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

この論文のイントロによると、食生活とガン発症の関連を調べている研究は実はあまり多くなく、健康な食生活として知られている地中海食であってもエビデンスがほとんどなかったそうです。

[illegible]

[illegible]UK[illegible]

[illegible]⇒[illegible]

[illegible]3[illegible]10[illegible]3[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible] International Journal of Obesity[illegible]

[illegible]

[illegible]

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

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

[illegible]

[illegible]≒[illegible]

[illegible]

40[illegible]1600[illegible]≒[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]7[illegible]17[illegible]3[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]

[illegible]

[illegible]

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

腸内細菌が概日リズムを刻み、トリプトファン代謝も連動する　Cell Reports誌

まず1つ目は、腸内細菌叢のトリプトファン代謝が概日リズムを刻んでいることを示した動物試験の論文。

タイトルは

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

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

□□

この論文の研究課題は、急性の強いストレスをヒトやマウスが受けた際に、脳腸相関の観点から、腸や腸内細菌にも悪影響が及ぶのではないか？というところに設定されています。

イントロを読むと、先行研究において概日リズムを刻む腸内細菌の存在が示唆されていたこと、腸内細菌由来のトリプトファン代謝物が宿主のストレス応答と関連していること、という2点に着目し、

急性ストレスをマウスに与えることで腸内細菌の概日リズムが乱れ、トリプトファン代謝の変動を介して宿主のストレス応答に影響しているのではないか？と仮説を立てて調べています。

□

実際に調べた結果、この仮説が成り立つことを示しており、

・通常マウスに急性ストレスを与えることで、腸管内の微生物によるトリプトファン代謝が変動すること。

・ストレスにより変動した腸内細菌の多くが、トリプトファン代謝遺伝子を持っていること。

・腸内細菌由来トリプトファン代謝物の供給リズムが変わり、宿主側のトリプトファン代謝物濃度や腸管バリア破綻も関わること。

などが報告されています。

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]

D Cell Reports

D D

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

D

D

D Vdr

Vdr D

Vdr β

[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]

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

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。

そしてその理由として、食品の消化で生じたアミノ酸類がL細胞からのPYY分泌にかかわっていることを明らかにしています。

適切なファスティングは高齢者認知機能維持に貢献？　Cell Metabolism誌

「5:2間欠絶食」という、1 週間のうち2 日連続で摂取カロリーを適切に制限する食事療法が、高齢者の体組成や認知機能に影響す

るかを調べた介入試験。

タイトルは、

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

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

この研究で実施している「5:2間欠絶食」とは、1週間のうちの連続2日間について摂取カロリーを480kcalにとどめる方法で、インスリン抵抗性や脂質代謝の改善に有効であることが知られています。

この論文によると、この間欠絶食は認知機能について有効である可能性が示唆されているものの、ほかの食事療法（健康的な食事を支持する介入など）と比較あるいは組み合わせた際の有効性、および脳への影響についてはまだ不明で、この点を調べることに意義があると述べています。

そしてこの論文のヒト介入試験では、、インスリン抵抗性があるものの認知機能に問題がない高齢者を対象に2群を設定し、「①健康な食事療法のみ」と「②健康な食事療法+5:2間欠絶食」に割り付け、認知機能への有効性や脳MRIの画像解析などをしています。

結果として、「②健康な食事療法+5:2間欠絶食」の方が、体重減少率が良く、認知機能の中でも実行機能と記憶力の改善がみられたと報告されています。

ファスティングの有効活用が、糖尿病者の血糖コントロールに貢献　JAMA Network Open誌

II型糖尿病の成人に「5:2間欠絶食」という週2　日連続で摂取カロリーを適切に制限する食事療法をすると、血糖を適切にコントロールできることを確認した介入試験。

タイトルは

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]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]26[illegible]GPCR[illegible]3[illegible]

[illegible]GPCR[illegible]GPCR[illegible]

[illegible]GPR41[illegible]GPR43[illegible]GPR40[illegible]GPR120[illegible]

[illegible]

[illegible]2023[illegible]2024[illegible]GPCR[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]**GPCR**[illegible]**3**[illegible]

[illegible]

[illegible]1[illegible]

[illegible]GPCR[illegible]3[illegible]

[illegible] Nature[illegible]

[illegible]

[illegible]

Bitter taste receptor activation by cholesterol and an intracellular tastant

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

[illegible]

[illegible]LDL[illegible]HDL[illegible]

[illegible]TAS2R14[illegible]

[illegible]…

[illegible]

TAS2R14[illegible]100[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]TAS2R14[illegible]

[illegible]TAS2R14[illegible]2[illegible]

[illegible]GPCR[illegible] Science[illegible]

[illegible]GPR120[illegible]

[illegible]

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

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

[illegible]

[illegible]GPR120[illegible]

[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]

タイトルは

Orphan receptor GPR158 serves as a metabotropic glycine receptor: mGlyR

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

この研究では、そもそもGPR158がニューロンの興奮やシグナル伝達において重要な受容体であり神経系疾患の治療の標的となるはずであったものの、その内因性リガンドが全く報告されておらず、それを見つけることがモチベーションだったようです。

そして実際にGPR158の立体構造解析を行って「アミノ酸が候補っぽい」という仮説を導き、アミノ酸を対象にスクリーニングを行ったところグリシンにのみ強い活性がみられたことを確認したようです。

グリシンの受容体については、これまでイオンチャネルしか報告がなく、GPCRへの作用やそれを介した生理的役割については全く報告がなかったようです（ちなみに、タウリンもGPCRの報告がないらしい）。

終わりに

今回紹介した3報はいずれも低分子化合物とGPCRの新たな関連を明らかにした論文でした。

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[illegible]6[illegible]24[illegible]4[illegible]

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

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]24[illegible]4[illegible]

[illegible] Nature Aging [illegible]

[illegible]PCAge[illegible]

[illegible]

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]D1[illegible]

[illegible]D1[illegible]

[illegible]

[illegible] Cell[illegible]

[illegible]DC[illegible]

タイトルは、

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

□

この研究で最初に、腫瘍に対するPD-1やCTLA-4の免疫療法を適用した際に、若齢マウスと比較して老齢マウスでは腫瘍の改善がなかなかできないことを示しており、老化によりガン免疫のどこかで機能不全が起きていることを仮説を立ててます。

研究グループはその理由の一つとして樹状細胞の活性に着目し、実際樹状細胞の活性化が若齢マウスより高齢マウスで大きく減退していることを確認しています。

そして仮説通り、高齢マウスの樹状細胞を活性化（本文では過剰発現みたいなニュアンス）させることで、抗腫瘍免疫が獲得できることを示しています。

ただ、若齢マウスと高齢マウスでは腫瘍免疫惹起のメカニズムが異なるようで、若齢マウスではCD8+T細胞が、高齢マウスではCD4+T細胞が、それぞれ直接腫瘍に作用しているようです。

栄養不良児への栄養介入で、腸内細菌叢が劇的に変化　**Nature Communications**誌

6-14歳の子供に6ヶ月間栄養強化米を摂取させて栄養改善を目指す、カンボジアでの取り組みに関する研究

タイトルは

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

□

発展途上国では約半数近くの子供が栄養不良で発育していることも少なくなく、国によってはその改善に向けた取り組みを行っています。

カンボジアでは、「カンボジアの学童のための栄養強化米」（FORISCA）というプロジェクトが行われており、このプロジェクトにより約9500人の子供が栄養強化米の介入を受け、栄養不良や発育不良の改善に貢献していることが論文の冒頭で述べられています。

[illegible]

[illegible]

[illegible]A[illegible]

[illegible]

[illegible]A[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[[illegible]]

[[illegible]]

2024[illegible]6[illegible]21[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

[illegible]

[illegible]NAFLD[illegible]MASLD[illegible]

[illegible]

[illegible]MASLD[illegible]

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。

酸化の原因はもちろん酸素ですが、この酸化を加速させる触媒の一つが「光」です。

そのため、「光」を物理的にブロックすることが重要です。スーパーで一部の油が遮光ボトルに入っているのはそのような理由です。

光によって進む酸化「光酸化」は、光と酸素がある限り進んでしまうため、品質管理もかねて常に確認しておくことが理想的です。しかし、リアルタイムで光酸化の進行を確認できる確立した方法がこれまでなかったようです。

そこでこの研究では、「示差光熱量測定法（DPC）」を活用して、油脂の光酸化を非破壊・リアルタイムで確認する方法を開発しています。

DPCを用いて酸化に伴い発生する僅かな熱の動きを感知することで、酸化の進行をモニターしているようです。

精度の確認も行っており、従来のLC-DAD法（こちらは破壊分析）と比べても遜色ない結果が得られているようです。

終わりに

今回は、睡眠不足が記憶の定着に悪影響を与えるメカニズムを調べた研究、ガン転移と概日リズムの関連を調べた論文、植物油の光酸化をリアルタイムで測定する論文、などを紹介しました。

特に睡眠不足と記憶の定着については、大人だけでなく普段勉強を生業としている子供たちにとっても重要な情報です。みなさん、ちゃんと睡眠はとりましょう!

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年6月19日：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。

[illegible]3[illegible]

[illegible] Cell Metabolism[illegible]

[illegible]*Klebsiella aerogenes*[illegible] [illegible]

[illegible]

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

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

[illegible]

[illegible] [illegible]

[illegible] Cell Host & Microbe[illegible]

[illegible]*Mycobacterium neoaurum*[illegible]

[illegible]

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

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

[illegible]

[illegible]

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。

今回の研究では、キシリトールの摂取量が将来の心疾患リスクの上昇と関連することが報告され、Twitter界隈でも話題になっていました。

この研究では、以下のようにコホート研究・動物試験・ヒト介入試験で何度も確認を行っています。

・前向き探索コホートで、心疾患リスクと関連するノンターゲットメタボロミクスを行ったところ、キシリトールが候補として出てきた。

・検証コホートでは、血中キシリトール濃度を測定して情報を追加しつつ、このコホートでも同様の関連がみられた。

・動物試験でキシリトールを摂取させると、血栓形成を促すバイオマーカーの上昇が確認された。

[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]

[illegible]mGluR2[illegible]

[illegible]

[illegible]mGluR2[illegible]KO[illegible]

[illegible]

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。

□

私はチーズの製造などには関わっていませんが、食品加工における化学的な知識やその応用が、普段口にするチーズの物性・味・栄養などに大きく貢献していることを再認識させられました。

[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]

[illegible]

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

論文のイントロによると、皮膚の修復と再生において脂肪組織が重要であることは研究されてきたようです。

しかし、これまでは真皮白色脂肪組織（dermal white adipose tissue）の報告はあるものの、皮下白色脂肪組織（sWAT）の関与については全く分かっていなかったとのこと。

研究者たちは、sWATがその後ベージュ化や褐色化して様々なアディポカインなどを分泌する機能があり、これが皮膚に何らかの影響を与えているのでは？と仮説を立てていたようです。

研究では、実際にsWAT由来の成熟脂肪細胞が皮膚の修復・再生に働くことを示しています。

具体的には、以下の機序が起きているようです。

・皮膚創傷部にsWATが入りこみ、そこで褐色化する。

・褐色化した脂肪細胞が、ニューレグリン4（NRG4）という神経栄養因子を発現する。

・NRG4が、マクロファージの極性化や筋線維芽細胞の機能を制御し、皮膚修復を促している。

食品中マイクロプラスチックの吸収は、加工・調理法の影響を受ける：**Food Chemistry**誌

食品に微量に含まれるマイクロプラスチックには多様な添加物が含まれており、一緒に摂る成分や調理法がこれら添加物の腸からの吸収率に影響する可能性を示した論文。

タイトルは

Processes influencing the toxicity of microplastics ingested through the diet

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

食品に微量ながらマイクロプラスチックが含まれているのは耳にしたことがある方もいると思います。実際論文のイントロでは、様々な食品中の含量が記載されており、ちょっとびっくりします。

一般的に、多くの食品はその調理の際に加熱工程が含まれていますが、この論文ではその加熱工程が、摂取後腸内でマイクロプラスチックに包含されている環境物質や添加物の放出につながっているのでは？と考えたようです。

論文での報告を見ると、

・実際にマイクロプラスチックの中には微量ながら多様な添加物や環境物質が含まれている。

・添加物の一部（フタル酸エステル、ベンゾフェノン、N-ブチルベンゼンスルホンアミド（NBBS）、ビスフェノールA）は、加熱調理に伴って液体中に放出される。

[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]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]6[illegible]12[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]2024[illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]4[illegible]

[illegible]**Molecular Transducers of Physical Activity Consortium (MoTrPAC)**[illegible]2024[illegible]4[illegible]Nature[illegible]3[illegible]

※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誌

習慣的に運動させたラットの各組織における疾患関連遺伝子発現への影響を調べた論文。

タイトルは

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]

[illegible]

[illegible]

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

JAMA Network Open

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

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

2.5 25

23%

14.8% 13.0% BMI 10.2% 7.4%

2

2

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

通常抗生物質は、特定の病原細菌などにターゲットを絞ることは難しく、ある程度広範なスペクトルの細菌に作用してしまい、腸内細菌叢などを大きく乱してしまうことが課題でした。

しかしこの論文では、その弱点を克服した抗生物質「Lolamicin」を開発したとのこと。

具体的には、他の常在微生物と配列相動性が低い病原性グラム陰性細菌のリポタンパク輸送系をターゲットとすることで、この特異性を確立したようです。

実験では、多数の多剤耐性菌、急性肺炎や敗血症のマウスモデル、Clostridium difficile感染に対しても有効性を示したと書かれています。

腸内でサルモネラ菌が増殖するメカニズムの一部を解明Cell Host & Microbe誌

サルモネラ（*Salmonella* Typhimurium）が腸炎が起きた腸内で増殖する機構を明らかにした論文。

タイトルは

***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

一般的に、腸炎を発症すると様々な病原微生物が増殖しやすい環境が腸管内でできあがるそうですが、そのメカニズムはよく分かっていなかったそうです。

この論文ではサルモネラ菌（*Salmonella* Typhimurium）に注目し、上記のメカニズムに迫っています。

まず、腸炎を発症すると腸内で活性酸素種（ROS）が増加し、ROSが腸内細菌を破壊すると大量のアスパラギン酸が腸内に放出されるそうです。

そしてサルモネラは、このアスパラギン酸を基質として取り込み、独自の代謝経路「硝酸塩依存性嫌気代謝経路」の基質として利用することで自身の増殖に使っているそうです。

安定同位体を使い、感染症罹患時の免疫細胞の代謝フローを捉えるScience Advances誌

感染症罹患時に免疫細胞ではどのような代謝が亢進しているかを調べた論文

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

この論文ではまず、マウスをリステリアに感染させ、その後安定同位体13Cを含むグルコースorグルタミンor酢酸を投与し、発症部位に集結するCD8 effector T細胞の代謝動態を調べています。

その結果、感染時にCD8 effector T細胞はTCA回路を活発にしますが、感染初期はグルタミンを、感染後期は酢酸を主な基質に切り替えていることが明らかになったそうです。

ちなみに、肺腫瘍にいるCD8Tはグルタミンをあまり使わないらしく、同じ細胞でも疾患ごとに代謝の流れが違うようです。

食事介入に個別指導プログラムを追加すると、有効性は高まるか？　AJCN誌

地中海食の介入に個別化栄養を取り入れたら有効性が変わるかを調べたユニークなヒト試験。

タイトルは

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

地中海食はその有効性がかなり明らかになってきており、実際に地中海食を推奨・介入したヒト試験では健康指標が改善したという報告もよく目にします。

そしてこの介入試験がユニークなのは、通常の地中海食介入に個別指導プログラムを導入し、その有効性が高まるかを調べている点です。

具体的には、被験者に事前にマルチオミクスを行い、結果をもとに個別に食品リスト（ECサイトで購入できる）や行動プログラムを提案

しているようです。

試験結果としては、通常食（コントロール食）と比べて地中海食での健康指標の改善は見られたものの、個別指導による相乗効果は見られなかったようです。

とはいえ、個別化指導・個別化栄養の有効性を調べたりその実装方法を考えるうえで、この論文は参考になるなと思いました。

終わりに

今回は、病原細菌に特異的に作用する抗生物質、サルモネラの腸内での増殖メカニズム、感染症罹患時の免疫細胞の代謝を追跡した研究、個別化栄養により地中海食の有効性向上を目指した研究、を紹介しました。

特に、病原細菌特異的に作用する抗生物質は、今後の様々な治療に応用されていくことを期待したいです！

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年6月5日：腸内細菌が性ホルモンを作っている！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。

タイトルにある「腸内細菌が性ホルモンを作っている」という衝撃的な論文に加えて、食品・栄養学に関する論文も2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

□

通常、欠食がある人は摂取カロリーが低くなる傾向があると考えられ、カロリー基準で考えれば太りやすいというイメージはわかないかもしれません。

しかし、このコホート研究では、朝食もしくは夕食の欠食が頻繁にある人は、追跡4年間において体重やウエストの増加が早かったそうです。そしてこの結果は、食事の質やエネルギー摂取量で調整しても変わらなかったとのこと。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

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

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible]

[illegible]2[illegible]

※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。

・一方オスの仔では父親のタンパク質が少なく炭水化物が多いと、雄の仔の不安様行動が増加する。

父親の食生活が仔に影響することが実験的にも確認できたことは驚きですし、その影響がこの性別で異なる可能性が示唆されたのも興味深いです。

[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] 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]

[illegible]Nature Communications[illegible]

[illegible]

[illegible]

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

論文では、肥満手術を受けた患者が、手術前後で腸内細菌叢が大きく変化していることに着目し、前後それぞれの便をマウスに移植した際に代謝状態がどのように変化するかを調べています。

その中で、褐色脂肪細胞の熱産生機能が大きく異なる（手術後に痩せたときの便の方が、熱産生能力が高い）ことを明らかにし、特に腸内細菌由来トリプトファン関連代謝物（セロトニン、インドール類など）の関与を示唆しています。

[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]

[illegible]Nature Nanotechnology

[illegible]Bifidobacterium longum[illegible]B.longum[illegible]

[illegible]

Artificial-enzymes-armed *Bifidobacterium longum* probiotics for

alleviating intestinal inflammation and microbiota dysbiosis

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

[illegible]

[illegible]

[illegible]Nature Nanotechnology

[illegible]

[illegible]

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

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

[illegible]

[illegible]β-[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

[□□□□□□]

[□□□□□□□]

2024□5□27□□□□□□□□GDF15□□□□□□□□□□□□□□□5□

Growth Differentiation Factor-15□□□□GDF15□

□□GDF15□□□

□□GDF15□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□GDF15□□

□

□□□□GDF15□□□□□□□□□□□□□□□□□□□5□□□□□□□□

□□□□□□□□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

GDF15□□□□□□□□□□□□□□□□□□□5□□20240527

GDF15□□□□□□□□□□□□□□□□□□□Nature

□□□□2023□□Nature□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

GDF15□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□NASH□□

□□□□□□

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。

特に、つわりへアプローチするヒントが得らえたことは、今後の多くの女性を助ける研究につながるのではないかと期待しています。

次の情報が出てくることを楽しみに待ちたいです。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024[illegible]5[illegible]24[illegible] [illegible]4[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]1[illegible]

[illegible]4[illegible]

[illegible]1[illegible]

[illegible]

[illegible]Cell Reports

[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]

腸内細菌が宿主の概日リズムに影響しているとは、恐ろしい。

乳児の腸内細菌叢にも概日リズムがある Cell Host & Microbe

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

乳児の腸内細菌叢は1年の間に劇的に変化しますが、その時期ごとに概日リズムの刻み方が異なるとのこと。

今回の研究では、乳児で特に多いビフィズス菌種に特徴的なリズムがあり、プレバイオテクスとしてガラクトオリゴ糖を乳児が摂取した際にリズムに影響が出たと報告しています。

妊娠期の概日リズムの乱れが、新生児の疾患リスクと関連? Nature Metabolism

妊娠期の概日リズムの乱れが、仔の新生児疾患（壊死性腸炎や敗血症）の重症化リスクを高めてしまうことを、動物試験で示した論文。

タイトルは

Maternal circadian rhythm disruption affects neonatal inflammation via metabolic reprograming of myeloid cells

https://www.nature.com/articles/s42255-024-01021-y

メカニズムとして、概日リズムの乱れにより新生児骨髄由来抑制性細胞（MDSCs）が機能障害を起こし、胎児の炎症惹起に繋がってしまうことを示しています。

動物試験の結果ではありますが、妊娠期の概日リズムの世代を超えた関連については、とても衝撃的でした。

ガン免疫の有効性を、概日リズムが制御する? Cell

腫瘍に浸潤するT細胞の量や機能には概日リズムがあり、免疫療法の有効性にも時間依存性があることを明らかにした論文。

タイトルは

Circadian tumor infiltration and function of CD8⁺ T cells dictate immunotherapy efficacy

https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(24)00410-0

腫瘍に存在するT細胞や白血球の量が見事に概日リズムを刻んでいること、この傾向は時計遺伝子Bmal1のノックアウトでキャンセルされること、PD-1療法やCAR-T両方の有効性に時間依存性があること、など、すべてが衝撃的です。

これが本当なのであれば、ガン免疫に限らずあらゆる免疫療法において「時間」という判断軸が必須になってくる可能性があります。

終わりに

今回紹介した4報を読むと、概日リズムが本当にあらゆる体内の状況を制御していることがうかがい知れます。

いかに私たちが時間にとらわれているかを、別の角度から見せつけられている気がします。

何か健康に対してアプローチする際に、今後は「時間」という評価軸が必須となる時代が来るかもしれません。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年5月22日: 超加工食品ってどうなの? を調べた直近

のヒト研究論文3報

超加工食品。

文字通り加工度の高い食品群を指す名称で、例えばソーセージ、菓子パン、清涼飲料水、などが挙げられます

（以下より引用）。

https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400209526.pdf

「超加工食品って身体に悪いらしい」みたいな話を耳にしたこともあると思いますが、実際栄養研究は非常に多くやられており、ここ1年でも面白いもしくは強力なエビデンスが続々と出てきています。

今回は、「超加工食品ってどんな影響があるの？」について調べた、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。

超加工食品ってどうなの？を調べた直近のヒト研究論文3報

超加工食品を食べると体内代謝物も変化する**Journal of Nutrition**

超加工食品が多い食事（糖分、塩分、脂肪が多い食品が中心）を2週間食べたときに、血液や尿の代謝物がどのように変化したかを調べたヒト介入試験の論文。

タイトルは、

Metabolomic Profiling of an Ultraprocessed Dietary Pattern in a Domiciled Randomized Controlled Crossover Feeding Trial

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022316623724085?via%3Dihub

対照食には「加工度の低い食品を中心とする食事」を設定し、クロスオーバーデザインの試験（＝同じ被験者が別のタイミングで両方の食事を摂取する）で調べています。介入期間は2週間。

結果として、血液（993代謝物のうち257種）・尿（1279種のうち606種）ともにかなりの数の代謝物に変動がみられ、その中

には人工甘味料のアセスルファムも含まれていたそうです。

超加工食品の摂取は、短期的にも体内の状態に影響しているのかもしれません。

超加工食品の摂取量と死亡率の関連BMJ

超加工食品の摂取量の増加と死亡率が関連するかを調べた、約30年数万人追跡の米国コホート研究。

タイトルは

Association of ultra-processed food consumption with all cause and cause specific mortality: population based cohort study

https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-078476

摂取量増加により、全死亡率及び各種疾患死亡率（ガンと心血管疾患以外）が、わずかではあるが高くなるという結果が得られたとのこと。

食品の種類別にみると、特に肉・鶏肉・魚介類をベースにしたインスタント製品は死亡率と特に強い関連を示したとのこと。

コホート参加者が女性看護師と男性医療従事者ということ一般的な人たちより知識がありそうですが、それでもこのくらいの関連が出てくるのは興味深いです。

超加工食品の健康への影響を評価した超巨大メタアナリシスBMJ

超加工食品の摂取量と、多種多様の健康アウトカムとの関連を評価した、超巨大なメタアナリシスの論文。

タイトルは

Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses

https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-077310.long

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。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]BMJ[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2024[illegible]5[illegible]20[illegible]3[illegible]

[illegible]

[illegible]Latcobacillus reuteri[illegible]

[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible]1[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible]Microbiome[illegible]

[illegible]-3-[illegible]

[illegible]

Microbiota-derived indoles alleviate intestinal inflammation and modulate microbiome by microbial cross-feeding

https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-024-01750-y

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]Nature Microbiology[illegible]

[illegible]-3-[illegible]

[illegible]

Microbiota-derived tryptophan catabolites mediate the chemopreventive effects of statins on colorectal cancer

https://www.nature.com/articles/s41564-023-01363-5

[illegible]-3-[illegible]RORγt[illegible]T[illegible]IL-17[illegible]

[illegible]Cell[illegible]

[illegible]

タイトルは

Dietary tryptophan metabolite released by intratumoral *Lactobacillus reuteri* facilitates immune checkpoint inhibitor treatment

https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(23)00271-4

メラノーマに定着したロイテリ菌がトリプトファンからインドール-3-アルデヒドを産生し、AhRを介してIFNγ産生CD8陽性T細胞を活性化させ、抗腫瘍効果を高めるそうです。

終わりに

ロイテリ菌による健康機能はこれまでにたくさん報告されていますが、そのメカニズムの一つとしてトリプトファン代謝・インドール系代謝物の関与はとても大きいようです。

上記以外の有効性検証研究もよく目にするので、ロイテリ菌-トリプトファン代謝の組み合わせは今後も注目です。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024年5月17日: NASHに対する食事介入による改善を目指した論文3報

NASH（非アルコール性脂肪肝炎）は、脂肪肝になった人の一部が発症する疾患で、一般的な生活習慣病に加えて肝硬変や肝がんのリスクも増加する可能性が指摘されています。

今回は、NASHに対して食事介入による改善の可能性を調べた論文を紹介します。

※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。ほかにも似た論文はたくさん出ていますが、ご容赦ください。

NASHに対する食事介入による改善を目指した論文3報

イヌリンを腸内細菌が代謝してNASH改善？　Nature Microbiology

水溶性食物繊維イヌリンが腸内細菌叢を変化させ、機能性脂肪酸（ペンタデカン酸）を増加させることでNASHが改善されることを示した、動物試験の論文。

タイトルは、

***Parabacteroides distasonis* uses dietary inulin to suppress NASH via its metabolite pentadecanoic acid**

https://www.nature.com/articles/s41564-023-01418-7

イヌリンを資化できる細菌*Parabacteroides distasonis*がいることが重要であること、ペンタデカン酸は炭素数が奇数の脂肪酸で、奇数の脂肪酸は体内では腸内細菌による合成がメインであることも示唆されています。

トリペプチドがNASH治療に使える？Cell Metabolism

トリペプチド（Gly-Gly-Leu）が、NASHの治療に有効であることをマウスとサルで明らかにした論文。

タイトルは

DT-109 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis in nonhuman primates

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413123000918

このグループは以前、NASHではグリシン代謝に異常が起きることを発見し、このトリペプチドを治療薬の候補としたそうです。

先行文献を見ると、NASHではグリシン生合成遺伝子の発現が低下すること、トリペプチドではなくグリシンを投与した場合でも一定のNASH改善効果は得られることが述べられています。

https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaz2841

間欠絶食を正しく行うと、**NASH**が改善する? **Cell Metabolism**

NASHの予防・改善を目的とした、間欠絶食の有効性とそのメカニズムを調べた動物試験の論文。

タイトルは

A 5:2 intermittent fasting regimen ameliorates NASH and fibrosis and blunts HCC development via hepatic PPARα and PCK1

https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(24)00135-9

絶食のやり方が重要で、ここでは「週に連続しない2日間、食品やカロリーの高い液体の摂取を控える」という方法が適切だとしています。

「絶食を挟むことによるカロリー制限が理由なんじゃ? 」と思う方も多いと思いますが、そうではないということもはっきりと示されています。

終わりに

NASHについては、2024年にアメリカで「Rezdiffra」（一般名・resmetirom）という医薬品が承認されましたが、現在も様々な治療法の開発が進められています。

治療薬としてのアプローチに加えて、栄養成分を活かしたアプローチや、工夫した食事介入による改善などもあらゆるチームが検討しているようです。

今回紹介した内容はほんの一部だと思うので、その点もご承知おき願いたいです。

トップへ戻る

論文紹介へ戻る

2024[illegible]5[illegible]15[illegible]3[illegible]

[illegible]…

[illegible]

[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible]1[illegible]*[illegible]

[illegible]3[illegible]

[illegible]JAMA

[illegible]2[illegible]5000[illegible]

[illegible]

Evaluation of Large-Scale Proteomics for Prediction of Cardiovascular Events

https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2808522

[illegible]

[illegible]

[illegible]GWAS[illegible]Nature

33[illegible]13[illegible]

[illegible]

Genome-wide characterization of circulating metabolic biomarkers

https://www.nature.com/articles/s41586-024-07148-y

400以上の遺伝子座の関与を含む、8000以上の遺伝子-代謝物の関連を見出したとのことで、その中でもTRIM5という遺伝子による脂質代謝への関与や心疾患リスク低下との関連を報告しています。

RNAseqからマルチオミクスデータを予測するNature

「遺伝子情報があれば、オミクスデータって予測できるんじゃない？」を実現してしまった論文。

タイトルは

An atlas of genetic scores to predict multi-omic traits

https://www.nature.com/articles/s41586-023-05844-9

全血RNAseqデータをもとにプロテオミクスとメタボロミクスの結果を予測できる機械学習モデルを作り、「遺伝スコア」という形で利用できるように開発されています。

実際に、人種間による遺伝的背景の違いを比較する、疾患との関連やメカニズムの推定（論文ではJAK-STAT　シグナル伝達や冠動脈アテローム性動脈硬化を対象としている）も行っています。

終わりに

オミクス技術は近年普通にどこでも使われるようになっているだけでなく、さまざまな解析技術と組み合わされてとんでもないスピードで進化しています。

今回の論文は、オミクスを使って何かを予測するタイプの研究を3報紹介しましたが、似たような論文は毎日のように出版されています。

私自身もオミクスを普段使っていますので、何とかついていかなくてはと必死です…

トップへ戻る

論文紹介へ戻る