

ヒトの免疫状態を調節する腸内細菌叢標的食：健常成人を対象とした 17 週間のランダム化前向き研究の結果から



参考 URL-1 より引用改変

スタンフォード大学などの研究者からなるグループが Cell 誌に発表した研究によると [2,3]、腸内細菌叢（gut microbiota）は人間の健康の中心であり、現代の工業化（industrialized）された腸内細菌叢は肥満、メタボリックシンドローム、炎症性腸疾患などの炎症に起因する多くの慢性疾患と関連しており、過去半世紀にわたる欧米式食生活の導入は細菌叢に悪影響を及ぼしている可能性が高いとされています。細菌叢を標的とし、炎症を低減する食事介入には、そのような慢性疾患を回復または予防する可能性が示唆されていることから、同研究グループは健常成人を対象に高食物繊維食（high fiber diet）または高発酵食品食（high fermented food diet）という 2 種類の細菌叢標的食（gut-microbiota-targeted diets）の介入がヒトマイクロバイオーム [4] と免疫系にどのような影響を与えるかについて縦断的にモニターしながら調査しました。

研究グループは、2016 年 8 月から 2017 年 1 月までの間に募集に応じた 381 人について適格性の評価を実施し、そのうち 39 人を 10 週間の食事介入（介入前と介入後を含む 17 週間のプロトコル）に参加させることとし、高繊維食群（ $n = 21$ ）または高発酵食品食群（ $n = 18$ ）のいずれかの群にランダムに割り付けました。高繊維食群の参加者の人数は、1 人が個人的な理由で離脱し、2 人が試験期間中に抗生物質を処方されたため解析から除外され、最終的に高発酵食品食群と同じ 18 人となりました。参加者の年齢は 51 ± 12 歳（平均 $\pm$ SD）、BMI は 25 ± 4 kg/m²（平均 $\pm$ SD）、女性の割合は 73%、白人の割合は 81%、大卒以上の割合は 89%でした。

介入の最初の 4 週間、各群の参加者は食物繊維または発酵食品を多く含む食品の摂取を増やすよう指示を受けました。高繊維食群ではベースラインの消費量に少なくとも 20 g/日の食物繊維、高発酵食品食群では 6 食/日の発酵食品を加えることを目標とし、耐えられる場合はさらに多く摂取するよう奨励されました。その後 6 週間は高いレベルの摂取量を維持し、食物繊維源（豆類、種子、全粒穀物、ナッツ、野菜、果物）または発酵食品（発酵乳製品、発酵野菜、ノンアルコール発酵飲料）を多様に取り入れるよう詳しい指示が出されました。介入期間終了後、さらに 4 週間の追跡が実施されました。すべての参加者は、ベースライン時、立ち上げ終了時、および高摂取期間中、2 週間ごとに栄養士との面談を受けました。

血液と便のサンプルは次の期間で縦断的に採取されました。介入前 3 週間のベースライン期、参加者が各自の食事の摂取量を徐々に増やしていく 4 週間のランブ（ramp）期、参加者が食物繊維または発酵食品のいずれかの摂取量を高レベルで維持する 6 週間の維持期、および参加者が希望する範囲で食事を維持する選択期でした。血液サンプルは、循環サイトカインレベル、細胞特異的サイトカイン応答シグナル、定常状態での細胞頻度および免疫細胞シグナルの測定を含む免疫系のシステムレベルのビュー（参考 URL-2 の Figure 1B）を作成するために、また、便サンプルは、微生物叢の構成、機能、および代謝産物について評価するために使用されました。重要なこととして、ベースライン時の参加者の腸内細菌叢は、両群間でその多様性に差が認められなかったことがあげられます。

参加者が 2 週間ごとに作成したフードログから抽出した多量栄養素と微量栄養素のデータにより、食物繊維または発酵食品の摂取量を増やすことに成功したことが示されました。具体的には、高繊維食群の参加者は、ベースライン時の 1 日平均 $21.5 \pm 8.0\text{g}$ から維持期終了時には 1 日平均 $45.1 \pm 10.7\text{g}$ まで食物繊維の消費量が増加しました（図 1C）。高発酵食品食群の参加者では、ベースラインで 1 日平均 0.4 ± 0.6 食の発酵食品消費が維持期終了時には 1 日平均 6.3 ± 2.9 食に増加しました。高繊維食群の参加者では試験期間中の発酵食品の消費は増加せず、高発酵食品食群の参加者でも食物繊維の摂取量は増加しなかったことは重要視すべき点でしょう。

特定の多量および微量栄養素の分析から、高繊維食群の参加者は、水溶性および不溶性食物繊維、炭水化物、植物性タンパク質の摂取量が増加、カロリーも適度に増加、また、鉄、マグネシウム、カリウム、ビタミン C、カルシウムの摂取量も増加していることが明らかとなりました。これらの参加者はまた、動物性タンパク質とナトリウムの消費が減少し、さらに、不溶性食物繊維対水溶性食物繊維の比率がベースラインから試験終了時まで有意に増加していました（比率 = ベースライン時 2.6 ± 0.6 、10 週目 3.5 ± 1.1 ; $p = 0.002$ ）。逆に、高発酵食品食群の参加者は、発酵乳製品の消費量が増加したため、動物性タンパク質の摂取量が増加しました。注目すべきは、発酵野菜と野菜ドリンク（vegetable brine drinks）の消費量が増えたにもかかわらず、同群ではベースライン食と比べて総ナトリウム摂取量に変化がなかったことがあげられます。

食物繊維が豊富な食品には、細菌叢が利用しやすい炭水化物（microbiota accessible carbohydrates : MACs）が豊富に含まれており、細菌叢に発酵可能な炭素源を提供します。しかしながら、参加者は 6 週間にわたって多様な植物由来の食物繊維を高いレベルで持続的に摂取したにもかかわらず、高繊維食群ではコホート全体の細菌叢の多様性の増加は観察されませんでした。本研究の比較的短い期間が細菌叢に新しい分類群（taxa）を採用するのに十分ではなかった可能性があり、参加者の環境内で新しい微生物への曝露が制限されたことを示しているのかもしれませんが。また、高繊維食群における参加者の便からグリカン由来の炭水化物が検出されたことは、工業化された細菌叢で予想されている不完全な微生物発酵と一致するものです。一方、高発酵食品食群の参加者は、ヨーグルト、ケフィア、発酵カッテージチーズ、コンブチャ、野菜ドリンク、キムチのような発酵野菜など、さまざまな発酵食品を摂取していました。興味深いことに、1 日に摂取する発酵食品の総数は多様性と正の相関が認められました。なかでも、ヨーグルトまたは野菜ドリンクが最も強く相関していました。ヨーグルトと野菜ドリンクは他の種類の発酵食品に比べて消費率が高く、このことがより強い相関に寄与している可能性が考えられます。

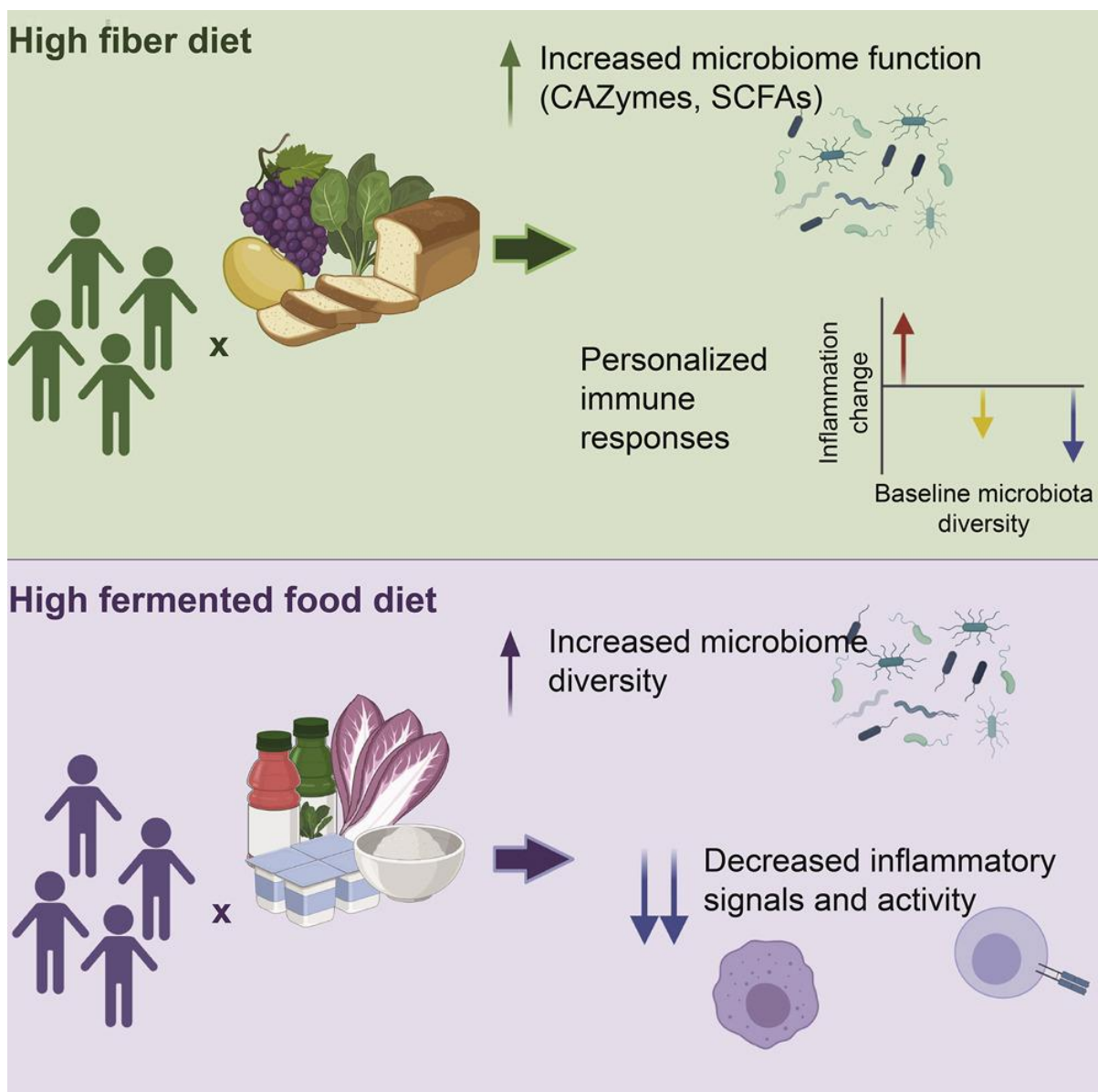
定常状態でのサイトカインレベルの上昇は、慢性的な低悪性度炎症に関連しています。血清中の循環サイトカインを評価する炎症パネルを用いて、発酵食品介入期間中に減少したサイトカイン、ケモカイン、および IL-6、IL-10、IL-12b などの炎症性血清タンパク質 93 種のうち 19 種が特定されました。IL-6 は慢性炎症の重要なメディエーターで、関節リウマチ、2 型糖尿病、および慢性ストレスなどのいくつかの慢性炎症状態で上昇し、炎症の一般的な指標とされています。注目すべきは、高発酵食品食群で減少した 19 種類のサイトカインのうち、高繊維食群ではどれも差がなかったことです。まとめると、今回の研究で得られたデータは高発酵食品食群のコホート全体における炎症の減少と一致していると考えられました。

高繊維食または発酵食品食の縦断的効果を調査する今回のヒトでのランダム化前向きマルチオミクス研究では、マイクロバイオームの多様性に対する両者の効果に差が認められ、後者は炎症マーカーの低減と免疫応答の調節に顕著な影響を及ぼすことが示されました。

ハイライト

- システムプロファイリングを用いた食事介入により、食事-マイクロバイオーム-免疫軸における関連が明らかとなる
- 高繊維食はマイクロバイオーム機能を変化させ、個別化された免疫応答を誘発する
- 発酵食品による食事はマイクロバイオームの多様性を高め、炎症マーカーを減少させる

グラフィカルアブストラクト



抄 録

食事は腸内マイクロバイオームを調節し、そして次に免疫系に影響を与える。ここでは、植物性食物繊維と発酵食品という2種類の細菌叢標的食の介入が健康成人のヒトマイクロバイオームと免疫系にどのような影響を与えるかを明らかにした。広範な免疫プロファイリングを含むマイクロバイオームと宿主のオミックス測定と組み合わせた17週間のランダム化前向き研究（ $n = 18/\text{arm}$ ）を用いて、食事特異的な効果を見いだした。高繊維食は、安定した微生物群集の多様性にもかかわらず、マイクロバイオームコード化グリカン分解炭水化物活性酵素（CAZymes）を増加させた。サイトカイン反応スコア（主要評価項目）は変化しなかったが、高繊維食摂取者における3つの異なる免疫学的軌道は、ベースラインの細菌叢の多様性に対応するものであった。代わりに、高発酵食品食は、細菌叢の多様性を着実に増加させ、炎症性マーカーを減少させた。このデータは、食事介入と詳細かつ縦断的な免疫およびマイクロバイオームプロファイリングとの組み合わせが、個人および集団全体の洞察をどのように提供しているかに光を当てている。発酵食品は、工業化社会に蔓延するマイクロバイオームの多様性の低下と炎症の増加に対抗するために有用である可能性がある。

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT03275662.

Keywords [CAZymes] [CyTOF] [fermented food] [fiber diet] [immune system] [immune system profiling] [inflammation] [microbiome] [nutrition] [proteomics]

出典

Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, Topf M, Gonzalez CG, Van Treuren W, Han S, Robinson JL, Elias JE, Sonnenburg ED, Gardner CD, Sonnenburg JL. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*. 2021 Aug 5;184(16):4137-4153.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.019. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34256014; PMCID: PMC9020749.

参考 URLs

1. <https://www.move2bulgaria.com/bulgarian-yogurt/> [2022年12月16日最終閲覧]
2. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00754-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421007546%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00754-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421007546%3Fshowall%3Dtrue) [2022年12月27日最終閲覧]
3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275662> [2022年12月27日最終閲覧]
4. <https://bifidus-fund.jp/keyword/kw055.shtml> [2022年12月23日最終閲覧]

免責事項

ここに記載した情報はできるだけ正確であるよう務めておりますが、内容について一切の責任を負うものではありません。確認および解釈のために、原文を参照されることをおすすめいたします。

2022年12月27日 作成