa J. Intestinal microbe-dependent omega-3 lipid metabolite alpha-KetoA prevents inflammatory diseases. 第50回日本免疫学会総会・学術集会(奈良春日野国際フ

- オーラム & Web ハイブリッド開催)
2021年12月9日(ポスター発表)
29. 影山鈴美、井上里加子、細見晃司、朴鐘旭、弓岡仁美、須賀朋、黒橋佳洋、寺本千秋、Syauki A. Yasmin、土井美希、坂上遥香、水口賢司、國澤純、入江康至、在宅療養障害児(者)における6週間の米麹甘酒摂取に伴う腸内細菌叢の変化
第43回日本臨床栄養学会総会・第42回日本臨床栄養協会総会・第19回大連合大会(オンライン、2021年10月1-3日) 口頭
 30. 坂上遥香、井上里加子、細見晃司、朴鐘旭、弓岡仁美、水口賢司、國澤純、Syauki A. Yasmin、影山鈴美、土井美希、原野かおり、入江康至 施設入所高齢者におけるフレイルのサブグループについて
第75回日本栄養・食糧学会大会(オンライン、2021年7月3日-4日) ポスター
 31. 土井美希、井上里加子、細見晃司、朴鐘旭、弓岡仁美、水口賢司、國澤純、佐々木瞳、Syauki A. Yasmin、影山鈴美、坂上遥香、田辺耕三、入江康至 入院高齢者の栄養状態と腸内環境に対する経管栄養法の影響 第75回日本栄養・食糧学会大会(オンライン、2021年7月3-4日) ポスター
 32. 影山鈴美、井上里加子、細見晃司、朴鐘旭、弓岡仁美、須賀朋、黒橋佳洋、寺本千秋、Syauki A. Yasmin、土井美希、坂上遥香、水口賢司、國澤純、入江康至 在宅療養障害児(者)における6週間の米麹甘酒摂取に伴う腸内細菌叢の変化
第75回日本栄養・食糧学会大会(オンライン、2021年7月3、4日) ポスター
 33. 近藤早希、柄澤拓也、小池温子、筒井桃子、國澤純、寺田新 一過性運動後の膵臓アミラーゼ活性の低下と摂取する糖質の違いが筋グリコーゲン回復に及ぼす影響 日本スポーツ栄養学会 第7回大会(オンライン、2021年7月3-12日) ポスター
 34. 小川順、腸内細菌による食事成分代謝物「ポストバイオティクス」の機能と応用
第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会 神奈川(パシフィコ横浜)(2022年3月26日) 口頭
 35. 小川 順、新食産業が牽引する healthy earth とそれを支える微生物機能 「食」により「人と社会と地球」の健康を創造するためのバイオ技術研究会(仮称)設立準備勉強会 キックオフミーティング (ウェブ開催、2022年2月28日)
 36. 小川 順、発酵醸造と食と腸内細菌-微生物と食の関係性から未来の食を考える- 京都大学 ELP 短期講座『食と農〜その思想と社会的課題、先端テクノロジーを学ぶ〜』(ウェブ開催、2022年2月5日)
 37. 岸野重信、食事由来脂質の腸内細菌による代謝と代謝物の生理機能について
第62回 関西油化学講習会(油技術講座) (ウェブ開催、2022年1月21日)
 38. Jun Ogawa, Postbiotics for health - Analysis and application of functional gut

- microbial metabolites of food components
 —, **Frontiers in Microbiome Research and Its Application~Innovation being created by Denmark-Japan collaborations~**, Japan (webinar, 29th Nov., 2021)
39. 安藤実希、兒玉直輝、八代拓也、長田和樹、八須匡和、市原学、岸野重信、小川順、西山千春、不飽和脂肪酸の腸内乳酸菌代謝産物γ KetoCによる炎症抑制効果 日本食品免疫学会 第17回 学術大会 (JAFI2021) (ウェブ開催、2021年11月16日)
40. 兒玉直輝、八代拓也、八須匡和、岸野重信、小川順、西山千春、多価不飽和脂肪酸乳酸菌代謝産物 KetoA は CD8+T 細胞のミトコンドリア機能を回復する 日本食品免疫学会 第17回 学術大会 (JAFI2021) (ウェブ開催、2021年11月16日)
41. 有馬知輝、岸野重信、水野翔太、山崎実緒、永尾寿浩、桑鶴良文、駒野宏人、山田大輔、斎藤頭宜、鈴木利治、古市貞一、佐野良威、情動と認知に対する共役リノール酸の作用 第94回 日本生化学会大会 (ウェブ開催、2021年11月5日)
42. 岸野重信、小川順、微生物機能を活用した様々な共役脂肪酸生産について 第94回 日本生化学会大会 (ウェブ開催、2021年11月5日)
43. Jun Ogawa, Analysis and application of microbial functions expanding lipid science, 18th Euro Fed Lipid Congress and Expo (webinar, 21th Oct., 2021)
44. 小川順、食品機能と微生物機能の相互作用 **Visionary 農芸化学 100 シンポジウム** (ウェブ開催、2021年9月18日)
45. Haruko Takeyama, Open the door into the microbial world by single-cell analysis, **Laser Solutions for Space and the Earth 2021**, 2021/4/21
46. 竹山春子, 環境微生物叢高解像度解析を目指した新規シングルセル解析技術の開発, 第21回マリンバイオテクノロジー学会, 2021/5/15
47. Haruko Takeyama, Open the door into the microbial world by single-cell analysis, **World Microbe Forum**, 2021/6/20-24
48. 竹山春子, 微生物機能のフル活用に向けたシングルセル解析技術の開発と応用, 生物学若手研究者の集い (若手会) 夏のオンラインセミナー, 2021/7/17
49. Haruko Takeyama, The challenge of revealing the identity of functionally unknown environmental microbes: What we can see from single-cell level analysis, **2021 KSBB Fall Meeting and International Symposium**, 2021/10/8
50. 竹山春子, 微生物から組織へ - 未来型社会の実現に向けてシングルセル解析が果たす役割, **新化学技術推進協会 (JACI) シングルセル解析の最前線**, 2021/10/19
51. 竹山春子, 個別化医療に向けた腸内細菌深層解析 -多様な環境に生息する微生物のシングルセル解析-, **心療内科学**

会-日本学術振興会合同シンポジウム
日本の学術の更なる発展を目指して：生
物系を中心に，2021/10/24

52. 竹山春子，環境微生物資源の有効利用
のためのシングルセル解析技術の開発
と展開研究，第73回日本生物工学会大
会，2021/10/27
53. 竹山春子，シングルセル解析から切り込
む生体分子動態：微生物と天然物，日本
学術会議シンポジウム「地球と生命を
つなぐ高度な化学物質ネットワーク」，
2021/12/8
54. 竹山春子，多様な環境を理解するための
DX 戦略と新たなチャレンジ，大隅基礎
科学創成財団 微生物コンソーシアム
第4回 全体会，2022/3/23
55. 宮地元彦，健常日本人における生活習慣
と腸内細菌叢との関係，第80回日本日
本公衆衛生学会スポンサードセッシ
ョン，2021/12/22
56. 宮地元彦，腸内細菌叢とスポーツ、日本
臨床スポーツ医学会・シンポジウム 12:
腸から考えるコンディショニング，
2021/11/13

【出願人】国立研究開発法人医薬基盤・
健康・栄養研究所、(株)はくばく、国立
大学法人山梨大学

2. 【発明の名称】ブラウチア (B l a u
t i a) 属細菌のスクリーニング方法
【出願日】2021/10/18
【出願番号】2021-170540
【出願人】国立研究開発法人医薬基盤・
健康・栄養研究所、Noster(株)
3. 【発明の名称】腸内 Dysbiosis 判定マー
カー
【出願日】2021/7/30
【出願番号】2021-124971
【出願人】国立研究開発法人医薬基盤・
健康・栄養研究所、(株)はくばく

2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含
む)

1. 特許取得

1. 【発明の名称】脂質異常症患者または
高血圧症患者における大麦レスポンダ
ー判定モデルおよび判定方法
【出願日】2021/4/21
【出願番号】2021-72133