

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 관련된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を用いた有用代謝物（ポストバイオティックス）の同定とメカニズム解明、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、健康に良いと言われる食品の有効性予測 AI システムの開発など、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：

中村祐輔（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）

小野玲（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）

南里妃名子（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・室長）

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）

宮地元彦（早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授）

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 3 年度末時点で、独自の健常者データベースを数千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、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 2021【戦略的に取り組むべき応用分野

「(5) 健康・医療】に示された「＜新産業創出及び国際展開＞公的保険外のヘルスケア産業の促進等のための健康経営の推進、地域・職域連携の推進、個人の健康づくりへの取組促進などを行う。」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ものである。また、本研究において構築するシステムが、【戦略的に取り組むべき基盤技術「(1) AI技術」「(2) バイオテクノロジー】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。

動物モデル

8週齢の野生型C57BL/6J雄マウスに高脂肪・高糖質餌を2ヶ月間給餌し、肥満・糖尿

病モデルマウスを作製した。肥満の評価として体重ならびに精巣周囲脂肪組織の重量を測定し、糖尿病の病態評価として、空腹時の血糖値や血中インスリン値を測定、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR) の算出、腹腔内グルコース負荷試験を行った。ヒトコホートから肥満や糖尿病との関連が見出された腸内細菌を培養し、本モデルマウスの誘導時から継続的に週に3回経口投与を行った。

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、さらには有用微生物の培養上清・菌体を対象に、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、高感度定量解析に有用な三連四重極型質量分析計と、精密質量解析による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、超臨界流体を用いたサンプル抽出などを駆使して網羅的かつ多角的な観点でメタボローム解析を実施した。

データベースへの格納とシステム拡張と新規データの登録

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 マイクロバイオームデータベースシステムを構築した。

日本各地の健常者と糖尿病患者のデータ登録の拡大に加え、本研究の課題の一つである「個別化予防」を実現するために、腸内細菌叢の可変性を検討するための、1年間にわたる1個人縦断データを収集し、その個人内変動を解析するとともにデータベースに収載した。

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

有用微生物と代謝物の探索と作用メカニズム解明

これまでに収集している健常人と糖尿病患者の腸内細菌データから見出した抗肥満や糖尿病改善が期待できるブラウティア菌について、動物モデルなどを用いた検証とメタボローム解析などによる実効物質の解明を実施した。その結果、高脂肪食負荷マウスにおいてブラウティア菌を投与することで体重の増加ならびに脂肪蓄積が抑制され、イ

ンスリン抵抗性などの糖尿病症状が改善した。さらに、メタボローム解析などによる実効物質の解析において、ブラウティア菌は他の腸内細菌に比べて、代謝促進や抗炎症作用が知られているユニークなアミノ酸代謝物（オルニチンやアセチルコリン、S アデノシルメチオニン）を高産生していることを見出した。これら生体に直接働くと予想される物質に加え、難消化性デンプンとして食物繊維と同様の働きをされると言われているアミロペクチンやコハク酸や酢酸などの有機酸を産生しており、これらは腸内環境の改善などの作用を発揮することで、肥満や糖尿病を予防・改善できることが示唆された（*Nat. Commun.*, 2022）。

さらに、ヒトサンプルの追加のシングルセルゲノム解析を行い、個人間・個人内におけるブラウティア菌のゲノム多様性を確認した。今年度は合計で 32 検体から 300 個超のブラウティア菌 SAG を取得した。ここから同一株ゲノムの重複等を整理し、糖尿病患者検体由来の 10 株を含む、25 株のブラウティア菌ゲノムが得られた。同一人物から、複数のブラウティアゲノムが得られた検体もあり、個人内でブラウティアの多様性も存在することが示された。

ブラウティアゲノムのコア遺伝子を用いた系統樹では、これまで主に健常者から取得してきたものと合わせた全 77 株(糖尿病患者由来 11 株)のブラウティアゲノムは大きく 4 つのクレードに分類されたが、糖尿病患者・健常者由来ブラウティア株が属する系統に明確な傾向は見られなかった。一方で、各クレード間では、アクセサリ遺伝子の保有パターンが異なることが示された。これは、人の腸内に生息するブラウティア菌には複数の系統が存在し、ブラウティア菌としての副次的な機能に違いがある可能性を示唆してい

る。

このような基礎研究データを起点として、ブラウティア菌を増やす食材を探索したところ、β グルカンなどの食物繊維を豊富に含む大麦の摂取とブラウティア菌の関連を明らかにした（*BMC Nutr.* 2022）。

1 個人を対象とした 1 年間の縦断データを解析したところ、たんぱく質や野菜の追加摂取介入が腸内細菌叢の多様性や糞便の性状を、再現性を持って変化させることが明らかとなり、肥満や糖尿病の発症や改善に関連する複数の菌の有意な改善も観察することができた（現在論文執筆中）。これは腸内細菌叢をターゲットとした個別介入の有効性を示す重要なエビデンスである。

健康効果が期待される食材の有効性を予測する AI システムの開発

大麦はβ グルカンなどの食物繊維を豊富に含む食材であり、脂質異常症や高血圧の改善・予防などの健康効果が期待される食材であるが、その効果には個人差があることが分かっている。そこで、大麦を多く摂取している人の腸内細菌データを用い、大麦を十分に摂取していて期待する効果を得られている人を大麦レスポンド、効果が得られていない人をノン・レスポンドと定義し、大麦と脂質異常症との関連について、レスポンドとノン・レスポンドを予測する機械学習 AI システムを構築した（*Front. Nutrition* 2022, 特願 2021-072133）。

また、植物リグナンの一種であるアマニポリフェノールは腸内細菌によって高い生理活性をもつエンテロリグナン（エンテロジオールやエンテロラクトン）へと変換される。大麦レスポンドと同様に、腸内細菌データによりアマニポリフェノールの代謝能を予測・判別可能な機械学習 AI システムを構築

した (Microorganisms 2022, 特願 2022-159672)。

ポストバイオティクスの生産システム

これまで微生物生産が難しかった有用脂肪酸(本プロジェクトにより同定した α KetoA など) 生産に関わる微生物を見出し、本反応に関わる酵素の特定、異種発現に成功した。これにより複数の有用代謝物の生産が可能となった。さらに、生産可能となった多様な脂肪酸代謝物(ポストバイオティクス)を標品として分析システムを構築し、Noster 株式会社と共同でメタボローム解析サービスを開発するに至った。また、ヒトが産生する EPA 由来の生理活性代謝物を納豆菌が生産することを見いだし、本菌を活用する機能性代謝物代替食品の開発を行った。

新規サンプル・情報の収集ならびに人工知能開発に向けたデータとシステムの強化

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おける横断・縦断データに加え、新たに高齢者や乳幼児を対象にした拠点から約 2,000 名のサンプルを収集し、糞便の 16S rRNA 解析を実施した。

また、これまでに収集しているサンプルと合わせて、本年度に新たに約 2,200 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、4 年間で延べ約 8,000 検体のショットガンシーケンシングデータを取得した。これまでに取得したデータと同様に Kraken2-Bracken 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。

さらに、独自に開発した統合解析プラットフォーム MANTA などの情報解析基盤を高度化し、AI 開発に用いるデータセットを容易に

作成できるようデータ検索機能を強化するとともに、多数の共同研究先からアクセスできるようにユーザー管理機能を搭載し、データベースの拡充とともに人工知能開発に向けたシステムの強化を行った。

民間研究開発投資のさらなる誘発ならびにコホート・データ連携

本年度取得の約 2,000 名のサンプルを含め、これまでに約 9,000 名の 16S rRNA アンプリコンシーケンシングデータならびに約 8,000 名のショットガンメタゲノムデータ(系統組成データおよび遺伝子機能データ)を取得し、その一部のデータを NIBIOHN マイクロバイオームデータベース (NIBIOHN JMD, <https://microbiome.nibiohn.go.jp/>) に格納した。さらに、約 1,000 名の腸内細菌データと約 1,600 のデータ項目をフリー公開し、データベースの利活用やデータ連携を促進した。

さらに、有用代謝物を産生する発酵食品等を見出すとともに、効果的に利用するためのレシピを検討し、実用化に向けた取組みを加速させた。

その一連の成果を社会実装していくために、関連領域の企業と 53 件の共同研究を実施し、民間研究開発投資を誘発した。

D. 考察

本研究事業ではサンプル収集を継続しデータ拡充を進めており、延べ約 9 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を構築するに至っている。さらに、データ量だけではなく、糖尿病などの疾患患者、高齢者や乳幼児など幅広い年齢層のサンプルを収集しており、データの量とともに質の高いデータベースとなっている。さらに、最先端のメタボローム解析システムやラマン分析システムを用いてポストバイオティク

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ている。これまでに本データベースならびに解析プラットフォームを活用し、肥満・糖尿病を改善できる腸内細菌の同定に成功しており、さらに、本年度は基礎研究の観点から動物モデルや培養細胞を用いた検証、シングルセルメタゲノム解析や実効物質の同定など作用メカニズムを解明した。さらに、本事業では有用微生物であるブラウティア菌に加えて、本研究基盤を活用し、これまでに糖尿病などを改善できる複数の有用代謝物（ポストバイオティクス）を見出し、その作用メカニズムを解明している。ブラウティア菌は日本人に特に多いことが知られている菌であり、肥満との関連が示唆されていたが、因果関係の検証やメカニズムの解明はなされていなかったが、今回、作用メカニズムと共に糖尿病や肥満との関連が明らかになったことで、日本人の特性に応じた腸内環境と健康との関連の一端が明らかになったと考える。

我々のデータによると、日本人の約9割が腸内細菌の1%以上をブラウティア菌として保有していることが分かっているが、今回の解析からただ存在するだけではなく、量も重要であることが分かった。今回の検討から、大麦がブラウティア菌を増やす可能性が示されたことで、今後、ブラウティア菌を対象にした腸内環境の改善を期待した食材として注目される。一方、ブラウティア菌のシングルセルゲノム解析から、同じブラウティア菌でも個体差があり、逆に大麦の健康効果にも個人差があることから、このような宿主、腸内細菌両者の個体差を意識した解析も今後重要になってくると考えられる。

さらに、社会実装や製品開発へ向けて、食経験のある微生物の中から、有用代謝物（ポストバイオティクス）を発酵生産できる微生物

を見出し、また、異種発現系を用いた生産システムの開発を進めており、学術的なエビデンスに基づいた高機能食品やヘルスケア製品の開発を加速させたと考えている。また、大麦やアマニポリフェノールなどを対象に食材の健康効果や代謝を予測できる機械学習モデルを開発するとともに、AI開発に用いるデータセットを容易に作成できるようデータ検索機能を強化するなど情報解析基盤を高度化し、個別化/層別化栄養システムという新しい社会システムの形態を示すことができた。

このように、本事業で構築した研究基盤は、学術的なエビデンスに基づいた高機能食品やヘルスケア製品の開発において重要な研究基盤であり、さらに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拡張が期待できる。このように本研究プラットフォームは民間の機能性食品・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られ、実際に53社と共同研究を実施し、製品開発も進んでいる。

E. 結論

本研究において、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）分析の実施など、糖尿病をはじめとする疾患予防・健康増進に繋がるマイクロバイオーム研究を起点とした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。さらにメタデータが付随した最大規模のデータベースの拡充と高度化、データ公開・連携が進んだことにより、本研究プラットフォームは、個別化/層別化栄養に基づく民間の機能性食品・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

期待できると考えられ、実際に共同研究をはじめ多くの民間投資を誘発することに成功したと考える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sawane K., Nagatake T., Hosomi K., *Kunisawa J., Anti-allergic property of dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside through microbial and β -glucuronidase-mediated metabolism. *J Nutr Biochem* 112:109219, 2023 (doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109219)
2. Sawane K., Hosomi K., Park J., Ookoshi K., Nanri H., Nakagata T., Chen Y.A., Mohsen A., Kawashima H., Mizuguchi K., Miyachi M., *Kunisawa J., Identification of human gut microbiome associated with enterolignan production. *Microorganisms* 10(11):2169, 2022 (doi: 10.3390/microorganisms10112169)
3. Hosomi K., Saito M., Park J., Murakami H., Shibata N., Ando M., Nagatake T., Konishi K., Ohno H., Tanisawa K., Mohsen A., Chen Y.A., Kawashima H., Natsume-Kitatani Y., Oka Y., Shimizu H., Furuta M., Tojima Y., Sawane K., Saika A., Kondo S., Yonejima Y., Takeyama H., Matsutani A., Mizuguchi K., Miyachi M., *Kunisawa J., Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota. *Nat Commun* 13(1):4477, 2022 (doi: 10.1038/s41467-022-32015-7)
4. Park J., Hosomi K., Kawashima H., Chen Y.A., Mohsen A., Ohno H., Konishi K., Tanisawa K., Kifushi M., Kogawa M., Takeyama H., Murakami H., Kubota T., Miyachi M., *Kunisawa J., Mizuguchi K., Dietary vitamin B1 intake influences gut microbial community and the consequent production of short-chain fatty acids. *Nutrients* 14(10):2078, 2022 (doi: 10.3390/nu14102078.)
5. 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* 9:84, 2022 (doi: 10.3389/fnut.2022.812469. eCollection 2022.)
6. 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 (doi: 10.1186/s40795-022-00500-3.)
7. 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 (doi: 10.1038/s41385-021-00477-5.)
8. Mohsen A, Chen YA, Osorio RSA, Higuchi C, Mizuguchi K (2022) Snaq: a dynamic snakemake pipeline for microbiome data analysis with QIIME2. *Front Bioinform* 2: 893933. doi: 10.3389/fbinf.2022.893933.
 9. Otsoshi 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 (2022) The gut microbiome as a biomarker of cancer progression among female never-smokers with lung adenocarcinoma. *Anticancer Res* 42(3): 1589-1598. doi: 10.21873/anticancer.15633.
 10. Ikubo Y, Sanada T, Hosomi K, Park J, Naito A, Shoji H, Misawa T, Suda R, Sekine A, Sugiura T, Shigeta A, Nanri H., Sakao S, Tanabe N, Mizuguchi K., Kunisawa J., Suzuki T, Tatsumi K (2022) Altered gut microbiota and its association with inflammation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single-center observational study in Japan. *BMC Pulmonary Medicine* 22(1): 138. doi: 10.1186/s12890-022-01932-0.
 11. Yoshimura E, Hamada Y, Hatanaka M, Nanri H., Nakagata T, Matsumoto N, Shimoda S, Tanaka S, Miyachi M., Hatamoto Y, (2022) Relationship between intra-individual variability in nutrition-related lifestyle behaviors and blood glucose outcomes under free-living conditions in adults without type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 196:110231, 2023
 12. I. N. Laily, M. Takeuchi, T. Mizutani, J. Ogawa. An ACE2, SARS-CoV-2 spike protein binding protein, -like enzyme isolated from food-related microorganisms. *Biosci Biotechnol Biochem*, in press
 13. Y. Nakatani, T. Fukaya, S. Kishino, J. Ogawa. Production of GABA-enriched tomato juice by *Lactiplantibacillus plantarum* KB1253. *J Biosci Bioeng*, 134(5), 424-431 (2022)
 14. M. Noguchi, M. Shimizu, P. Lu, Y. Takahashi, Y. Yamauchi, S. Sato, H. Kiyono, S. Kishino, J. Ogawa. K. Nagata, R. Sato, Lactic acid bacteria-derived γ -linolenic acid metabolites are PPAR δ ligands that reduce lipid accumulation in human intestinal organoids. *J. Biol. Chem.*, 298(11), 102534 (2022)
 15. D. M. Takeuchi, S. Kishino, Y. Ozeki, H. Fukami, J. Ogawa. Analysis of astragaloside

- IV metabolism to cycloastragenol in human gutmicroorganism, bifidobacteria, and lactic acid bacteria. *Biosci Biotechnol Biochem*, 86(10) 1467–1475 (2022)
16. S. Kimoto, M. Takeuchi, S. Kishino, Y. Itagaki, R. Hara, N. Kitamura, N. Okada, S.B. Park, A. Ando, M. Ueda, J. Ogawa, Characterization of regioselective glycosyltransferase of *Rhizobium pusense* JCM 16209^T useful for resveratrol 4'-O- α -D-glucoside production. *J Biosci Bioeng*, 134(3), 213-219 (2022)
 17. T. Mizutani, R. Hara, T. Iihoshi, S. Kozono, M. Takeuchi, M. Hibi, S. Takahashi, M. Ueda, J. Ogawa, Identification of tryptophanase from *Escherichia coli* for the synthesis of S-allyl-L-cysteine and related S-substituted cysteine derivatives. *J Biosci Bioeng*, 134(3), 182-186 (2022)
 18. H. Fujii, M. Hibi, S. Shimizu, K. Yokozeki, J. Ogawa, Three enzymes of *Rhizobium radiobacter* involved in the novel metabolism of two naturally occurring bioactive oxidative derivatives of L-isoleucine. *Biosci Biotechnol Biochem*, 86(9), 1247–1254 (2022)
 19. T. Mizutani, R. Hara, M. Takeuchi, K. Yamagishi, Y. Hirao, K. Mori, M. Hibi, M. Ueda, J. Ogawa, L-Tryptophan-starved cultivation enhances S-allyl-L-cysteine synthesis in various food-borne microorganisms. *Biosci Biotechnol Biochem*, 86(6), 792–799 (2022)
 20. C.Y. Wu, T. Okuda, A. Ando, A. Hatano, H. Kikukawa, J. Ogawa, Isolation and characterization of the ω 3-docosapentaenoic acid-producing microorganism *Aurantiochytrium* sp. T7. *J Biosci Bioeng*, 133(3), 229-234 (2022)
 21. Watanabe D, Gando Y, Murakami H, Kawano H, Yamamoto K, Morishita A, Miyatake N, Miyachi M. Longitudinal trajectory of vascular age indices and cardiovascular risk factors: a repeated-measures analysis. *Sci Rep*. 2023 Apr 3;13(1):5401.
 22. Yoshimura E, Hamada Y, Hatanaka M, Nanri H, Nakagata T, Matsumoto N, Shimoda S, Tanaka S, Miyachi M, Hatamoto Y. Relationship between intra-individual variability in nutrition-related lifestyle behaviors and blood glucose outcomes under free-living conditions in adults without type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Feb;196:110231.
 23. Watanabe D, Murakami H, Gando Y, Kawakami R, Tanisawa K, Ohno H, Konishi K, Sasaki A, Morishita A, Miyatake N, Miyachi M. Factors associated with changes in the objectively measured physical activity among Japanese adults: A longitudinal and dynamic panel data analysis. *PLoS One*. 2023 Feb 16;18(2):e0280927.
 24. 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)

25. 河合総一郎、國澤純 栄養学の視点で医学、健康栄養政策まで世界の最新研究を紹介 **栄養学レビュー** 80(4): 3-12,2022
26. 雑賀あずさ、國澤純 腸内環境から考えるアレルギー制御 **アレルギーの臨床** 42(12): 24-27, 2022
27. 國澤純 「腸内細菌研究から見えてきた健康科学の最前線」によせて **FFI ジャーナール** 227(3): 197-200, 2022
28. 細見晃司、國澤純 ポストバイオテックス研究から考える健康科学の将来と個別化栄養 **Food Style21** 6: 64-67, 2022
29. 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 **歯科展望特別号 逆転の発想 歯科界 2040 年への挑戦** 143-144, 2022
30. 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
31. 宮地元彦、**腸内細菌叢とスポーツ栄養**、日本スポーツ栄養研究誌、16 : 12-17, 2022.
2. 学会発表
1. Koji Hosomi, Mayu Saito, Jonguk Park, Haruka Murakami, Naoko Shibata, Masahiro Ando, Takahiro Nagatake, Kana Konishi, Harumi Ohno, Kumpei Tanisawa, Attayeb Mohsen, Yi-An Chen, Hitoshi Kawashima, Yayoi Natsume-Kitatani, Yoshimasa Oka, Hidenori Shimizu, Mari Furuta, Yoko Tojima, Kento Sawane, Azusa Saika, Saki Kondo, Yasunori Yonejima, Haruko Takeyama, Akira Matsutani, Kenji Mizuguchi, Motohiko Miyachi, Jun Kunisawa. Unique carbohydrate and amino acid metabolisms of *Blautia wexlerae* ameliorate obesity and type 2 diabetes. **IHMC 9th Congress 2022** (Kobe, Japan, Nov 8-10, 2022) Poster
2. Koji Hosomi, Mayu Saito, Jonguk Park, Haruka Murakami, Naoko Shibata, Masahiro Ando, Takahiro Nagatake, Kana Konishi, Harumi Ohno, Kumpei Tanisawa, Attayeb Mohsen, Yi-An Chen, Hitoshi Kawashima, Yayoi Natsume-Kitatani, Yoshimasa Oka, Hidenori Shimizu, Mari Furuta, Yoko Tojima, Kento Sawane, Azusa Saika, Saki Kondo, Yasunori Yonejima, Haruko Takeyama, Akira Matsutani, Kenji Mizuguchi, Motohiko Miyachi, Jun Kunisawa. UNIQUE METABOLISM OF *BLAUTIA WEXLERAE* HAS BENEFICIAL EFFECTS ON THE CONTROL OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES. **9th World Congress on Targeting Microbiota** (Pari, France, Oct 19-21, 2022) Oral (Short Oral Presentation Award)
3. Jonguk Park, Koji Hosomi, Hitoshi Kawashima, Yi-An Chen, Attayeb, Mohsen, Harumi Ohno, Kana Konishi, Kumpei Tanisawa, Masako Kifushi, Masato, Kogawa, Haruko Takeyama, Haruka Murakami, Tetsuya Kubota, Motohiko

- Miyachi, Jun Kunisawa, Kenji Mizuguchi. Dietary vitamin B1 intake influences gut microbial community and the consequent production of short-chain fatty acids. **18th International Symposium on Microbial Ecology** (Lausanne, Switzerland, Aug 14-19, 2022) Poster
4. Tsubasa Matsuoka, Satoko Maruyama, Jonguk Park, Koji Hosomi, Motohiko Miyachi, Toshiki Kobayashi, Jun Kunisawa, Zentaro Yamagata. Comparison of the dietary factors affecting the enterotypes of gut bacteria in a Japanese cohort. **22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition** (Tokyo, Japan, Dec 6-11, 2022) Poster
 5. 國澤純、食一腸内細菌一宿主が作り出す生物間相互作用を介した身体機能の制御 **日本化学会 第 103 春季年会** (2023) (東京理科大学・千葉、2023 年 3 月 22 日) 招待講演
 6. 國澤純、腸内環境が作り出す代謝パスウェイを活用した健康科学への新展開 **レドックス R&D 戦略委員会** (九州大学・福岡、2023 年 3 月 17 日) 招待講演
 7. 國澤純、腸内環境から考える新しい健康科学とヘルスケア産業への展開 **食品品質保持技術研究会** (主婦会館プラザエフ・東京、2023 年 3 月 16 日) 招待講演
 8. 國澤純、國澤純、健腸内環境研究から創出する新しい創薬・食品モダリティへの展開 **日本農芸化学会 2023 年度大会スポンサードセミナー** (オンライン、2023 年 3 月 15 日) 招待講演
 9. 國澤純、健康社会の実現に向けた腸内環境ビッグデータの活用と社会実装への展開 **第 27 回関西大学先端科学技術シンポジウム** (オンライン、2023 年 1 月 26 日) 招待講演
 10. 國澤純、腸内環境研究から創出する新しいヘルス・メディカルサイエンスへの挑戦 **共創の場オールスター最先端セミナー第 10 回** (オンライン、2023 年 1 月 24 日) 招待講演
 11. 國澤純、腸内環境からデザインするワクチン・創薬・ヘルスケア研究の最前線 **第 12 回 GFRG プロジェクトシンポジウム** (北海道大学学術交流会館・北海道、2023 年 1 月 19 日) 招待講演
 12. 國澤純、健康社会の実現に向けたスパイラル型研究の最前線 **彩都産学官連携フォーラム 2023** (千里ライフサイエンスセンター・大阪、2023 年 1 月 18 日) 招待講演
 13. 國澤純、健康社会の実現に向けた腸内環境の見える化と血管・毛細血管との関連可能性 **毛細血管ラボ・社会実装コンソーシアム第 3 回オープンセミナー** (オンライン、2023 年 1 月 12 日) 招待講演
 14. 國澤純、腸内環境の理解と新しい予防医学・ヘルスケアへの新展開 **大阪公立大学獣医学研究科オープンセミナー** (大阪公立大学)、2022 年 12 月 20 日) 招待講演
 15. Jun Kunisawa, Postbiotics is a New Era for Health Science. **IUNS-ICN International Congress of Nutrition 2022** (The Tokyo International Forum, 11 November, 2022) Invited
 16. Jun Kunisawa, Essential nutrients control the host immunity through collaboration with bacteria in the gut and fermented food. **IUNS-ICN International Congress of**

- Nutrition 2022** (The Tokyo International Forum, 7 November, 2022) Invited
17. Jun Kunisawa, Frontiers in Molecular and Chemical Understanding for the Design of Intestinal Environment. **第45回 日本分子生物学会年会** (幕張メッセ、2022年12月3日) 招待講演
 18. 國澤純、健康社会の実現に向けた腸内環境の見える化と活用 **第2回 KRC 勉強会** (オンライン、2022年11月22日) 招待講演
 19. 國澤純、近未来型健康社会の実現に向けた腸内環境の理解と応用 **抗加齢医学会 Web メディアセミナー** (オンライン、2022年11月15日) 招待講演
 20. 國澤純、近未来型健康社会の実現に向けた腸内環境研究の最前線 **京大産業厚生医学分野セミナー** (オンライン、2022年11月14日) 招待講演
 21. 國澤純、身体機能をコントロールするための腸内環境の重要性と可能性 **SPORTEC2022 Nagoya** (ポートメッセなごや、2022年11月11日) 招待講演
 22. 國澤純、腸内環境から診る吹田の健康未来 **令和4年度すいた健康サポーター養成講座** (吹田市立保健センター、2022年10月25日) 招待講演
 23. 國澤純、腸内細菌・食事・免疫から考える腸内環境の理解と健康未来 **JASMO 第45回継続研修会** (オンライン、2022年10月22日) 招待講演
 24. 國澤純、腸内細菌・食事・免疫から考える腸内環境の理解と健康未来 **医工学フォーラム** (オンライン、2022年10月20日) 招待講演
 25. 國澤純、腸内細菌代謝物による機能性
 - 進展するポストバイオティクス研究の最前線— **食品開発展** (東京ビッグサイト、2022年10月13日) 招待講演
 26. 國澤純、腸内細菌代謝物「ポストバイオティクス」の共同研究が開く未来 **健都イノベーションパーク交流セミナー** (健都イノベーションパーク、2022年10月6日) 招待講演
 27. 國澤純、ヒト研究と基礎研究から見えてきた脂質が構築する腸内環境と健康との関わり **食の健康科学 (ニッポン) 寄付講座シンポジウム** (東京大学、2022年10月4日) 招待講演
 28. 國澤純、腸内環境研究から見えてきた健康社会の近未来像 **IIBMP2022** (オンライン、2022年9月14日) 招待講演
 29. 國澤純、腸内細菌と食の相互作用から考える健康科学の最前線 **令和4年度第2回 JBA 機能性食品研究会** (オンライン、2022年8月31日) 招待講演
 30. 國澤純、微生物が描く未来型の社会像 **キャンノン財団主催第一回講演会** (オンライン、2022年8月11日) 招待講演
 31. 國澤純、食と生体、微生物が作り出す脂質環境の構築と創薬・食品開発への展開 **第18回「必須脂肪酸と健康」研究会** (オンライン、2022年7月29日) 招待講演
 32. 國澤純、腸内環境の「見える化」から考える健康社会の近未来像 **ウェルネスライフジャパン 2022** (東京ビッグサイト、東京、2022年7月28日) 招待講演
 33. 國澤純、食と健康をつなぐ腸内細菌の働き **日本オイル美容協会セミナー** (オンライン、2022年7月23日) 招待講演
 34. 國澤純、腸内環境から考える健康社会の近未来像 **日本薬学会関東支部 市民公**

- 開講座**（長井記念ホール、東京、2022年6月11日）招待講演
35. 村上晴香、小西可奈、大野治美、谷澤薫平、細見晃司、朴鐘旭、中瀨崇、南里妃名子、水口賢司、國澤純、宮地元彦 腸内細菌叢-ドーパミンの経路を介した運動意欲誘発の可能性 **第77回日本体力医学会**（オンライン、2022年9月21-23日）ポスター
36. 影山鈴美、井上里加子、細見晃司、朴鐘旭、弓岡仁美、澁谷徳子、岡伸恵、神崎晋、水口賢司、國澤純、入江康至 入院中の重症心身障害児における栄養状態を含む身体状況と腸内細菌叢に関する検討 **第47回日本重症心身障害学会学術集会**（東京、2022年12月1-2日）ポスター
37. 田中立、庄真喜子、太田翔平、野口貴弘、橘敬祐、井上豪、細見晃司、國澤純、近藤昌夫 要時生成型亜塩素酸イオン水溶液（MA-T）の投与マウスにおける腸内細菌叢解析 **日本薬学会第143年会**（札幌、2023年3月25-28日）ポスター
38. 濱田有香、吉村英一、畑本陽一、中瀨崇、南里妃名子、中山侑泉、林高則、細見晃司、國澤純、宮地元彦 過食は呼吸中の脂質代謝を抑制する **第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会**（沖縄、2022年12月2-3日）ポスター
39. 吉村英一、濱田有香、畑本陽一、中瀨崇、南里妃名子、中山侑泉、鈴木一平、林高則、安藤貴史、高田和子、田中茂穂、細見晃司、國澤純、宮地元彦 エネルギー摂取量は糞便と尿からのエネルギー排泄に影響する：無作為化クロスオーバー試験 **第43回日本肥満学会・第40回日本肥満症治療学会学術集会**（沖縄、2022年12月2-3日）ポスター
40. 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、影山鈴美、土井美希、入江康至 若年女性を対象とした習慣的な甘酒摂取による便秘改善効果 **第89回日本体力医学会中国・四国地方会**（オンライン、2022年12月10-11日）口頭
41. 影山鈴美、井上里加子、細見晃司、朴鐘旭、弓岡仁美、澁谷徳子、岡伸恵、神崎晋、水口賢司、國澤純、入江康至 入院中の重症心身障害児における栄養状態を含む身体状況と腸内細菌叢に関する検討 **第47回日本重症心身障害学会学術集会**（東京、2022年12月1-2日）ポスター
42. 長尾匡則、細見晃司、朴鐘旭、白井こころ、舟久保徳美、高田碧、山岸良匡、清水悠路、村木功、今野弘規、岡田武夫、木山昌彦、村上晴香南里妃名子、水口賢司、宮地元彦、國澤純、磯博康、大平哲也 飲酒習慣と腸内細菌叢との関連：CIRCS研究 **第33回日本疫学会学術集会**（静岡、2023年2月1-3日）ポスター
43. 村上晴香、小西可奈、大野治美、谷澤薫平、細見晃司、朴鐘旭、中瀨崇、南里妃名子、水口賢司、國澤純、宮地元彦 腸内細菌叢-ドーパミンの経路を介した運動意欲誘発の可能性 **第77回日本体力医学会大会**（栃木、2022年9月21-23日）ポスター
44. Haruko Takeyama. New Era in Science Discovered by Microbial Single-Cell Analysis, **The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology Sponsored Symposium 2022**

- 年 12 月 3 日 オンライン
45. 竹山春子, 分野融合型バイオ計測技術開発とその実践, **日本学術会議 公開シンポジウム**「異なるモダリティを統合するバイオ計測の最前線と展望」 2022 年 11 月 15 日 東京
46. 竹山春子, 微生物機能を先端技術で測定し利活用するチャレンジ, **京都バイオ計測センターシンポジウム**「食と農」研究の新しい展開京から発信する第 6 次産業の喚起へ 2022 年 10 月 7 日 京都
47. 竹山春子, 農業から食につながる新たな戦略, **AOI パーク勉強会** 2022 年 9 月 16 日 オンライン
48. 竹山春子, 産学連携を基盤に未来を創るバイオ計測開発, **JASIS** 2022 年 9 月 8 日 千葉
49. Haruko Takeyama, Single cell-based multi-omics for understanding the function of environmental microbes, **ISME2022** 2022 年 8 月 16 日 スイス
50. 竹山春子, 農業から食につながる新たなビジネスチャンス, **バイオ共創コンソーシアム第 2 回会議**「食の増産」 2022 年 8 月 9 日 オンライン
51. Haruko Takeyama, Single-cell based analysis of environmental microbes, **OPTICS & PHOTONICS International Congress 2022LSSE8-01** 2022 年 4 月 21 日 オンライン

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

該当事項なし