[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]BtoC[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]→[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]BtoC[illegible]…

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]…

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]…[illegible]

[illegible]SNS[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

「派遣さん、ホントに助かる」

「派遣さん、私が気付かないところも気にしてくれてありがとう」

企業の研究所、特に実験や作業に関する業務が多い研究所では、多くの派遣社員の皆様が一緒に働いています。

しかし、オフィスなどで働く派遣社員とは異なり、「実験や作業など、研究補助業務時従事する」という目的で派遣されており、実際に実験や作業をする業務を任されています。

主に以下のような仕事をします。

・派遣先の社員の指示のもと、実験や作業を実施し、結果を社員へ提出する。

・実験にかかわる周辺業務（物品の整理、在庫の確認など、簡単な清掃）を担当していることもある。

詳細は後述しますが、この派遣社員のおかげで企業の研究所は回っているといっても過言ではありません。

特に、実際に派遣社員に業務を支えてもらっている立場になると、そのありがたさを日々感じるはずです。

そこでこの記事では、以下の3点についてお伝えします。

・研究補助の派遣社員の皆様がどのようなことをしているか、なぜ求められているのか。

・どのような派遣社員の行動にありがたさを感じるか（個人的見解）。

・研究補助派遣社員になる方法、正社員登用の可能性。

ホンネ：研究補助の派遣社員の皆様、いつもありがとう。

企業の研究所では、研究補助の派遣社員がいないと回らない。

この記事のイントロを読んだ中で、こう思った方がいるかもしれません。

「え？ 実験とかって社員がするんじゃないの？」

もちろん、社員が実験することも多々ありますよ（というか、メインは社員が多いです）。

□

□□□

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]14[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]


WORLD INTEC
RESEARCH ASSISTANT
理系知識・実験経験を
活かすチャンス！
理系研究職 積極募集中！
WORLD INTEC

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□RA□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□

□[□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□RA□]

WORLD INTEC
RESEARCH ASSISTANT
研究者に多様性を
未経験から目指せる
憧れの研究職へ！
WORLD INTEC
理系研究職 積極募集中！

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□

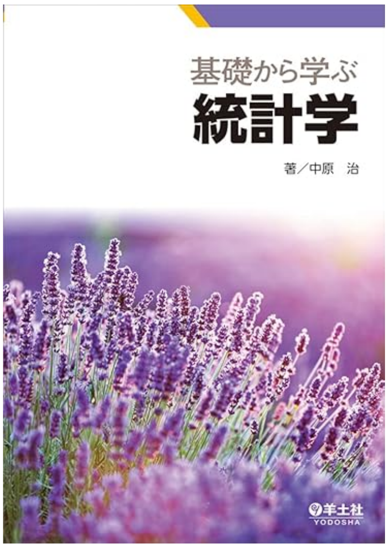
□

[illegible]1[illegible]

[illegible]

[illegible]↓

[illegible]



[illegible] [illegible] ([illegible])

[illegible]. . .[illegible]
10[illegible]“[illegible]”[illegible]

Amazon[illegible]

2024年7月24日：最近の食物繊維論文で面白かった4報

この記事では、直近で出版された食物繊維に関す論文で、個人的に面白かった3報を紹介します。

※本ブログは、直近半年以内程度で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年7月24日：最近の食物繊維論文で面白かった4報

食物繊維の摂取が満腹感につながるメカニズム　Science Translational Medicine誌

まず1つ目は、食物繊維が豊富な食事をとることで満腹感が得られるメカニズムを解明した論文。

タイトルは

Diet shapes the metabolite profile in the intact human ileum, which affects PYY release

https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adm8132

□□

この研究は「食物繊維が食用を抑制するメカニズム、全然わかってないじゃん！」ということに着目し、実際に高繊維食と低繊維食をヒトに摂取してもらる介入試験（クロスオーバー試験）をデザインし、食欲調節や満腹感のメカニズムに迫っています。

□

この研究はそのやり方がすごくて、被験者は食品介入を受けている4日間、鼻からチューブを入れられた状態で過ごし、高繊維食もしくは低繊維食を摂取した後に継時的に小腸内容物を鼻から通したチューブを介して採取されています。

そして採取されたサンプルに含まれる栄養素・代謝物・ヒト由来のホルモンなどを分析し、満腹感とつながるメカニズムを調べています。

研究の結果、高繊維食の摂取した群では、回腸（小腸の一部分）で採取された内容物では、食欲抑制作用を示すペプチドホルモンであるpeptide YY (PYY)が多量に分泌されいることを確認し、これが食欲抑制（＝満腹感）につながっていることを特定しています。

[illegible]L[illegible]PYY[illegible]

[illegible] Cell Host & Microbe[illegible]

2[illegible]

[illegible]

Dietary fiber alleviates alcoholic liver injury via *Bacteroides acidifaciens* and subsequent ammonia detoxification

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931312824002269?via%3Dihub

NASH[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]*Bacteroides acidifaciens*[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] Nature

Microbiology

3

Dietary fibre directs microbial tryptophan metabolism via metabolic interactions in the gut microbiota

https://www.nature.com/articles/s41564-024-01737-3

Nature Microbology

4

を、一人一人予測できるモデルを開発したという論文。

タイトルは

Microbial community-scale metabolic modelling predicts personalized short-chain fatty acid production profiles in the human gut

https://www.nature.com/articles/s41564-024-01728-4

短鎖脂肪酸は言わずと知れた腸内細菌由来代謝物群の代表格で、大腸上皮細胞のエネルギー源として使われるだけでなく、免疫細胞の分化や機能変化、迷走神経を介した脳へのシグナル伝達、エネルギー代謝制御など、様々な場面で活躍している代謝物です。

しかし、腸内細菌叢が主に産生しているため、短鎖脂肪酸の分泌プロファイルについては個人の細菌叢組成に依存しており個人差が大きく、正確に予測するのは困難であったようです。

この論文では、事前に細菌の系統樹や遺伝子情報を整理した「MCMM」というモデルを構築し、そこに糞便細菌叢解析や糞便培養ex vivo実験から得られた細菌叢データと代謝物データを追加することで、短鎖脂肪酸を予測できるモデルの構築に成功しているようです。

しかもこの論文はこのモデルを使い、食物繊維やビフィズス菌などのプレバイオテクスやプロバイオテクスを摂取した際に、一人一人の短鎖脂肪酸産生がどのように変化するかを予測することにも成功しています。

実際にヒトにプレ/プロバイオを摂取してもらった介入試験の結果を使用して、モデルの精度や有用性を確認しています。

この論文はいわゆる「個別化栄養」を実装した論文です。現在一部アカデミアや食品メーカーなどが個別化栄養の実現などに取り組んでいますが、本論文のような先行事例から学ぶことは多いのかもしれません。

終わりに

今回は、食物繊維に関連する論文で、最近個人的に面白かった4報を紹介しました。

食物繊維が健康に大きく関わっていることはだいぶ広く知られてきている一方で、腸内細菌叢とのかかわりや繊維形態そのものが持つ機能についてはかなりディープな世界があるように感じられます。

食品メーカー研究員としても、食物繊維に関する最新の動向は追いかけていきたいと思います。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年7月19日：肥満を促進する腸内細菌が見つかった?など最新論文4報

この記事では2024年7月上旬~中旬に出版された最新論文を4報紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年7月19日：最新論文4報

肥満を促進する腸内細菌が見つかった?　**Cell Host & Microbe**誌

腸管での脂質の吸収を促進し、肥満を誘導する腸内細菌Megamonas rupellensisを発見したという論文。

タイトルは

Obesity-enriched gut microbe degrades myo-inositol and promotes lipid absorption

https://www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128(24)00230-0

腸内細菌がヒトの健康に良くも悪くも様々な影響を与えることは広く知られてきていますが、現在でも菌ごとの機能や宿主への影響を丁寧に調べている研究が毎日のように出てきています。

この中国の研究では、肥満・インスリン抵抗性を持つ人とそうでない人の間に腸内細菌叢の違いがあることをショットガンメタゲノム解析で丁寧に調べ、その候補として挙がった菌種「*Megamonas rupellensis*」が肥満を促進する作用があることを明らかにしています。

*Megamonas rupellensis*の機能を調べていくと、高脂血症の治療などにも使われていたミオイノシトールという糖アルコール成分を腸管内で分解してしまう遺伝子があることが分かり、ミオイノシトール減少により腸管での脂肪吸収が亢進され、肥満につ

ながっていくことを明らかにしています。

授乳中の母親の骨を守る新しいホルモン　Nature誌

産後授乳中の母親は骨量が低下する傾向があるが、実は授乳期においてのみ、骨量低下を食い止める特殊なホルモンが脳から分泌されていることを明らかにした論文。

タイトルは

A maternal brain hormone that builds bone

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07634-3

授乳中の母親は、母乳にたくさんのカルシウムを供給するために骨の分解が進んでいるそうです。授乳期以外は骨破壊に対しては女性ホルモンのエストロゲンがその作用をブロックしているのですが、授乳期はエストロゲンレベルも急降下しており、エストロゲンによる骨分解阻止がうまく機能していないそうです。

このような背景が知られている中で、この研究グループは「エストロゲン以外にも骨破壊を食い止める生理活性物質などが存在するはずだ」という仮説を立て、研究をスタートしています。

まず、骨形成に関する何らかの因子が血中を巡回している可能性を先行研究から推察し、マウスを用いて骨同化にかかわるホルモンを探索し、cellular communication network factor 3 (CCN3)がその候補であることを発見します。

その後、このCCN3が骨格幹細胞を活性化させることや、マウスの骨折からの回復を早める作用があることを明らかにしています。

このホルモンは脳の弓状核から分泌されているそうです。

このホルモン、骨形成過程が大切な疾患などに対する治療に使える可能性など、さまざまなポテンシャルを秘めているかもしれません。

地中海食によるガン発症リスク低下を媒介する血中代謝物　Nature Communications誌

地中海食の遵守がガン発症リスクを低下と関連することを示し、リスク低下に関連する血液代謝物を探索してその影響の大きさを調べた論文。

タイトルは、

Effects of diets on risks of cancer and the mediating role of metabolites

https://www.nature.com/articles/s41467-024-50258-4

UK

⇒

3 10 3

3

International Journal of Obesity

Skin carotenoid scores and metabolic syndrome in a general Japanese population: the Hisayama study

https://www.nature.com/articles/s41366-024-01575-7

≒

40 1600 ≒

ム罹患歴の関連を調べている研究です。

結果として、カロテノイドスコアが最も高い四分位集団において、最も低い集団と比べてメタボリックシンドローム有無に対するオッズ比が低かったという報告をしています。

解釈としては、カロテノイドスコアというよりも野菜の摂取と捉えるのがいいのかなと思われます。

終わりに

今回はいかがだったでしょうか。

腸内細菌による肥満や代謝性疾患との関連は多数研究がある中で、肥満促進にここまで強く働く細菌はあまり見たことがなく、とても新鮮でした。

また、エストロゲンが下がってしまうという授乳期特有の減少に対してもちゃんとリカバリー策が用意されているヒトの体の仕組みにも、神秘的なものを感じてしまいました。

□

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年7月17日: 腸内細菌と概日リズムの関わりを示した論文3報

この記事では、直近半年程度の間で出版された「腸内細菌と概日リズム」に関する論文を紹介します。

腸内細菌がヒトの健康に強く関わっていることは広く知られていますが、概日リズムの観点でも関連があることが分かってきています。

さらに、実はヒトと同様に腸内細菌も概日リズムを刻んでおり、リズムによって機能が変化し、宿主にも影響を与えている可能性が報告され始めています。

2024年でもいくつか面白い文献を見つけましたので、ここで紹介します。

□

[illegible]

2024[illegible]7[illegible]17[illegible]3[illegible] [illegible] Cell Reports [illegible]

[illegible]1[illegible]

[illegible]

The microbiota drives diurnal rhythms in tryptophan metabolism in the stressed gut

https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(24)00407-8

[illegible]

[illegible]

[illegible]2[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

乳児の腸内細菌叢に概日リズムがある　**Cell Host & Microbe**誌

2つ目の論文は、乳児の腸内細菌叢と糞便代謝物に概日リズムがあり、リズムで変動すると細菌がいることを明らかにした研究。。

タイトルは

Diurnal rhythmicity of infant fecal microbiota and metabolites: A randomized controlled interventional trial with infant formula

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312824000581

こちらの論文は、大人ではなく乳児の腸内細菌叢に関する研究です。

乳児（0-1歳）の間は腸内細菌叢の変動が激しく、しかもその推移は母乳や離乳食の影響を強く受けています。

特に母乳を飲んでいる間は、母乳特有のオリゴ糖によってビフィズス菌が非常に増えることが知られており、その後母乳をやめることで少しずつ大人の菌叢に近づいていくそうです。

この研究はもともと、乳児に対する「母乳」or「人工乳」or「人工乳±オリゴ糖orビフィズス菌製剤」という介入を行った際に、腸内細菌叢の推移にどのような変化があるかを観察するデザインになっています。

結果として、母乳と人工乳では大きな差があること、人工乳にビフィズス菌製剤を入れることでビフィズス菌が良く増えることを報告しています。

そしてそのサブ解析として、乳児菌叢の多様性が昼夜で優位に異なっていること、細菌の中に概日リズムを刻んでいる細菌（*Veillonella*、*Bacteroides*　、*Bifidobacterium*、*Streptococcus*、および*Clostridium*）がいることを発見しています。母乳群以外の人工乳群間で比べると、ビフィズス菌を追加配合した群でリズム菌のOTU数が最も多かったそうです。

また、これらの菌の中はin vitroで培養しても概日リズムを刻んでいるものがいるようで、細菌特有のリズムが刻み込まれていることが示唆されています。

宿主の概日リズムの乱れが腸内細菌叢に影響し、ガン転移につながる　**Cell Metabolism**誌

3本目の論文は、宿主側の概日リズムの乱れが腸内細菌叢に影響し、再度宿主側の健康に影響するパターン。

タイトルは、

Dysfunctional circadian clock accelerates cancer metastasis by intestinal microbiota triggering accumulation of myeloid-derived suppressor cells

https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(24)00172-4

こちらの論文は先ほどの2つとは異なり、宿主側の概日リズムが乱れることによって腸内細菌叢の代謝などが変動し、代謝物組成が変わることで結果として宿主にも影響があるよ、というロジックになっています。

論文のストーリーとしては、近年概日リズムがガン免疫の有効性にかかわるという報告がある中で、この論文では「がんの転移」にも概日リズムが影響しており、そのメカニズムの一端が腸内細菌にあるよ、という流れになっています。

まず大腸ガン患者のデータを確認し、ガンの転移状況が概日リズムの乱れにより影響を受けていることを確認し、同じように免疫関連細胞の単球や顆粒球も変動していることを見つけます。

その後この現象を動物試験にて確認し、概日リズムの乱れがMDSCのガン組織への集積、機能不全CD8T細胞の蓄積などを引き起こしていることを発見します。そして、MDSCがどのようにガン組織へ集積しているかを調べるメカニズム研究に移行します。

その結果、腸内細菌叢由来代謝物が宿主概日リズムの乱れと関連していることを発見し、胆汁酸代謝物の一つであるタウロコール酸がMDSCの蓄積を誘導してガン組織での免疫機能不全を引き起こし、ガン転移を促しているということを明らかにしています。

終わりに

今回は、腸内細菌と概日リズムの関連を報告した論文を3報紹介しました。

宿主側の概日リズムの乱れが腸内細菌叢に影響するパターンと、腸内細菌自身の概日リズムが宿主の健康に関わっているパターン、2パターンの論文がありました。

特に、腸内細菌が概日リズムを刻むことについては、まだ研究が出始めたころのように感じます。今後面白い論文が続々と出てくることが期待されます。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

食品企業研究者目線での、食品介入試験論文の読み方

こんにちは、食品メーカーで研究員をしている「とうや」と申します。

今回は、「食品企業研究者目線での、食品介入試験論文を読み方」というタイトルにしました。

食品メーカー各社がさまざまな健康食品を販売していますが、その裏では、食品による健康機能性についてエビデンス取得を目指してヒト介入試験がたくさん行われています。当然試験計画や運営には食品会社の研究者も参加しており、彼らは普段からさまざまな介入試験の論文に目を通して研究デザインの参考としています。

また私は、介入試験はヒトが何かを食べた際に起こる変化などがまとめられているので、食品・栄養の最新知見を得るという目的としても、介入試験の論文、特にランダム化比較試験（RCT）の論文はよく読みます。

一方で、私が食品介入試験論文を読む際、論文に書かれていることを理解するだけでなく、食品会社での業務や背景知識と結び付けていろいろなことを考えます。この思考の癖は食品会社にいることで身に付いたものなので、他の業界やアカデミアのヒトとは違う目線が多分に含まれているのではないかと思います。

そこで今回は、「食品企業研究者目線での、食品介入試験論文の読み方」という内容にしました。

私がヒト介入試験の論文を読む際にどんなことを考えているか、この後紹介する参考論文を読んだ際にイメージしたことを例に示しながら紹介していきます。

※本ブログに記載されている内容は、著者の個人的見解です。

食品企業研究者目線での、食品介入試験論文の読み方

前提（私の基本スタンス）

まず最初に、論文に目を通す際の私の基本スタンスを記載しておきます。

是非はあると思いますが、いったんここは受け入れていただけると助かります。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]Result[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]RCT[illegible]2024[illegible]6[illegible]Frontiers in Nutrition[illegible]

https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1419978/full

[illegible]

[illegible]

[illegible]title[illegible]Abstract[illegible]

[illegible]

[illegible]Discussion[illegible]Limitation[illegible]Method[illegible]Result[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

重要ですからね。

参考論文に照らし合わせると、こんな感じのことを想像しています。

「テアニンは喫食実績も十分だし、安全性試験もそこそこデータがあるはず。発酵生産で作られているはずだし、（調べてはないけど）原料価格はそこまだ高くないんじゃないか？」

「ラクチウムという乳タンパク分解物は初めて知ったけど、リラックスと関連するという文脈で販売している会社もあるみたい。安全性のデータなどはあるのかな？。あと、日本で機能性食品として使える可能性がどのくらいあるか、情報探ってみるか。原料価格はどのくらいなんだろう？」

「テアニン単独であれば原料価格を下げられるかもな。テアニンにも睡眠改善効果があるという報告があるらしいけど、先行研究が**1**報しかないっぽい。テアニン単独で日本人で調べてみるのもありかもしれない。」

私の場合、科学としての健康機能性だけでなく、その実用化に関する情報（原料やその調達、製品設計など）にも想像が向かいます。この点は食品会社に所属しているが故の思考かもしれません。

着眼点③：試験デザイン（特に、誰に、どのくらいの期間、介入している？）

介入試験のデザインについては特に注意深く読みます。

その中でも、「誰に、どのくらいの期間、介入しているか」はかなり気にします。

今回の参考論文を見たときには、こんなことを考えました。

「被験者に男性の参加者がほとんどいないな。この結果は女性のメインの結果としていったん受け止めるとして、男性についてどのように考えればいいかな。ビジネス展開する上で男性も対象になるなら、追試験することになるのか？」

「被験者は、事前アンケートで睡眠障害の経験があると答えた人、と書いてあるな。日本で他社が行った睡眠研究のリクルート条件と近いのであれば、この**RCT**の結果をそのまま受け止めれば、このサプリメントは日本人にも合うかもしれない。」

「介入は**8**週間だから、機能性表示食品でよく設計する試験とデザインは近いな。実際に販売する時も、他の機能性食品と必要な介入期間は変わらないから、そこが問題になることは少ないかも。」

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]X[illegible]A[illegible]

[illegible]RCT[illegible]X[illegible]A[illegible]X[illegible]A[illegible]2[illegible]

[illegible]

[illegible]A[illegible]

[illegible]2[illegible]Y[illegible]B[illegible]Z[illegible]

[illegible]Y[illegible]B[illegible]B[illegible]

[illegible]B[illegible]Y[illegible]Y[illegible]

[illegible]B[illegible]Z[illegible]Z[illegible]Y[illegible]

[illegible]Z[illegible]B[illegible]

ＩＮ登録情報探してみるか。」

□

自分で書いていてなんか複雑な気持ちになりましたが、食品会社の研究者、特にトクホや機能性表示食品にかかわる仕事をしている人たちはこんなことをよく考えていると思います。

（私自身はトクホや機能性表示食品の仕事からはすでに離れているので、少しトレンドが変わってきているかもしれません。）

終わりに

今回は、食品介入試験論文を読む際に、食品メーカー研究員の私がどのようなところに注目して論文を読み、どんなことを考えているかをまとめてみました。

いかがだったでしょうか。もちろんここに書いたことだけがすべてではないですが、およそこんなことを考えているということが伝わっていれば幸いです。

食品企業で研究者をしていると、食品介入試験の論文にざっと目を通すだけで、成分、原料、（企業の場合は）事業戦略やその背景情報など、がいろいろつながってきたりします。

論文の中身だけでなく、その裏に隠れている情報・ビジネスを想像しながらRCT論文を読むのも面白いですよ。

□

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年7月15日: 老化を予防するかもしれないポリフェノール? など最新論文4報

この記事では2024年6月下旬~7月上旬に出版された最新論文を4報紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年7月15日：最新論文4報

老化を予防するかもしれないポリフェノール？　Nature Aging誌

天然物のスクリーニングから、老化抑制作用がある植物素材とその有効成分としてポリフェノールの一種「ルテオリン」を同定した論文。

タイトルは

Targeting senescence induced by age or chemotherapy with a polyphenol-rich natural extract improves longevity and healthspan in mice

https://www.nature.com/articles/s43587-024-00663-7

私が所属している食品会社でもよくやる研究の一つに、何かに対して強い生理活性を持つ天然物やその抽出物を探索し、そこに含まれる有効成分を特定して実用化を目指すというものがあります。

会社によっては天然物抽出物の膨大な独自ライブラリーを持っており、会社として目指したい健康機能性を発揮するよう成分をスクリーニングしているようですね。

この論文も考え方は同じで、老化抑制作用を持つ天然物成分をスクリーニングし、その活性やメカニズムを動物モデルで確認するという研究を展開しています。

具体的には、Salvia haenkei（Haenkenium 、残念ながら適する日本語がない）という植物の抽出物を老化促進マウスに投与したところ、老化細胞の蓄積が減少し、寿命、体力、線維症、骨の石灰化、炎症など、いくつかの老化関連パラメータが緩和されたことを報告しています。

そして、その有効成分としてポリフェノールの一種である「ルテオリン」とそのグルクロン酸抱合体「ルテオリン-7-O-グルクロニド」を特定し、p16-CDK6の相互作用を阻害して細胞周期を早め、老化促進を食い止めていることを明らかにしています。

ルテオリンは結構様々な活性があることが報告されており、日本ではサプリメント形態でも販売されています。今後、老化との関連でどのような実用化が展開されていくか、見守りたいと思います。

複数の細胞小器官を一斉にイメージングする手法　Nature Cell

Biology

6OrgaPlexing

Functional multi-organelle units control inflammatory lipid metabolism of macrophages

https://www.nature.com/articles/s41556-024-01457-0

6OrgaPlexing

6

LPS

–––

PGE2

Nature Microbiology

1600ASD

Multikingdom and functional gut microbiota markers for autism spectrum disorder

https://www.nature.com/articles/s41564-024-01739-1

私がこの研究ですごいと思ったのは、小児1600人分の糞便メタゲノムを解析したこと。

大人と違って子供のサンプリングは独特のむずかしさがあることや、その後その膨大なサンプル数すべてをメタゲノムにかける予算規模の大きさなど、この研究の神髄はここにあるのだろうと感じています。

メタゲノムを解析したことにより、これまでよく行われている腸内細菌だけでなく、真菌、古細菌、ウイルス、アーキアの情報も取得でき、糞便微生物ほぼすべてを解析することができるという強みにもつながっています。

この研究この糞便微生物のデータを使い、自閉症スペクトラムを持つ子どもとそうでない子供における糞便微生物や代謝経路の違いなどを探索しています。

判別モデルがAUC=0.91という驚異のスコアを出している（ちなみに、細菌だけ、真菌だけ、などのモデルでは判別鵜がかなり下がるらしい）ことに加え、遺伝子情報から自閉症の子供においてチアミン（ビタミンB1）関連の代謝経路の活性が下がっている可能性を発見しています。

食事から摂取する脂肪酸を切り替えたときの健康を予測する Nature Medicine誌

飽和脂肪酸の摂取を不飽和脂肪酸に置き換えた際に血液リピドミクスに与える変化を予測するスコア（MLS）を開発し、このスコアが健康リスク評価に使えることを示した研究。

タイトルは

Lipidome changes due to improved dietary fat quality inform cardiometabolic risk reduction and precision nutrition

https://www.nature.com/articles/s41591-024-03124-1

食事から摂取する油脂は種類ごとに結合している脂肪酸の種類が異なっており、一般の人においては飽和脂肪酸の摂取量が多すぎることは望ましくなく、一定量を不飽和脂肪酸に置き換えることで様々な疾患リスクを下げられるといわれています。

一方で栄養による健康への影響は個人差が大きく、脂肪酸の切り替えによる効果も一人一人異なることが想像されます。

この研究では、「飽和脂肪酸を多く摂取した群と、その一部を不飽和脂肪酸に切り替えた群」を設定したヒト介入試験の血液データなどを

[illegible]MLS[illegible]multilipid score[illegible]

MLS[illegible]=[illegible]

[illegible]MLS[illegible]MLS[illegible]

[illegible]MLS[illegible]MLS[illegible]

[illegible]MLS[illegible]

[illegible]⇒[illegible]MLS[illegible]⇒[illegible]

[illegible]MLS[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024年7月12日：食事摂取状況を把握するバイオマーカーはつくれる？など最新論文4報

この記事では2024年7月上旬に出版された最新論文を4報紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年7月12日：最新論文4報

食事摂取状況を予測できるバイオマーカーはつくれるか？　Nature Metabolism誌

個人の食事摂取状況を算出・予測できるバイオマーカーを、ヒト生体試料のオミクスデータから開発できる可能性を議論したレビュー論文。

タイトルは

Towards nutrition with precision: unlocking biomarkers as dietary assessment tools

https://www.nature.com/articles/s42255-024-01067-y

栄養疫学研究において必ずと言っていいほど話題になるのが、

「ヒトは、自分が食べたものを正確に把握していない」という問題。

FFQなどのアンケートベースのモノや、実際に食べた量の重量を測定する秤量法など様々ありますが、

どれも長所と短所があるため、「使い分けている」というのが現状です。

□

このような状況の解決を目指して、

生体バイオマーカーやオミクスデータを駆使することで、個人の摂取栄養素の状況を把握できないか？

という取り組みが実施されています。

このレビューでは、上記のアプローチに対して総合的に議論しており、具体的には血液と尿を使って実現することは可能か？という点に焦

点を当てています。

詳しくは本文を読んでいただきたいのですが、現状と課題、さらにはこの研究をするにあたっての注意点が網羅されています。栄養学に関わっている人は、ぜひ一度目を通すことをお勧めします。

グルコース以外に強く反応する膵臓インスリン分泌細胞　**Cell Metabolism**誌

ドナー140人から得た膵島を使い、グルコース・脂質・アミノ酸に対するインスリン分泌のパターンを調べた研究。

タイトルは

Proteomic predictors of individualized nutrient-specific insulin secretion in health and disease

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916524003897

膵臓のランゲルハンス島は、食事から摂取したグルコースに応答してインスリンを適切に分泌する非常に重要な組織であり、1型糖尿病ではこのランゲルハンス島からのインスリン分泌が破綻していることで高血糖状態が続いてしまうことはよく知られています。

一方で、実はランゲルハンス島はグルコースだけに反応せず、その他の栄養素に対しても反応してインスリン分泌を行っている可能性が示唆されていたようですが、その詳細は全く研究が進んでいなかったようです。

そこでこの研究では、亡くなったドナーの皆様から膵臓を採取し、得られたランゲルハンス等に対してグルコース、アミノ酸、脂質をかけた際のインスリン応答を確認しています。

その結果としてグルコースよりもアミノ酸や脂質に強く反応してインスリンが分泌される細胞サブセットを特定しています。

そしてこれだけにとどまらず、健常者とII型糖尿病者の間での各栄養素への反応性の違いを調べたり、そもそものランゲルハンス島細胞の特徴の違いをRNAseqとプロテオミクスを駆使して調べています。

水溶性食物繊維がアルコール性肝疾患を軽減するメカニズム　**Cell Host &**

Microbe[illegible]

[illegible]

[illegible]

Dietary fiber alleviates alcoholic liver injury via *Bacteroides acidifaciens* and subsequent ammonia detoxification

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931312824002269?via%3Dihub

NASH[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]*Bacteroides acidifaciens*[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] Cell Report Medicine[illegible]

[illegible]

タイトルは

Personalized drug screening using patient-derived organoid and its clinical relevance in gastric cancer

https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(24)00331-8

ヒト組織を使って基礎研究をしたいと思っても、生存中のヒトから直接組織を採取するのが難しいことが多いことがほとんどです。このような状況を解決する一つの手法として、部分的に採取した組織をもとにオルガノイドを作成して研究するという手法が良くとられています。

例えば、ある疾患に対する有効な薬剤をスクリーニングする際にこのオルガノイドに様々な薬剤を使用するという方法を取ったり、特定の疾患になった際の組織の分化や挙動を観察したり、といったことができますね。

この研究では、生存している胃がん患者から胃がんサンプルを採取してオルガノイドを作成し、薬剤スクリーニング、化学療法に対する応答性の判別モデルの作成、などを行っています。

胃がん患者73人から組織を採取して57個のオルガノイド作製に成功し、それぞれの遺伝子発現などを確認しています。

その後、これらオルガノイドに様々な薬剤をかけて有効な薬剤をスクリーニングできることを示したり、化学療法（5-fluorouracilとoxaliplatin）に対する応答性を判別できる遺伝子発現パネルを作ったりしており、このオルガノイドの利用可能性を示しています。

終わりに

今回はいかがだったでしょうか。

栄養摂取状況を正確に把握する手法の開発は今後も続くはずなので、食品・栄養研究者としてもこの領域はとても注目です。

また、インスリン分泌細胞の中にも栄養素に対する応答性が大きく異なるものがあることが分かったことも、糖尿病などの代謝性疾患との関連が非常に気になる情報だと感じました。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年7月10日：ケトン食ってなかなか複雑で難しい！と感じさせる論文4報

この記事では、直近半年程度の間で出版された「ケトン食」の有効性やメカニズム研究の論文を紹介します。

ケトン食の健康への有効性は少しずつ認識されつつありますが、論文をいろいろ見ていくとまだまだ議論が難しく複雑なことが多い印象です。

※本ブログは、直近半年以内程度で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年7月10日：ケトン食ってなかなか複雑で難しい！と感じさせる論文4報

ケトン食がアルツハイマー疾患に与える影響を調べた動物試験　Gut Microbe誌

まず1つ目は、地中海食を改変したケトン食がアルツハイマー疾患に与える影響とそのメカニズムをADモデルマウスで調べた研究。

タイトルは

A modified Mediterranean-style diet enhances brain function via specific gut-microbiome-brain mechanisms

https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2024.2323752

□□

ADマウスに地中海食を与えた結果、代謝状態や行動試験の結果は改善し、食事や腸内細菌に由来する代謝物が脳の炎症を抑えることを明らかにしています。

ただしこの論文では、西洋食と比較している点は気をつけた方がよさそうです。

ケトン食により肥満が抑制されるメカニズム　**Nature Metabolism**誌

2つ目の論文は、ケトン食により肥満抑制につながることを示した動物試験の論文。

タイトルは

Ketogenic diet-induced bile acids protect against obesity through reduced calorie absorption

https://www.nature.com/articles/s42255-024-01072-1

論文では、ケトン食介入による肥満抑制作用は腸内細菌叢の変化に起因していると仮説を立てて調べています。

まずは動物試験にて、ケトン介入により胆汁酸加水分解酵素を持つ腸内細菌が減り、血中胆汁酸代謝物が変化してエネルギーの取り込みを抑制していることを見つけています。

またヒトでも同じ傾向がみられるかを調べ、ケトン食介入をした肥満・太り気味の人でも、胆汁酸加水分解酵素と胆汁酸組成が同じような変化を示したことを報告しています。

ケトン食は適切にやらないと細胞老化を促すかも?　**Science Advances**誌

3本目の論文は、ケトン食を長期間続けるとさまざまな組織の細胞老化が進むことを確認した動物試験の論文。

タイトルは、

Ketogenic diet induces p53-dependent cellular senescence in multiple organs

https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.ado1463

主に動物試験で細胞老化を評価しており、血清でTNFa、IL-6、IL-1bなどのサイトカインも上昇していることや、細胞老化のメカニズムのカギがAMPK-p35の経路にあることを確認しています。

また、動物試験で得られた傾向がヒトでも見られるのか、ケトン食介入を受けたヒトの血清を調べて確認しています。結果として、ケトン食介入群において、IL-1bやTNFaの上昇が動物試験と同様に上昇していることを見つけています。

ケトン食のヒト健康への有効性を評価したメタアナリシス **BMC Medicine**誌

ケトン食の健康有効性RCTの結果をまとめたメタアナリシスの論文。

タイトルは

Effects of ketogenic diet on health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials

https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-023-02874-y

□

システマティックレビューの結果、68件のRCT論文を採用し、体格・血中脂質マーカー・血糖関連マーカーなどに対する有効性を確認しています。

その結果、肥満者の体重減少、中性脂肪、ヘモグロビンa1cの低下が示唆された一方で、LDLコレステロールが上昇する可能性も示唆されたそうです。

終わりに

今回は、ケトン食のメカニズム研究や有効性を評価した論文を4報紹介しました。

今後もケトン食に関する研究はたくさん出てくると思うので、引き続きエビデンスの情報収集をしていきたいと思います。

□

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年**7**月**8**日：地球にやさしい食生活は健康にもいい？な

ど最新論文4報

この記事では2024年6月下旬~7月上旬に出版された最新論文を4報紹介します。

2019年にEAT-Lancet委員会が、Planetary Health Diet（PHD）というものを提唱しました。

これ自体は「地球環境に配慮した食事」という意味で、中身としては植物性食品を中心にして肉・魚・乳製品を減らすという食事・食生活を指しており、環境負荷が小さい食生活を通して地球・人類の持続性につなげようという文脈で書かれています。

一方で、植物性食品を中心に据えるというその特徴から、PHDがヒトの健康維持増進にも貢献するというコホート研究が出てきており、直近1週間でも数報見つけることができました。

この記事では、PHDとヒト健康に関する論文3報と、腸内細菌と食物依存症の関連を調べた論文1報を紹介します。

□

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年7月8日: 最新論文4報

PHDの遵守率が心血管疾患の発症リスク低下と関連する The American Journal of Clinical Nutrition誌

まず1つ目のPHDの論文は、心血管疾患発症リスクとの関連を評価した研究。

タイトルは

Adherence to a planetary health diet, genetic susceptibility, and incident cardiovascular disease: a prospective cohort study from the UK Biobank

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002916524005860

□

こちらは英国のUKバイオバンクの研究で、PHDの遵守率が心血管疾患（CVD）、虚血性心疾患 (IHD)、心房細動 (AF)、心不全 (HF)、および脳卒中の発症と関連するかを調べています。

そしてこの研究はさらに一つ評価軸を加えており、遺伝的素因により上記の疾患リスクがもともと高い人においてもPHDの遵守が発症リ

スク低下につながるかも調べています。

被験者約11000人、追跡期間中央値9.9年のコホート研究データから上記の解析を行い、PHD遵守率が低い群と高い群に分けて比較することで解析を行っています。

結果として、PHD遵守率が高い方が上記いずれの疾患についても発症リスク低下と関連していること、この結果は遺伝的素因スコアと交互作用を示していなかったことを確認しており、遺伝的リスクに関係なくPHD遵守の高さと心血管疾患リスクの低下が関連していることを報告しています。

PHDの遵守率が死亡率低下と関連する　The American Journal of Clinical Nutrition誌

PHDについての2つ目の論文は、PHDの遵守率と各種疾患による死亡リスクの関連を調べたコホート研究。

タイトルは

Planetary Health Diet Index and risk of total and cause-specific mortality in three prospective cohorts

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916524003897

こちらは、米国の有名な3つのコホート（the Nurses’ Health Study (1986–2019), the Nurses’ Health Study II (1989–2019), the Health Professionals Follow-up Study (1986–2018)）から合計20万人近くの追跡データを取得し、PHDの遵守率と全死亡率、あるいは心血管疾患、ガン、呼吸器疾患、神経変性疾患などによる死亡率との関連を評価しています。

結果として、全死亡率、および上記で示した疾患においては、PHD遵守が高いほどそのリスクが低くなることを明らかにしています。

またこの研究が面白いのは、PHDそのものの趣旨である「環境影響への関連」についてもサブ解析を行っており、PHDの遵守が温室効果ガス排出量などと逆の関連を示すことも確認しています。

PHDの遵守率が中高齢者の記憶力維持につながる？　Nature Aging誌

PHDの論文3報目は、PHD遵守率と高齢者記憶力の関連を調べたコホート研究。

タイトルは、

Adherence to the planetary health diet and cognitive decline: findings from the ELSA-Brasil study

https://www.nature.com/articles/s43587-024-00666-4

こちらはブラジルのコホート研究で、50歳前後の被験者1万人を追跡し、PHDの遵守と認知関連機能の維持や低下と関連するかを評価しています。

結果として、PHDの遵守がその後の認知機能維持（＝低下しない）ことと関連していることを見出しています。

一方で、この関連において被験者の所得が強く交絡している可能性があることも指摘しており、高所得者においては記憶力や認知能力の低下が遅れることを確認しています。

PHDはその性質上実施に費用が掛かることから、PHDを遵守できる人は一定の経済力があるという側面も考察される結果になっています。

食物依存症を予防している腸内細菌　**Gut**誌

食物を猛烈に欲してしまう食物依存症の人の腸内細菌叢を調べ、その予防に関わっている腸内細菌を発見した論文。

タイトルは

Gut microbiota signatures of vulnerability to food addiction in mice and humans

https://gut.bmj.com/content/early/2024/05/17/gutjnl-2023-331445.long

「食物依存症」というものに私自身あまりなじみがなかったですが、どうやらモノを食べることに対する制御機構が何らかの理由でうまく機能しなくなった人が発症するようで、過食につながるため肥満や生活習慣病の発症につながるといわれているようです。

行動制御に関することから脳における何らかの変化が関わっているといわれているようですが、一方で、腸内細菌が依存症発症やその制御に関わっている可能性も指摘されており、詳細は分かっていなかったようです。

この研究では、ヒトコホートで食物依存症のヒトで特徴的な腸内細菌をピックアップし、この菌が同部うつモデルなどで依存症上の予防や緩和につながるかを確認しています。

まず、ヒトデータの解析から*Blautia wexlerae*という菌が食物依存症者の腸内細菌叢で特に減少していることを見つけています。

そして、食物依存症マウスモデルにこの菌を経口投与することで、依存症状が緩和されることも確認しています。

また、この*Blautia wexlerae*が特に餌として利用するラクチュロースやラムノースなどのプレバイオテクスを依存症マウスに経口投与することによっても、症状が改善することも報告しています。

終わりに

今回は、「地球にやさしい食生活は、ヒトの健康維持にも良い」という観察研究結果を報告した論文3報などを紹介しました。

巷ではサステナビリティやSDGsという言葉が使い古されるくらい浸透していますが、食生活にもサステナビリティの概念を取り入れると、結果的に公衆衛生的な意味でもヒトの健康に貢献することができるかもしれません。

ただし、PHDの長期実施にはかなりのお金がかかるそうです…

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年7月5日：構造予測モデルでサイトカイン阻害タンパクを設計！など最新論文4報

この記事では2024年6月下旬~7月上旬に出版された最新論文を4報紹介します。

構造予測モデルで経口摂取できるサイトカイン阻害タンパクを開発した論文、ニキビの原因菌として知られているアクネ菌の遺伝子型の多様性を調べた論文、ケトン食の肥満抑制メカニズムに迫った論文、ビタミンDと脂質代謝の関連を調べた研究、を紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年7月5日: 最新論文4報

構造予測モデルで経口摂取サイトカイン阻害タンパクを設計 Cell誌

構造予測モデルを使ってIL-17AとIL-23Rを阻害する経口摂取できるタンパクを設計・作成したという論文。

タイトルは

Preclinical proof of principle for orally delivered Th17 antagonist miniproteins

https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)00631-7

□

Alfa Fold3をはじめ、近年タンパク質の立体構造予測に関する技術の進歩はすさまじく、このタンパク工学の技術は医療領域にもどんどん進出しています。特異性の高い抗体の設計などはよく行われていますね。

この研究では、ワシントン大学の構造予測モデル「RoseTTAFold All-Atom」を使い、「経口摂取可能な抗サイトカインタンパク質」の設計と、その前臨床研究を行っています。

具体的には、Th17が強く関わる疾患（炎症性腸疾患、乾癬、など）を視野に入れ、IL-17やIL-23Rに対する阻害タンパクを設計・製造し、経口摂取によりその有効性が発揮されるかを確認しています。

かなりの検討を行った結果として、シミュレーションから予測された結合部位に特異的に作用し、経口摂取時の胃酸の分解から逃れられ、腸管から血中へ吸収されるタンパクの開発に成功しています。

そして、炎症性腸炎モデルのヒト化マウスへ経口投与すると、Th17活性を抑え症状が改善したことも確認しています。

皮膚アクネ菌遺伝子型と皮膚疾患の関連を調べる Cell Host & Microbe誌

皮膚常在のアクネ菌を正常・アトピー・ニキビのヒトから約1200株採取し、ゲノム・代謝物の特徴を比べた論文。

タイトルは

Multi-omics signatures reveal genomic and functional heterogeneity of *Cutibacterium acnes* in normal and diseased skin

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931312824001963?via%3Dihub

[illegible]

[illegible]*Cutibacterium acnes*[illegible]

[illegible]

[illegible]1234[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]L-[illegible]

[illegible]

[illegible] Nature Metabolism[illegible]

[illegible]

[illegible]

Ketogenic diet-induced bile acids protect against obesity through reduced calorie absorption

https://www.nature.com/articles/s42255-024-01072-1

[illegible]

[illegible]

[illegible]

この研究では、ケトン食による効果は腸内細菌叢や代謝物が媒介しているという仮説を立て、動物試験を通して関与する細菌や代謝物を突き止めています。

その結果、胆汁酸加水分解酵素を持つ腸内細菌が減り、血中胆汁酸代謝物が変化して肥満抑制につながること明らかにしています。

また、ヒトデータに戻った解析も行っており、ケトン食介入をした肥満・太り気味の人でも、胆汁酸加水分解酵素と胆汁酸組成が同じような変化を示したそうです。

ビタミンＤが肝臓脂肪蓄積の制御にかかわるメカニズム Cell Reports誌

食事性ビタミンＤおよびビタミンＤ受容体が、肝臓の脂肪蓄積やエネルギー代謝を調節していることを明らかにした、ゼブラフィッシュ実験の論文

タイトルは

Hepatocyte vitamin D receptor functions as a nutrient sensor that regulates energy storage and tissue growth in zebrafish

https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(24)00721-6

□

ビタミンＤはヒトでは皮膚を日光に当てることで合成できるビタミンとして知られていますが、一方で食事からも一定量摂取することが重要です（シイタケに多いですね）。

そしてビタミンＤ、骨の形成に重要であると知られている一方で、欠乏すると肝臓の脂肪蓄積につながることも報告されていたとのこと。しかし、そのメカニズムに詳細に踏み込めた研究はなかったようです。

この研究では、肝臓の脂肪蓄積においてビタミンＤ受容体（Ｖｄｒ）が関与していると仮説を立ています。

そして、Ｖｄｒを機能不全にした動物や食事からのビタミンＤを欠乏させた動物において脂肪肝が進むことを明らかにし、そのメカニズムとして肝臓でのＶｄｒを介したシグナルが脂肪酸β酸化を抑制し脂肪分解が止まることを突き止めています。

この実験では、動物としてゼブラフィッシュが使われています。

私は使用したことがないですが、脊椎動物における骨やその他発育を評価する上で有用な動物として、最近結構使われるようになってきています。

[illegible]

[illegible]

Alfa Fold 3[illegible]RoseTTAFold All-Atom[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]7[illegible]3[illegible]/[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]TCA[illegible]

[illegible]

2024[illegible]7[illegible]3[illegible]/[illegible]4[illegible]

[illegible] Nature Communications [illegible]

[illegible]

[illegible]

Dietary L-Glu sensing by enteroendocrine cells adjusts food

intake via modulating gut PYY/NPF secretion

https://www.nature.com/articles/s41467-024-47465-4

[illegible]

[illegible]EEC[illegible]

[illegible]EEC[illegible]

[illegible]

[illegible]EEC[illegible]EEC[illegible]mGluR[illegible]

[illegible]mGluR[illegible]EEC[illegible]NPF[illegible]PYY[illegible]

[illegible]

[illegible] Nature Metabolism[illegible]

[illegible]EEC[illegible]EEC[illegible]

[illegible]

Interaction between the gut microbiota and colonic enteroendocrine cells regulates host metabolism

https://www.nature.com/articles/s42255-024-01044-5

[illegible]

[illegible]EEC[illegible]…[illegible]

[illegible]EEC[illegible]EEC[illegible]

[illegible]EEC[illegible]EEC[illegible]

そのメカニズムを調べる中で、どうやら大腸EECの存在有無により腸内細菌叢が激しく変動すること、その際のグルタミン酸量が大きく変動すること、グルタミン酸投与により大腸EECを介した食欲抑制作用が発揮されることを明らかにしています。

□

グルタミン酸受容体がインフルエンザ感染にかかわる　Nature Microbiology誌

グルタミン酸受容体mGluR2が、インフルエンザウイルスが細胞内へ侵入・感染する際に利用されていることを明らかにした論文。

タイトルは

Influenza virus uses mGluR2 as an endocytic receptor to enter cells

https://www.nature.com/articles/s41564-024-01713-x

□

インフルエンザウイルスの多くは、クラスリン依存性エンドサイトーシスで細胞内に侵入するそうですが、その際には何らかの細胞側の受容体を認識しているはずですが、どの受容体を介しているかは不明だったようです。

この論文では、その受容体がmGluR2であることを突き止め、同時にpotassium calcium-activated channel subfamily M alpha 1 (KCa1.1)というイオンチャネルも利用することで細胞内に侵入できることを明らかにしています。

mGluR2ノックアウトマウスではインフルエンザウイルスが定着しないという点も興味深いです。

一方で、なぜmGluR2なのか、グルタミン酸と何らかの競合は発生していないのか？ などについても疑問が残りますね。

グルタミンはCD8+T細胞の重要なエネルギー源　Science Advances誌

最後はグルタミンに関する論文で、グルタミンが免疫細胞のエネルギー源となっていることを報告した論文。

タイトルは、

^{13}C metabolite tracing reveals glutamine and acetate as critical in vivo fuels for CD8 T cells

https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adj1431

[illegible]

[illegible]13C[illegible]

[illegible]13C[illegible]

[illegible]CD8T[illegible]ATP[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]/[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]7[illegible]1[illegible]4[illegible]

[illegible]2024[illegible]6[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]7[illegible]1[illegible]4[illegible]

[illegible] Nature Microbiology[illegible]

[illegible]

[illegible]

Dietary fibre directs microbial tryptophan metabolism via metabolic interactions in the gut microbiota

https://www.nature.com/articles/s41564-024-01737-3

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] Nature Microbology[illegible]

[illegible]

[illegible]

Microbial community-scale metabolic modelling predicts personalized short-chain fatty acid production profiles in the human gut

https://www.nature.com/articles/s41564-024-01728-4

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]MCMM[illegible]ex vivo[illegible]

[illegible]

[illegible]/[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] Nature Medicine[illegible]

[illegible]II[illegible]

タイトルは、

Strain-specific gut microbial signatures in type 2 diabetes identified in a cross-cohort analysis of 8,117 metagenomes

https://www.nature.com/articles/s41591-024-03067-7

Ⅱ型糖尿病と腸内細菌叢の関連についてはすでにたくさんの報告が存在します。

ただしこの論文によると、これまでの研究結果には一貫性がなく世界共通の特徴は見出されていなかったとのこと。そして、もし共通の結果が得られれば、各菌の特徴と糖尿病発症のメカニズムを詳細に評価できるだろう、と仮説を立てています。

そして研究では、世界10コホート（アメリカ、ヨーロッパ、イスラエル、中国）のべ8000人のショットガンメタゲノムデータを取得し、Ⅱ型糖尿病患者、糖尿病前臨床者、健常者で腸内細菌叢を比較し、Ⅱ型糖尿病の進行との関連を評価しています。

結果として、

①糖尿病で増加する菌（*Clostridium bolteae*）や減少する菌（*Butyrivibrio crossotus*）がいること、

②これらの細菌の中にはグルコース代謝異常と関連する遺伝子が多く腸内細菌の糖代謝異常が発症と関連している可能性があること、

③酪酸産生に関する遺伝子にも変動があり、酪酸による炎症抑制機構が発症抑制とかかわっている可能性があること、

などを明らかにし、細菌の機能が宿主の糖代謝異常と密接につながっている可能性を示唆しています。

ワインの産地、品種、年代などを予測するAI Food Chemistry誌

ワインの産地、品種、年代を予測できるAIを開発したという論文

タイトルは

Fusing ^{1}H NMR and Raman experimental data for the improvement of wine recognition models

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814624018958

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]1H-NMR[illegible]

NMR[illegible]AI[illegible]95%[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

— とうや@食品メーカー研究職 (@NzXyZQDOCMpLgz5) April 12, 2023

今回は、

「企業研究職の特許・論文事情：どっちも読んでる？書いてる？」

という内容で、ツイッターアンケートの結果をまとめました。

企業研究職の特許・論文事情：どっちも読んでる？書いてる？

企業研究職は特許も論文も読んでいる？

早速、ツイッターを使用して研究職の皆様にアンケートを取りました。

まずは、

「企業研究職の皆様、仕事で特許・論文は読みますか？」という質問を設定し、以下の4択で聞き取りました。

・特許も論文もよく読む

・特許はよく読むが論文はほぼ読まない

・論文はよく読むが特許はほぼ読まない

・特許も論文もほぼ読まない

結果はこちら⬇

> 企業研究職の皆様、仕事で特許・論文は読みますか？
>
> — とうや@食品メーカー研究職 (@NzXyZQDOCMpLgz5) May 16, 2024

「どちらもよく読む」が約40%、「論文はよく読むが特許はほぼ読まない」も約40%を示す結果となりました。

また、この結果を「論文」あるいは「特許」という切り口で見てみると、以下のこともいえそうです。

・論文をよく読む企業研究者は**80%**を超えている。

・一方で、特許をよく読む研究者は**50%**程度にとどまっている。

世間一般では「企業研究では特許が大事」と言われている一方で、実際に現場で特許に頻繁に目を通しているのが約半数しかいないというのはかなり衝撃的で面白いです。

これの理由について、以下のようなことも考えられるかなと私は推察しています。

・論文を読む習慣は学生時代に身に着けている人が多く、多くの研究者が気軽に目を通せる。

・特許は検索方法や読み方について学生時代には習わないため、目を通すことに心理的ハードルがある人が多い。

この辺りは、会社での研修や普段の業務を通して、特許などに目を通す習慣をつけていくしかないのかなと想像させられます。

特許や論文の書き方について、社内で研修や指導の仕組みはあるか?

次は、特許や論文について会社として強化する制度が整っているかを調べる目的で、

「特許や論文の書き方について、社内で研修や指導の仕組みはありますか? 」というアンケートを設定し、

これまでと同じように4択にして回答していただきました。

結果はこちら⬇

> 追加質問②
> 特許や論文の書き方について、社内で研修や指導の仕組みはありますか?
>
> ー　とうや@食品メーカー研究職　*(@NzXyZQDOCMpLgz5)* *May 16, 2024*

これはなかなか衝撃的。約**60%**の会社が「特許も論文も、書き方の指導や研修をしていない」ということが明らかになりました。

幸い、約40%の会社が特許に関する研修は行っているものの、それにしても半数近くは特許に関する指導を行っていないことが確認されました。

4

↓

> — @ *(@NzXyZQDOCMpLgz5)* *May 16, 2024*

4

結果はこちら⬇

> 追加質問③
> 皆様は、特許や論文を書きたいと思っていますか?
>
> — とうや@食品メーカー研究職 (@NzXyZQDOCMpLgz5) May 16, 2024

「特許も論文も書きたい！」と思っている研究者が約60%、どちらかだけでも書きたいと思っている人を加えると、**80%**以上の人が特許や論文を自ら出したいという意欲を持っていることが分かりました。

この結果には少し安心ですね。

一方で、研究者自身の意欲は高いのにもかかわらず、約半数の会社で特許や論文を出させるための研修や指導が体系的にできていないという状況は、「特許や論文は研究者個人の努力頼み」のような側面があることも感じさせられます。

この状況が、業績をどんどん出していきたい研究者のモチベーションを、会社の仕組みが下げてしまっている可能性がありますね。

私自身メーカー2社で研究開発職をしてきましたが、現職の方が特許・知財に関する指導が行き届いており、一定の質で特許出願ができそうという安心感があります。

業績をどんどん出していきたい研究者は、業績を出したいことを自らアピールするだけでなく、可能であればそのような会社の制度や環境づくりに励む、難しければ業績を出しやすい会社に転職するなど、自らアクションを起こしていく必要があるかもしれませんね。

（参考）回答者の年代

今回紹介した4つのアンケートは一連のツリーで行っており、その最後に回答者の年代の分布を聞き取りました。

20~30代が中心の結果となっていることを、ご留意ください。

> すみません、回答した皆様の年代を教えてください
>
> — とうや@食品メーカー研究職 (@NzXyZQDOCMpLgz5) May 16, 2024

まとめ

・企業研究者は、特許も論文もよく読む人が約半数。

・論文をよく読む人が約**80%**いる一方で、特許をよく読む人は約**50%**程度。

・特許を書く指導や研修ができている会社は約**50%**しかない。

・特許あるいは論文を書いた経験がある人は約**60%**。

・企業研究者の**80%**以上は、特許あるいは論文を書きたいと思っている。

□

企業の研究では、特許や論文から情報を集め、得られた研究成果を特許として権利化していくことは非常に重要です。

自身の研究・業務のレベルを高めていくうえでも、特許や論文にはたくさん触れていきましょう。

□□

研究職アンケートに戻る

トップに戻る

2024年6月28日：父親の腸内細菌が児に移る？など最新論文4報

この記事では2024年6月上旬～中旬に出版された最新論文を4報紹介します。

「父親の腸内細菌が子どもに移る」というこれまでの通説から大きく異なる結果を報告した論文や、食物繊維をたくさん食べると満腹感を感じるメカニズムを解明した論文や、適切なファスティング（断食）による健康への影響を評価した論文を紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年6月28日：最新論文4報

父親の腸内細菌が児に移る？　Cell Host & Microbe誌

乳児の腸内細菌叢形成に、父親の腸内細菌叢も関わっていることを明らかにした論文。

タイトルは

Paternal and induced gut microbiota seeding complement mother-to-infant transmission

https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(24)00176-8

□

これまでの通説では、腸内細菌は母親から子供に垂直伝播していること、そしてその傾向は経腟分娩で強く、帝王切開では母親から腸内細菌をうまく受け継げていけないことが多い、というものでした。

母親から腸内細菌を受け継ぐことが子どもの発育に大きく影響している可能性も示唆されており、その対処法として帝王切開児に母親の糞便懸濁液や膣液を適切に移植するといった研究もなされています。

上記が通説の中で、本研究では父親の腸内細菌も乳児に伝播しており、しかも母親由来の菌叢とうまくシンクロして乳児の菌叢形成に貢献していることを報告しています。

また、母親では経腟分娩or帝王切開で乳児腸内細菌への影響が大きく変わるといわれていますが、父親については分娩形態による影響の差は確認されなかったと、この研究では示されています。

少し気になったのは、母乳に含まれる主要オリゴ糖（ヒトミルクオリゴ糖）を代謝できる微生物は主に母親から伝播しているという点で、菌の種類ごとに父親or母親からの受け継ぎやすさがあり、乳児腸内での代謝活性に関与している可能性もありそうです。

□

食物繊維をしっかり取ると満腹感を感じるメカニズム　Science Translational Medicine誌

食物繊維が豊富な食事をとることで満腹感が得られるメカニズムを解明したヒト介入試験の論文。

タイトルは

Diet shapes the metabolite profile in the intact human ileum, which affects PYY release

https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adm8132

□

[illegible]

[illegible]

[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]peptide YY (PYY)[illegible]=[illegible]

[illegible]L[illegible]PYY[illegible]

[illegible] Cell Metabolism[illegible]

[illegible]5:2[illegible]1 [illegible]2 [illegible]

[illegible]

Brain responses to intermittent fasting and the healthy living diet in older adults

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550413124002250

[illegible]

[illegible]5:2[illegible]1[illegible]2[illegible]480kcal[illegible]

[illegible]

[illegible]2[illegible]+5:2[illegible]MRI[illegible]

[illegible]

[illegible]+5:2[illegible]

[illegible] JAMA Network Open[illegible]

II[illegible]5:2[illegible]2 [illegible]

[illegible]

A 5:2 Intermittent Fasting Meal Replacement Diet and Glycemic Control for Adults With Diabetes: The EARLY Randomized Clinical Trial

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2820237

[illegible]

[illegible]5:2[illegible]

[illegible]A1c[illegible]8[illegible]2[illegible]metformin[illegible]empagliflozin[illegible]

[illegible]A1c[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年6月26日: 低分子とGPCRの新たな相互作用を明らかにした論文3報

生化学や生理学を研究されている方の多くは、「低分子化合物とGPCRの相互作用」や「GPCRを介したシグナル伝達」という部分についてよくなじみがあるのではないでしょうか。

例えば、短鎖脂肪酸とGPR41やGPR43、長鎖脂肪酸ならGPR40やGPR120、といった感じで、いくつかの組み合わせをすぐに連想できる方も多いと思います。

一見、これらの組み合わせやそれを介したシグナル伝達は、すでに多くのことが明らかになっているように感じてしまうかもしれません。

しかし、2023~2024年にかけて、誰もが知っている分子とGPCRの新たな相互作用などを報告した論文がトップジャーナルにたくさん出てきました。

個人的にも、この領域について未だ明らかになっていないことがたくさんあることを再認識させられました。

そこで今回は、「低分子とGPCRの新たな相互作用を明らかにした論文3報」にという内容で論文を紹介します。

※本ブログは、直近1年程度に出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

低分子とGPCRの新たな相互作用を明らかにした論文3報

コレステロールが舌で苦味を感じる受容体シグナル伝達に関与　Nature誌

苦味を感じるメカニズムにコレステロールが関わっている可能性を示唆した論文。

タイトルは

Bitter taste receptor activation by cholesterol and an intracellular tastant

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07253-y

□

コレステロールと言えば、「LDL・HDL」のように脂質代謝やバイオマーカーとしての役割を連想する人や、「動物油脂に含まれる」のように食品学の側面を想像することが多いのではないでしょうか。

ところがこの論文では、舌の苦味受容体「TAS2R14」から苦味シグナルを伝達する過程において、コレステロールがそのトリガーの一つを担っていることを報告しています。

コレステロールと苦味、全く関連が想像できません…

□

TAS2R14という苦味受容体について、これまで100種類程度のリガンドが報告されていたようです。

しかし、リガンド結合後のシグナル伝達については分かっていないことが多かったとのこと。

□

この研究では、TAS2R14の立体構造を詳細に調べ、その結合ポケットにはまる分子を探索するという流れで研究が行われています。

その結果、苦味受容体TAS2R14には2つの複合体があり、片方はコレステロール、もう片方は苦味物質を認識することを明らかにしています。そして、この2つのリガンド認識が引き金となって苦味シグナルが走ることを明らかにしています。

遊離脂肪酸の二重結合位置が違うと、GPCRからのシグナルが変わる　Science誌

遊離脂肪酸に含まれる不飽和結合の位置により、遊離脂肪酸受容体GPR120を介したシグナルが変わるという論文。

タイトルは、

Unsaturated bond recognition leads to biased signal in a fatty acid receptor

https://www.science.org/doi/10.1126/science.add6220

□

この記事の冒頭でも書いた通り、GPR120は遊離脂肪酸受容体の一つとして広く知られています。

[illegible]GPR120[illegible]GPR120[illegible]

[illegible]

[illegible]GPR120[illegible]

[illegible]GPR120[illegible]π-π[illegible]

[illegible]Gq[illegible]Gi[illegible]Gs[illegible]

[illegible] Science[illegible]

[illegible]GPR158[illegible]

[illegible]

Orphan receptor GPR158 serves as a metabotropic glycine receptor: mGlyR

https://www.science.org/doi/10.1126/science.add7150

[illegible]

[illegible]GPR158[illegible]

[illegible]GPR158[illegible]

[illegible]GPCR[illegible]GPCR[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]3[illegible]GPCR[illegible]

ともすれば、「GPCRのリガンドやそのシグナルなんてもうわかってるんでしょ？」と思われそうですが、グリシン・コレステロールといった誰もが知っている低分子であっても、受容体やシグナル伝達において未解明なことがまだまだたくさんあるようです。

今年もこのような論文がたくさん出てくるかもしれませんね。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年6月24日：ヒトの生物学的年齢を臨床データから算出など最新論文4報

この記事では2024年6月上旬～中旬に出版された最新論文を4報紹介します。

「臨床データからヒトの生物学的年齢を算出」という面白い取り組みを示した研究や、「動脈硬化病巣まで直接到達し、現場で活性酸素を除去して治療する」という信じがたいナノ技術を開発した論文、「樹状細胞の老化が抗腫瘍免疫を弱めている」、「栄養不良の子供に栄養介入をした際の腸内細菌叢の変化」などを調べた論文を紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年6月24日：最新論文4報

臨床データからヒトの生物学的年齢を算出し、老化研究に応用　Nature Aging誌

ヒト臨床データの主成分分析から個人の生物学的年齢「PCAge」を算出し、臨床試験のの有効性評価に有用である可能性を示した研究。

タイトルは

Principal component-based clinical aging clocks identify signatures of healthy aging and targets for clinical intervention

https://www.nature.com/articles/s43587-024-00646-8

[illegible]

[illegible]DNA[illegible]

[illegible]DNA[illegible]

[illegible]

[illegible]PCA[illegible]

[illegible]

[illegible]2[illegible]

[illegible] Nature Nanotechnology[illegible]

[illegible]

[illegible]

Resolvin D1 delivery to lesional macrophages using antioxidative black phosphorus nanosheets for atherosclerosis treatment

https://www.nature.com/articles/s41565-024-01687-1

[illegible]

[illegible]

[illegible]black phosphorus nanosheets[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]D1[illegible]

[illegible]D1[illegible]

[illegible]

[illegible] Cell[illegible]

[illegible]DC[illegible]

[illegible]

Correction of age-associated defects in dendritic cells enables CD4$^+$ T cells to eradicate tumors

https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(24)00535-X

[illegible]

[illegible]PD-1[illegible]CTLA-4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]CD8+T[illegible]CD4+T[illegible]

[illegible] Nature Communications[illegible]

6-14[illegible]6[illegible]

[illegible]

Faecal microbiota of schoolchildren is associated with nutritional status and markers of inflammation: a double-blinded cluster-randomized controlled trial using multi-micronutrient fortified rice

https://www.nature.com/articles/s41467-024-49093-4

[illegible]

[illegible]

[illegible]FORISCA[illegible]9500[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]A[illegible]

[illegible]

[illegible]A[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]21[illegible] [illegible]4[illegible]

[illegible]2024[illegible]6[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]21[illegible]4[illegible]

[illegible] Nature[illegible]

[illegible]

[illegible]

Sleep loss diminishes hippocampal reactivation and replay

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07538-2

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]CA1[illegible]12[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] Cell Metabolism[illegible]

[illegible]

[illegible]

Dysfunctional circadian clock accelerates cancer metastasis by intestinal microbiota triggering accumulation of myeloid-derived suppressor cells

https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(24)00172-4

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]MDSC[illegible]CD8T[illegible]

[illegible]MDSC[illegible]⇒[illegible]⇒MDSC[illegible]⇒[illegible]

[illegible] Nature Metabolism[illegible]

[illegible]MASLD[illegible]MASLD[illegible]

[illegible]

An unbiased ranking of murine dietary models based on their

proximity to human metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)

https://www.nature.com/articles/s42255-024-01043-6

論文によると、NAFLDなどとは発症メカニズムが異なるMASLDについて、ヒトの症状を適切に反映する動物試験モデルがなく、それが原因で研究が十分に進められていなかったそうです。

そこでこの研究では、過去に「MASLDの研究モデル」として使用されてきたさまざまなマウスモデルを使い、その取得データをもとにヒトMASLDをどのくらい体現できているかを示すスコア「MASLDヒト近接スコア」を開発し、今後の研究に役立てられることを報告しています。

具体的には、代謝表現型、肝臓の組織病理学、トランスクリプトームなどのマルチデータを取得し、この結果とヒト症状との整合性を照らし合わせることで、ヒトのMASLDとの同等性をスコア化する取り組みを行ったようです。

実際、この近接スコアが、ヒトにおける肝臓線維化の状態や代謝変化についてマウスでも同様の変動がみられることを正しく示せていることを報告しています。

まだ若干課題がありそうな雰囲気もありますが、今後のMASLDのin vivo研究において重要なスコアになるかもしれません。

植物油の光酸化をリアルタイムで測定する **Food Chemistry**誌

植物油の光酸化を、非破壊・リアルタイムで測定する方法を開発した論文。

タイトルは

Real-time monitoring of vegetable oils photo-oxidation kinetics using differential photocalorimetry

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814624016613

食品界隈では、「植物油の品質管理は酸化との戦い」と言われるくらい、油の酸化に対する対策は重要です。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]DPC[illegible]

DPC[illegible]

[illegible]LC-DAD[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]19[illegible]

わっている驚きの論文3報

腸内細菌が生理活性物質の合成分解などに関わり、宿主の健康に大きく関わっていることは広く知られています。

その影響範囲はすさまじく、生理活性物質の代謝を通して疾患発症や予防にも強く関わっている細菌も多数見つかっており、実際医学領域へ応用されています。

一方で、通常体内で合成され、その状態が年齢に応じて変化していく、テストステロンやエストラジオールなどの性ホルモン。

何と、これら性ホルモンの合成や分解にも腸内細菌が大きく影響し、性ホルモンが原因となるうつ症状や妊娠期の体内状態の変化にもかかわっていることが分かってきているようです。

今回は、「腸内細菌が性ホルモン合成・代謝にかかわっている驚きの論文」を3報紹介します。

※本ブログは、直近1年程度に出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

腸内細菌が性ホルモン代謝にかかわっている驚きの論文3報

エストラジオールを分解し、閉経前女性の鬱発症にかかわる腸内細菌　**Cell Metabolism**誌

閉経前女性のうつ症状発症と関連する腸内細菌*Klebsiella aerogenes*を見つけ、この菌がエストラジオールを分解する酵素を持っていることを明らかにした論文。

タイトルは、

Gut-microbiome-expressed 3β-hydroxysteroid dehydrogenase degrades estradiol and is linked to depression in premenopausal females

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413123000530

この菌を投与したメスマウスでは血中エストラジオール濃度が下がり、うつ症状が強くなったそうです。また、この菌はうつ症状がある閉経前女性において存在割合が高いそうです。

テストステロンを分解し、男性の鬱症状を促す腸内細菌　**Cell Host & Microbe**誌

先ほどと同じ研究グループからの論文。男性ホルモンの一種テストステロンを変換する腸内細菌*Mycobacterium neoaurum*を見つけ、この菌をマウスに飲ませるとうつ症状が悪化することを明らかにした論文。

タイトルは

3β-Hydroxysteroid dehydrogenase expressed by gut microbes degrades testosterone and is linked to depression in males

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312822000373

□

うつ症状を持つ男性においてこの菌の存在割合が高いことも確認しており、この細菌によるテストステロン分解が男性の鬱症状と強く関連している可能性が示唆されています。

腸内細菌が水素ガスでコルチコイドからプロゲスチンを作る□**Cell**誌

腸内細菌2種が、水素ガスを使って腸管内でコルチコイドを性ホルモンであるプロゲスチンへ変換することを明らかにした論文。

タイトルは

Gut bacteria convert glucocorticoids into progestins in the presence of hydrogen gas

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0092867424005142

□

この研究がすごいのは、腸内細菌によるプロゲスチン合成が妊娠中の体内濃度に影響する可能性を示したことにあり、実際に妊娠後期女性の糞便でプロゲスチン濃度とこの代謝遺伝子を持つ細菌の割合が増加していたことも確認しています。

終わりに

今回は、腸内細菌が性ホルモンを合成・代謝し、宿主のうつ症状や妊娠適応と関連していることを示した論文を紹介しました。

腸内細菌が性ホルモンの制御にまで関わっていることは衝撃的ですし、改めて腸内細菌の影響の大きさを感じます。

自分の腸内細菌叢の特徴や状態を早めに知っておくことは、ライフステージごとの性ホルモン関連の問題にも適切に対処するヒントとなるかもしれません。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年6月17日：キシリトールが心疾患リスクを高める?など最新論文4報

この記事では2024年5月下旬~6月上旬に出版された最新論文を4報紹介します。

「キシリトールが心疾患リスクを高めるかも」という、普段ガムを噛んでいる私にはびっくりする論文が登場したほか、インフルエンザウイルスの細胞感染メカニズムに迫った研究や、EPAの有効性に遺伝子多型が絡むことを示したヒト研究の論文、などを紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年6月17日：最新論文4報

キシリトールが心疾患リスクを高める　European Heart Journal誌

キシリトールの摂取が心血管疾患リスクの上昇と関連することを報告した論文。

タイトルは

Xylitol is prothrombotic and associated with cardiovascular risk

https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehae244/7683453

▯

キシリトールは、砂糖の数千倍の甘みを呈するにも甘味料にもかかわらずカロリーが砂糖より大幅に低いことが知られており、日本では「キシリトールガム」などで特定保健用食品にも利用されている甘味料です。

[illegible]Twitter[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] Nature Microbiology[illegible]

[illegible]mGluR2[illegible]

[illegible]

Influenza virus uses mGluR2 as an endocytic receptor to enter cells

https://www.nature.com/articles/s41564-024-01713-x

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]2[illegible]potassium calcium-activated channel subfamily M alpha 1 (KCa1.1)[illegible]metabotropic glutamate receptor subtype 2 (mGluR2) [illegible]

特に、グルタミン酸受容体であるmGluR2はインフルエンザウイルスのヘマグルチニンを直接認識することで、エンドサイトーシス開始のシグナルを走らせていることを報告しています。

実際、mGluR2のKOマウスを作成してインフルエンザウイルスを投与しても、肺での増殖や脳への転移が抑えられたことが確認されており、この受容体の役割の大きさを感じさせられます。

脂肪酸代謝酵素の遺伝子多型が、EPAの有効性を決める【AJCN誌

エイコサペンタエン酸（EPA）による大腸ポリープ予防効果に、脂肪酸代謝酵素FADS1の遺伝子多型が関わる可能性を示したヒト試験。

タイトルは

***Fatty acid desaturase* insertion-deletion polymorphism rs66698963 predicts colorectal polyp prevention by the *n*-3 fatty acid eicosapentaenoic acid: A secondary analysis of the seAFOod polyp prevention trial**

https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165(24)00527-6/fulltext

FADS1は脂肪酸代謝酵素の一つで、体内に存在する脂肪酸の特定の位置を不飽和化（単結合をシス型二重結合にする）する働きを持っています。

この酵素により、オメガ6脂肪酸の一種アラキドン酸が多く合成され、このアラキドン酸を起点に体内でさまざまな炎症性脂肪酸代謝物が作られていくことが知られています。

一方で、オメガ3脂肪酸のEPAからはさまざまな抗炎症性の脂肪酸代謝物が作られますが、その酵素はアラキドン酸とほぼ同じものを使用しています。

すなわち、食事から摂取したEPAの抗炎症効果を効率よく得るには体内でアラキドン酸濃度が低い方がよく、FADS1の働きがあまり強くない（＝アラキドン酸があまり作られない）ほうが望ましいかもしれないという仮説があります。

この研究では、EPAをアスピリンと併用することで大腸ポリープの予防につながるかを調べた過去の介入試験の二次解析を行っており、大腸ポリープ予防に対するEPAの有効性がFADS1の遺伝子型で変化するかを確認しています。

結果として、FADS1rs66698963の遺伝子多型をもとにサブグループ解析を行った結果、遺伝子型によってEPAの有効性が異なることが確認され、FADS1遺伝子型に伴う脂肪酸代謝の個人差がEPAの有効性にかかわっている可能性を示唆しています。

そのメカニズムの仮説としては冒頭の通りで、FADS1の遺伝子型によって体内でアラキドン酸を合成する能力が高い人と低い人がおり、この差がEPA摂取後の代謝・抗炎症性代謝物の産生にかかわっているのではと考察されます。

クリームチーズ製造工程で、Caを減らしても影響はないのか? Food Chemistry誌

クリームチーズ製造工程で、通常工程に加えて陽イオン交換を行った際に、製品の成分・物性与える影響を調べた論文。

タイトルは

Modulation of cream cheese physicochemical and functional properties with ultrafiltration and calcium reduction

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814624016601

クリームチーズを向上などで製造する際、通常は限外濾過を行い、酸性のホエイが過剰に出ることを防いでいるようです。

この研究では、限外濾過に加えて陽イオン交換を行ってCaイオンを低減することで、酸性ホエイの排出量を減らしつつチーズの物性への影響を最小限にできないかを調べたようです。

「クリームチーズ製造中にCa濃度を下げるのって、酸性ホエイの過剰分泌を減らすにはいい方法なんだよな〜。結構物性が変わっちゃうらしいけど、方法調整すればうまくいくんじゃないかな? 」

というのがモチベーションのようです。

論文では試行錯誤を経て様々なデータを取っていますが、以下のようにまとめています。

・Caの低減は酸性ホエイを減らすにはよい方法。

・Caを減らすと、チーズ中のペプチドが減ってしまうが、熱安定性が高まる。

・チーズの硬さ・粘性への影響は限定的である。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]EPA[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]14[illegible]4[illegible]

[illegible]2024[illegible]5[illegible]6[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]14[illegible]4[illegible]

[illegible] PNAS[illegible]

[illegible]

タイトルは

Accelerated biological aging six decades after prenatal famine exposure

https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2319179121

世界的に、特に栄養学では非常に有名なコホート研究である、1944-45年のオランダの飢餓「Dutch Famine」

第二次世界大戦中、オランダの一部地域がドイツ軍の経済封鎖を受けて食料品などが届かなくなり、住民は約半年間の厳しい冬の時期を飢餓状態で過ごすことを余儀なくされました。

この時、妊婦も十分な栄養が摂取できず、低栄養状態を強いられていました。

そしてのちの研究から、飢餓の時期に妊娠していた妊婦から生まれた子供はその後生活習慣病や統合失調症などの発症が極端に多くなっていることが分かり、この研究を機に妊娠期の栄養状態が児の発育に強く影響する「DoHaD」の概念が登場しました。

この論文では、この当時に生まれた人達が「生物学的年齢」という観点においても出生時の低栄養状態の影響を受けているかを調べています。比較対象としては、この短期的な飢餓が過ぎ去った翌年に同じ病院で生まれた人を採用しています。

結果、58歳になった際に血液を採取しDNAメチル化を確認したところ、低栄養状態で出生した人の方が生物学的年齢が高い値を示したことが示されたそうです。

この研究はDoHaDの観点で非常に示唆に富んでいるように感じます。

特に、日本で近年危惧されている、「若年女性の痩せ」の問題に対しても、一つ問題提起をしているように感じました。

傷ついた皮膚の修復に、皮下白色脂肪組織がかかわる　Cell Metabolism誌

皮膚の修復と再生に皮下白色脂肪組織（sWAT）が関わることを示した研究。

タイトルは、

The browning and mobilization of subcutaneous white adipose tissue supports efficient skin repair

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550413124001815

[illegible]

[illegible]dermal white adipose tissue[illegible]sWAT[illegible]

[illegible]sWAT[illegible]

[illegible]sWAT[illegible]

[illegible]

[illegible]sWAT[illegible]

[illegible]4[illegible]NRG4[illegible]

[illegible]NRG4[illegible]

[illegible]Food Chemistry[illegible]

[illegible]

[illegible]

Processes influencing the toxicity of microplastics ingested through the diet

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814624015978

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]N-[illegible]NBBS[illegible]A[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] Cell[illegible]

[illegible]

[illegible]

Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning

https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)00522-1

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]ORF[illegible]AMPSphere[illegible]

[illegible]AMPSphere[illegible]90[illegible]

[illegible]100[illegible]63[illegible]

しています。

終わりに

今回は、妊娠期の栄養状態の重要性を再確認する論文と、皮膚修復と皮下脂肪の関連、食品マイクロプラスチック、膨大なマイクロバイオームデータから新規抗菌ペプチドを探索・同定する研究、を紹介しました。

特に、妊娠期の母親の栄養については、これまでも多くの研究がその重要性を示しています。痩せ信仰が依然残っている日本人女性の皆様に少しずつでいいので伝わっていってほしいところです。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年6月12日：定期的な運動で代謝がどう変わるかを徹底的に調べた論文4報

「健康のために、定期的に運動しましょう。」という、よく言われるこのフレーズ。

確かにその通りなんですが、運動すると体にとってどんないいことがあるのか、まだまだ分かっていないことが多いようです。

特に、私たちの外からは見えない身体の中の臓器も、定期的に運動することで健康な状態を維持できるといわれています。しかし、各臓器で具体的に何が起きているかは、私たちには体感できません。

そのため、運動を定期的にすることで体内の臓器においてどのような変化があるのかは、動物試験で調べられています。

その中で今年2024年の4月、ある大規模なプロジェクトから、ラットに運動させたときに体のあらゆる臓器で何が起きているかを徹底的に調べた、続々と論文が登場しています。

そこで今回は、「定期的な運動で代謝がどう変わるか」を徹底的に調べた論文4報を紹介します。

紹介する論文はすべて、**Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC)**というプロジェクトの中で行われている研究で、2024年4月以降にその全貌を示したNatureの論文を皮切りに、派生する3つの論文も出版されているものです。

※本ブログは、直近1年程度に出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

定期的な運動で代謝がどう変わるかを徹底的に調べた論文4報

習慣的に運動させたラットの体内組織を、マルチオミクス解析してデータ化Nature誌

まずは、MoTrPACというプロジェクトで何を調べ、それがとんでもない規模であることを示したNatureの論文。

タイトルは、

Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training

https://www.nature.com/articles/s41586-023-06877-w

この論文の趣旨は、習慣的な運動による体内代謝状態の変化をマルチオミクスでデータ化し、今後の詳細な研究に役立てること。

具体的には、ラットに8週間運動させ、各組織を採取してマルチオミクス解析を実施しています。

ただその規模がすごく、オス/メス両方について、全血、血漿、18組織のトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、リピドーム、ホスホプロテオーム、アセチルプロテオーム、ユビキチルプロテオーム、エピゲノム、イムノームを全部やっています。しかも、0~8週間のうち4点で上記を実施しています。

ご察しの通り、すさまじいデータ量です。

データはプラットフォームに保管されており、誰でも使用できるそうです。

この後紹介する論文3報では、この論文で蓄積したデータを使って具体的な現象やメカニズムに迫った研究が示されています。

習慣的な運動のよるミトコンドリア機能の変化を捉える Cell Metabolism誌

まずは、運動したラットのマルチオミクスの結果をもとに、特に運動のよるミトコンドリアの機能についてまとめた論文。

タイトルは

The mitochondrial multi-omic response to exercise training across rat tissues

https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(23)00472-2

□

45個の研究、総勢約1000万人が対象となったこちらのメタアナリシス。健康アウトカムも多岐にわたっており（mortality, cancer, and mental, respiratory, cardiovascular, gastrointestinal, and metabolic health outcomes）データの膨大さに圧倒されます。

結果としては、超加工食品への曝露が増加すると、死亡率、精神疾患、心臓代謝系疾患のリスクが増加することを確認しています。

運動が皮下脂肪の代謝状態に与える影響には性差がある Nature Metabolism誌

習慣的な運動で皮下白色脂肪組織の代謝がどう変わるか、運動ありorなしラットの各組織を8週間継時的にマルチオミクスした研究。

タイトルは

Sexual dimorphism and the multi-omic response to exercise training in rat subcutaneous white adipose tissue

https://www.nature.com/articles/s42255-023-00959-9

□

運動の影響に性差があることを見つけています。雄は好気性代謝、雌はインスリンシグナルや脂肪形成で変化があったそうです。

運動による疾患関連遺伝子の発現変化を網羅解析 Nature

Communications[illegible]

[illegible]

[illegible]

The impact of exercise on gene regulation in association with complex trait genetics

https://www.nature.com/articles/s41467-024-45966-w

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]MoTrPAC[illegible]

2024[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]10[illegible]2[illegible]4[illegible]

[illegible]2024[illegible]5[illegible]6[illegible]4[illegible]

「ミトコンドリア治療を経口摂取で実施できる製剤を開発した」という、ミトコンドリア治療の今後の未来を大きく変える論文や、「父親の精子ミトコンドリアが子供の健康に影響する」というこれまでの常識をひっくり返すような論文などを紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年6月10日: 最新論文4報

妊娠前の父親のミトコンドリアの情報が、精子を介して子供の健康に影響する Nature誌

父親のミトコンドリア情報が子どもの健康に影響することを示した衝撃の論文。

タイトルは

Epigenetic inheritance of diet-induced and sperm-borne mitochondrial RNAs

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07472-3

□

ご存じの通り、ミトコンドリアは母親から受け継ぎます。しかしこの論文では、父親の食生活などの生活習慣が精子ミトコンドリアのRNAに影響し、これが受精後にepigeneticな作用を発揮することを示しています。

動物試験では、雄マウスに妊娠前に高脂肪食を摂取させると、精子ミトコンドリアtransferRNAに短い断片が多く出現し、この短いRNA断片が受精後に転写調節の作用を発揮した結果、仔の代謝障害につながることを報告しています。

そしてこの論文がすごいのは、ヒトでも同じような事象を見つけたこと。

ヒト男性の精子中の ミトコンドリアtransferRNA断片がその人のBMIと相関しており、妊娠前後の父親の体系が肥満だと生まれてくる子の肥満リスクが2倍になることを、ヒト観察研究から明らかにしています。

父親のミトコンドリアの情報が子どもに影響するということだけでも衝撃的ですが、そこに父親の生活習慣も強く関わっているというのはとても驚きでした。

父親になるには、その前の食生活や生活習慣も大事なのかもしれません。

ミトコンドリアを経口摂取し治療に応用できる製剤を開発! Nature

Nanotechnology[illegible]

[illegible]

[illegible]

Oral mitochondrial transplantation using nanomotors to treat ischaemic heart disease

https://www.nature.com/articles/s41565-024-01681-7

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]Cell Metabolism[illegible]

[illegible]6[illegible]

[illegible]

Personalized metabolic whole-body models for newborns and infants predict growth and biomarkers of inherited metabolic diseases

https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(24)00182-7

[illegible]

[illegible]

[illegible]6[illegible]

[illegible]WHO[illegible]

[illegible]360[illegible]ATP[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] JAMA Network Open[illegible]

[illegible]

[illegible]

Mediterranean Diet Adherence and Risk of All-Cause Mortality in Women

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2819335

[illegible]

[illegible]

[illegible]2.5[illegible]25[illegible]

[illegible]23%[illegible]

そしてその媒介因子として、代謝物（14.8%）、炎症マーカー（13.0%）、BMI（10.2%）インスリン抵抗性（7.4%）などが見いだされたそうです。

健康への有効性が強く示唆されている地中海食ですが、その有効性は長期間続けることでより頑健になるようです。

終わりに

今回は、ミトコンドリアに関する衝撃論文2報と、新生児成長予測モデル、地中海食の有効性を調べたコホート研究、を紹介しました。

ミトコンドリアに関する2報はどちらも衝撃的で、父親ミトコンドリアの子供への影響も、経口ミトコンドリア移植も、今後の世代間研究や疾患治療に大きな影響を与えそうです。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年6月7日：病原菌に特異的に作用する抗生物質を開発! ほか最新論文4報

この記事では2024年5月中旬~6月上旬に出版された最新論文を4報紹介します。

「革命的な抗生物質が開発された」という今後の医学に大きく影響しかねない論文や、サルモネラ菌の増殖メカニズム、さらには「地中海食+個別化指導の有効性を調べた研究」について紹介します。

※本ブログは、直近で出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

2024年6月7日：最新論文4報

病原菌に特異的に作用する抗生物質を開発! Nature誌

常在腸内細菌叢に悪影響を与えることなく、病原性グラム陰性菌に選択的に作用する抗生物質「Lolamicin」を開発したという論文。

タイトルは、

A Gram-negative-selective antibiotic that spares the gut microbiome

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07502-0

□

□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□Lolamicin□□□□□□□□

□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□Clostridium difficile□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□Cell Host & Microbe□

□□□□*Salmonella* Typhimurium□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□

***Salmonella* Typhimurium expansion in the inflamed murine gut is dependent on aspartate derived from ROS-mediated microbiota lysis**

https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(24)00142-2

□

□□

□□□□□□□□□□*Salmonella* Typhimurium□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□ROS□□□□□ROS□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

[illegible]

[illegible] Science Advances[illegible]

[illegible]

[illegible]

^{13}C metabolite tracing reveals glutamine and acetate as critical in vivo fuels for CD8 T cells

https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adj1431

[illegible]

[illegible]13C[illegible]or[illegible]or[illegible]CD8 effector T[illegible]

[illegible]CD8 effector T[illegible]TCA[illegible]

[illegible]CD8T[illegible]

[illegible]

[illegible] AJCN[illegible]

[illegible]

[illegible]

A single-blinded, randomized, parallel intervention to evaluate genetics and omics-based personalized nutrition in general population via an e-commerce tool: The PREVENTOMICS e-commerce study

https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165(24)00515-X/abstract

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]EC[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]5[illegible]4[illegible]

[illegible]2024[illegible]5[illegible]6[illegible]4[illegible]

[illegible]2[illegible]

[illegible]

2024年6月5日: 最新論文4報

腸内細菌が性ホルモンプロゲスチンを合成している! Cell

腸内細菌2種が、水素ガスを使って腸管内でコルチコイドを性ホルモンであるプロゲスチンへ変換することを明らかにし、妊娠中の体内濃度に影響する可能性を示した論文。

タイトルは、

Gut bacteria convert glucocorticoids into progestins in the presence of hydrogen gas

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0092867424005142

過去の論文で、腸内細菌の一部がエストラジオールやテストステロンを分解してしまい、それに伴い性ホルモンに依存する恒常性維持が難しくなり、うつ症状の発症につながるという論文がありました。

しかしこの論文では、一般的に妊娠期に体内で上昇するホルモンであるプロゲスチンが、なんと腸内のコルチコイドから作られおり、しかも体内濃度にも影響することを示唆しています。

妊娠後期女性の糞便で、プロゲスチン濃度とこの代謝遺伝子を持つ細菌の割合が増加していたとのこと。

結腸の内分泌細胞が、過食や肥満を調節している? Nature Metabolism

結腸の内分泌細胞が欠損させると、過食と肥満が誘導されることを明らかにした動物試験の論文。

タイトルは

Interaction between the gut microbiota and colonic enteroendocrine cells regulates host metabolism

https://www.nature.com/articles/s42255-024-01044-5

論文によると、小腸の内分泌細胞の研究は非常に多い一方で、大腸の内分泌細胞はほとんど研究がされていなかったとのこと。

実験では、内分泌細胞欠損により腸内微生物叢が変化し、微生物により結腸管内で過剰に作られたグルタミン酸がこのマウスの食欲増進を

誘導したことを報告しています。

クルクミンが非アルコール性肝炎を改善するか：ヒト介入試験　American Journal of Clinical Nutrition

ターメリックやウコンに豊富に含まれているポリフェノールの一種クルクミン。

このクルクミン摂取が、非アルコール性脂肪肝を改善することを調べ、そのメカニズムに迫ったヒト介入試験。

タイトルは

Curcumin supplementation alleviates hepatic fat content associated with modulation of gut microbiota-dependent bile acid metabolism in patients with non-alcoholic simple fatty liver disease: a randomized controlled trial

https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165(24)00482-9/abstract

□

24週間500mg/dayの摂取で肝臓脂肪指標だけでなく、各種代謝マーカー（遊離脂肪酸、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c、インスリン）が改善したことを確認しています。かなり強力な結果が出ています。

さらにそのメカニズムにも踏み込み、意外にも腸内細菌Bacteroidesの増加と腸内細菌が分泌するデオキシコール酸の増加にあると考察しています。

朝食や夕食の欠食は、むしろ肥満につながるかも？　American Journal of Clinical Nutrition

朝食or夕食を抜く習慣がある人は、そうでない人と比べて体重やウェストサイズの推移が異なるかを調べた中国のコホート研究。

タイトルは

Longitudinal associations of skipping breakfast and night eating with 4-year changes in weight and waist circumference among Chinese adults

https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165(24)00515-X/abstract

[illegible]

[illegible]

[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[[illegible]]()

[[illegible]]()

2024[illegible]6[illegible]3[illegible]3[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

うとした研究はとても少ないです。

しかし、直近で3報ほど、妊娠前の父親の食事・腸内細菌の子供に対する影響を調べた研究を見つけ、非常に興味深い内容であったため今回紹介することとしました。

□

今回は、「妊娠前の「父親の状態」が子どもの健康に影響するかも？」というテーマで論文を2報紹介します。

※本ブログは、直近1年程度に出版された論文の中から、著者が独断と偏見で選択した論文を紹介しています。

妊娠前の「父親の状態」が子どもの健康に影響するかも？という論文3報

妊娠前の父親の食生活が、仔の発育・代謝状態に関わる□Nature Communications

妊娠前の「父親」の栄養摂取状況が仔に与える影響を探索的に調べた、動物試験の論文。

タイトルは、

Paternal dietary macronutrient balance and energy intake drive metabolic and behavioral differences among offspring

https://www.nature.com/articles/s41467-024-46782-y

□

主な実験として、カロリーは同じで炭水化物・タンパク質・脂質の割合が異なる10種の飼料を「父マウスのみ」に与え、仔マウスの代謝評価や行動試験をしています。

当然ですが、母親は同じ餌（標準飼料）を摂取しています。父親と母親で餌を変え、お互いの飼料を食べさせることなく、狙ったタイミングで交配させているということになります。

このあたりの方法にもかなりノウハウがありそうです。

結果として、PFCバランスが異なると仔の代謝状態に変化が出てくるのですが、特に面白いのがこの性別によって影響の受け方が異なること。

例えば、以下の感じ。

・父親の脂肪摂取が多いほど雌の仔の体脂肪も正相関して増加するが雄の仔では関連がなかった。

[illegible]

[illegible]

[illegible]Nature

[illegible]

[illegible]

Paternal microbiome perturbations impact offspring fitness

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07336-w

[illegible]

[illegible]

[illegible]RNA[illegible]

[illegible]⇒[illegible]⇒[illegible]

[illegible]Nature[illegible]

[illegible]

[illegible]

Epigenetic inheritance of diet-induced and sperm-borne mitochondrial RNAs

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07472-3

[illegible]

[illegible]RNA[illegible]epigenetic[illegible]

[illegible]transferRNA[illegible]RNA[illegible]

[illegible]

[illegible] [illegible]transferRNA[illegible]BMI[illegible] 2 [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]5[illegible]31[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible]

[illegible]1[illegible]

[illegible]4[illegible]20240531

[illegible] Nature Metabolism[illegible]

[illegible]

[illegible]

Quantitative analysis of metabolic fluxes in brown fat and skeletal muscle during thermogenesis

https://www.nature.com/articles/s42255-023-00825-8

[illegible]

[illegible]85[illegible]

[illegible]

褐色脂肪細胞の熱産生は、加齢に伴って機能が低下する：**Nature Communications**誌

褐色脂肪細胞の熱産生が加齢に伴って低下することと、その原因が、加齢に伴い増加する老化免疫細胞によるもので亜あることを明らかにした論文。

タイトルは

Senescent immune cells accumulation promotes brown adipose tissue dysfunction during aging

https://www.nature.com/articles/s41467-023-38842-6

論文では、S100A8というタンパクを発現しているT細胞や好中球がいわゆる「老化免疫細胞」と位置付けられており、これらの細胞が分泌するS100A8が交感神経ニューロンおよび褐色脂肪細胞と結合して、交感神経支配を阻害することで熱産生機能を低下させるようです。

また、高齢マウスへS100A8の阻害剤を投与することで、褐色脂肪組織内のS100A8陽性細胞の数が減ることも確認しています。

褐色脂肪細胞の機能も腸内細菌に制御されている：**Cell Reports Medicine**誌

無菌マウスに肥満or痩せの人の糞便を移植して高脂肪食を食べさせると、褐色脂肪細胞の熱産生機能が大きく異なっていることが明らかになり、腸内細菌が褐色脂肪細胞の機能を制御していることを明らかにした論文。

タイトルは

Gut microbiome modified by bariatric surgery improves insulin sensitivity and correlates with increased brown fat activity and energy expenditure

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379123001659

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]Cell[illegible]

[illegible]

[illegible]

BCAA-nitrogen flux in brown fat controls metabolic health independent of thermogenesis

https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)00346-5

[illegible]

[illegible]BCAA[illegible]BCAA[illegible]KO[illegible]BCAA[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]5[illegible]29[illegible]3[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible]

[illegible]1[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible] Nature Communications

[illegible]

[illegible]

Antioxidant hepatic lipid metabolism can be promoted by orally administered inorganic nanoparticles

https://www.nature.com/articles/s41467-023-39423-3

[illegible]

[illegible]

活性酸素除去能力を人工的に付与したビフィズス菌【Nature Nanotechnology

活性酸素除去能を持つ酵素を人工的にくっつけたビフィズス菌（Bifidobacterium longum）をつくり、プロバイオテクスとして利用したところ、体内の活性酸素除去能が高まり、元のB.longumより強い抗炎症効果を発揮したという論文です

タイトルは

Artificial-enzymes-armed *Bifidobacterium longum* probiotics for alleviating intestinal inflammation and microbiota dysbiosis

https://www.nature.com/articles/s41565-023-01346-x

このビフィズス菌が一定期間腸内に滞在することで継続して活性酸素除去作用を発揮することで、炎症性腸疾患の症状の緩和や破壊されてしまった腸バリアの修復などに有効であることを動物試験で確認しています。

アルコールを解毒して体内濃度を下げる経口製剤【Nature Nanotechnology

体内のアルコールを解毒してアセトアルデヒドの発生を抑え、血中アルコール濃度の低下やアセトアルデヒドに起因する体調不良を防ぐことができる経口摂取素材を開発したという論文。

タイトルは

Single-site iron-anchored amyloid hydrogels as catalytic platforms for alcohol detoxification

https://www.nature.com/articles/s41565-024-01657-7

素材は西洋わさび由来のペルオキシダーゼを内包したアミロイドヒドロゲルが、この中で牛乳に含まれるβ-ラクトグロブリンというタンパクを使用して鉄を安定して配位させているのがポイントとのこと。

この素材は経口摂取後に腸管で長時間滞留し、アルコールから酢酸への分解を触媒してアルコールとアセトアルデヒドの濃度を低下させることができ、血中アルコール濃度の低下に有効であることを確認しています。

アセトアルデヒドではなく酢酸まで一気に反応を進めて無毒化してしまう発想と、それを実現する技術には驚きました。お酒に弱い人や二

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[[illegible]]()

[[illegible]]()

2024[illegible]5[illegible]27[illegible]GDF15[illegible]5[illegible]

Growth Differentiation Factor-15[illegible]GDF15[illegible]

[illegible]GDF15[illegible]

[illegible]GDF15[illegible]GDF15[illegible]

[illegible]

[illegible]GDF15[illegible]5[illegible]

[illegible]1[illegible]

GDF15の影響範囲が大きすぎて驚く論文5報: 20240527

GDF15がやせ薬となる可能性を発見Nature

こちらが2023年にNatureに投稿されてかなり評判を呼んだ論文。

GDF15を投与すると、摂餌量やカロリー摂取量に関係なく肥満・インスリン抵抗性・NASHが改善されること、食欲が抑制されて肥満も予防されるだけでなく、カロリーたという論文。

タイトルは、

GDF15 promotes weight loss by enhancing energy expenditure in muscle

https://www.nature.com/articles/s41586-023-06249-4

メカニズムとしては、

①GDF15がGFRAL（glial-cell-derived neurotrophic factor family receptor α-like）という受容体に作用して食欲を調節すること、

②GDF15がカロリー制限下においても骨格筋におけるエネルギー消費を下げずに保つこと、

③GFRAL-β アドレナリン作動性シグナル伝達軸を介してエネルギー消費を増加させること、

が挙げられています。

GDF15の代謝改善作用は、レプチンと連動しているCell Metabolism

一つ上の論文で述べたGDF15による体重減少効果に関して、「GDF15を食欲調節ホルモンのレプチンと併用すると効果が高まるよ」というメカニズムを明らかにした、動物試験の論文。

タイトルは

GDF15 enhances body weight and adiposity reduction in obese mice by leveraging the leptin pathway

https://www.cell.com/cell-metabolism/abstract/S1550-4131(23)00219-X

高脂肪食摂取マウスへGDF15とレプチンを併用して投与すると、GDF15投与だけ、もしくはレプチンだけ投与した場合と比較し、体重減少効果が増強されたとのこと。

レプチンシグナル経路がGDF15の作用増強に関わり、これに伴い食欲調節と摂食量減少につながると書かれています。

GDF15による体重減少の有無で、インスリン感受性が変わる。Cell Metabolism

GDF15で痩せる人と痩せない人の間で、インスリンに対する応答性が全く異なっていることを明らかにした論文。

タイトルは

GDF15 increases insulin action in the liver and adipose tissue via a β-adrenergic receptor-mediated mechanism

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550413123002267

この論文での主張は、「GDF15で体重減少するとインスリン抵抗性が増加してしまうけど、体重が減らない場合はインスリン感受性が改善するよ」という趣旨と思われます。

メカニズムの一つとして、後脳に発現しているGDF15 受容体のGFRAL（glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family receptor alpha-like ）と、肝臓と脂肪組織に発現しているβアドレナリン受容体を介したシグナルが関与することを明らかにしています。

ガン腫瘍が分泌するGDF15は、抗PD-1療法の有効性を下げる Nature Communications

腫瘍が分泌するGDF15はT細胞の腫瘍への遊走を阻害し、チェックポイント遮断療法の有効性を下げてしまうことを、動物試験で確認した論文。

タイトルは

Tumor-derived GDF-15 blocks LFA-1 dependent T cell recruitment and suppresses responses to anti-PD-1 treatment

https://www.nature.com/articles/s41467-023-39817-3

GDF15の中和抗体を投与することでT細胞のリクルートや抗PD-1療法の有効性が大きく改善したそうです。

GDF15はガンに関連する食欲不振などにも関連しているらしく、ガン発症後のGDF15の制御がその予後に大きく関わる可能性を示唆しています。

GDF15はつわりの原因Nature

著者個人的に、2023年で最も衝撃を受けた論文。

妊娠中のつわりに、胎児が作り分泌するGDF15が関連しており、そのメカニズムを明らかにしたという衝撃の論文。

タイトルは

GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy

https://www.nature.com/articles/s41586-023-06921-9

先行研究にて妊娠期のつわりとGDF15の関連は示唆されていたものの、その詳細は分かっていなかったとのこと。

今回の研究では、母親と胎児ではGDF15に対する応答性が異なる可能性があり、非妊娠時のGDF15体内濃度が低い母親がGDF15分泌能力が高い胎児を妊娠すると、高濃度のGDF15の曝露を受けてつわり症状が生じるリスクが高まる、と報告しているようです。

ヒト観察研究でも、母親血中のGDF15の濃度とつわり症状と関連していたそうです。

ほとんど原因が分かっていなかったつわりに対して、医療から対応できる可能性を見出したすごい研究だと思います。

終わりに

私自身、GDF15というホルモンについて昨年まで全く知りませんでしたが、上記の論文に目を通した中でその影響範囲の広さを感じさせられました。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]