

一般演題2

17,814人の日本人被験者から得られた男女別、エンテロタイプ別腸内細菌叢と各種疾病との関連性

本川 正三¹⁾, 伴野 太平²⁾, 中村 彩愛¹⁾, 増山 博昭¹⁾, 辨野 義己²⁾

1) シンバイオシス・ソリューションズ株式会社

2) 一般財団法人辨野腸内フローラ研究所

和文要旨

本研究は、17,814人の日本人被験者の腸内細菌叢データを用いて、男女別、エンテロタイプ別に、個々の腸内細菌と疾病の関連性、ならびに腸内細菌叢と疾病の関連性を分析するとともに、食習慣と疾病の関連性を分析した。個々の腸内細菌と疾病の関連性を多変量ロジスティック回帰分析で、腸内細菌叢（因子）と疾病の関連性および食習慣（因子）と疾病の関連性を構造方程式モデリングで分析した。男女別に個々の腸内細菌（菌属）と各疾病の有無との関連性について分析した結果、特定の疾病に対して、男女ともに有意に関連する菌属と、男女のいずれかのみで有意に関連する菌属があり、特定の疾病と関連性のある菌属は男女間で一部異なっていた。これにより、腸内細菌と疾病の関連性を分析する際は、男女別に分析を行う必要があることを示した。エンテロタイプ解析の結果、男女ともに *Bacteroides* 型（B型）と、*Prevotella* 型（P型）の2つに分類されたが、各エンテロタイプに割り当てられる被験者の割合は男女間で異なっていた。このエンテロタイプ別に各菌属と各疾病の有無との関連性について分析した結果、特定の疾病に対して、両エンテロタイプともに有意に関連する菌属と、B型とP型のいずれかのみで有意に関連する菌属があり、特定の疾病と関連性のある菌属はエンテロタイプ間で一部異なっていた。また、男女別に分析を行った場合のみ、またはエンテロタイプ別に分析を行った場合のみで特定の疾病との関連性が検出される菌属があった。これらの結果から、腸内細菌と疾病の関連性を分析する際は、男女別に限らず、エンテロタイプ別に分析を行う必要もあることを示した。また、構造方程式モデリングを用いて、腸内細菌叢（因子）や食習慣（因子）と各疾病の有無との関連性の度合いが男女間、エンテロタイプ間で異なることを示し、この手法によって、個々の腸内細菌と疾病の関連性だけでなく、複数の腸内細菌によって構成された腸内細菌叢と疾病の関連性の度合いや食習慣と疾病の関連性の度合いなどを評価することができることを示した。

索引用語：ヒト腸内細菌叢, エンテロタイプ, 腸内細菌叢と疾病の関連性

英文要旨

Associations of gut microbiota with diseases by gender and enterotype in 17,814 Japanese subjects.

Shozo Motokawa¹⁾, Taihei Banno²⁾, Ayae Nakamura¹⁾, Hiroaki Masuyama¹⁾, Yoshimi Benno²⁾

1) Symbiosis Solutions Inc.

2) Benno Institute for Gut Microflora

Studies of associations of gut microbiota on diseases are frequently inconsistent depending on characteristics of population such as host attributes and the microbiome. Here we investigated the associations by gender and enterotype using 17,814 Japanese subjects. The effects of each bacterial genus on diseases were estimated by multivariate logistic regression analysis, while the effects of bacterial genera on diseases and the effects of diet habits on diseases were estimated by structural equation modeling. Through these analyses, we found that a specific group of bacterial genera are significantly associated with a specific disease for both men and women, and another group of bacterial genera are significantly associated with the disease for only one of men and women. The Japanese subjects were classified into two enterotypes, *Bacteroides*-type and *Prevotella*-type, but the proportion of subjects in each type differed significantly between men and women. Similar to the results by gender, we found that a specific group of bacterial genera are significantly associated with a specific disease for both two enterotypes, and another group of bacterial genera are significantly associated with the disease for only one of the enterotype. These results suggest that it is necessary to analyze associations of gut microbiota on diseases by gender and enterotype. Structural equation modeling indicated that the degrees of associations of gut microbiota on diseases by gender are different from those by enterotype. We found that this modeling can be used to evaluate the degrees of associations of bacterial genera on diseases and the degrees of associations of diet habits on diseases as well as the associations of gut microbiota and diseases.

はじめに

日本人は、他の地域の人々とは異なる特徴的な腸内細菌叢を持つことが報告されている¹⁾。その特徴は、伝統的な日本食などの食文化や生活環境などを主な要因として形成されてきたものと推定されており、その特徴がOECD諸国の中でも平均寿命が長くBMIが低いといった日本人の特徴につながっているのではないかと考えられている。このようなヒトの腸内細菌叢と健康状態の関連性は、様々な手法を用いて研究されているが、関連性評価のための対照実験の結果が研究デザインや研究対象集団によって一致しないことがあり、関連性を評価する前提として分析対象の腸内細菌叢を宿主の属性やその腸内細菌叢の特徴によって分類することが提案されている²⁾。特に、属性としての性別は腸内細菌叢の変動に関与する要因の一つであるにも関わらず、未だその特徴の検証は充分ではない³⁾。

一方、腸内細菌叢の特徴を用いて被験者を分類したエンテロタイプは宿主の年齢、性別やその他の属性とは関連性がないとされている⁴⁾。しかし、近年の研究では宿主の年齢、食生活等の違いによってエンテロタイプ分類の結果が変動することが報告され

ており、*Bacteroides*型のエンテロタイプを持つ被験者は糖尿病のリスクが高いこと⁵⁾、エンテロタイプによってBMIとの関連性が異なるなど⁶⁾、エンテロタイプ別の疾病との関連性も報告されている。

本研究では、これまでにない規模(17,814人)の日本人の腸内細菌叢データを用いて、男女別、エンテロタイプ別に、個々の腸内細菌と疾病の有無との関連性、ならびに腸内細菌叢と疾病の関連性を分析するとともに食習慣と疾病の関連性を分析した。関連性の評価方法として、個々の腸内細菌と疾病の有無との関連性を多変量ロジスティック回帰分析で、腸内細菌叢(因子)と疾病の有無との関連性および食習慣(因子)と疾病の有無との関連性を構造方程式モデリングで分析した。宿主の属性として男女別に、腸内細菌叢の特徴によってエンテロタイプ別に、個々の腸内細菌の疾病の有無との関連性と、腸内細菌叢(因子)と疾病との有無との関連性および食習慣(因子)と疾病の有無との関連性を分析することで、男女間およびエンテロタイプ間におけるこれらの関連性の差異を評価した。

対象と方法

プロジェクト概要

本研究は、「辨野特別研究室おなかケアプロジェクト」(以下、「おなかケアプロジェクト」という)で収集された検体(大便試料)及びアンケート情報を用いて行われた。おなかケアプロジェクトは、国立研究開発法人理化学研究所の研究倫理委員会で承認されたものであり、20歳以上79歳以下の日本在住の日本人を被験者として大便試料及びアンケート情報が収集された。おなかケアプロジェクトでは、腸内細菌に関するセミナー及び新聞、テレビを通じて被験者を募集した。

本研究が対象とした被験者

本研究が対象とした被験者は、アンケート調査票に不備のある被験者、次世代シーケンサーによる腸内細菌叢解析で5,000リード以下の被験者、及び抗生剤を服用している被験者を除いた17,814人とした。

大便試料とアンケート調査

被験者の大便試料は、被験者自身が採便キット(株式会社テクノスルガ・ラボ)を用いて採取し、常温で理化学研究所辨野特別研究室に郵送する方法で収集した。採便と同時にアンケート調査を実施し、被

験者の性別、身長、体重、食習慣(食事項目の頻度)、及び治療中の疾病の有無に関する情報を取得した(表1)。

DNA抽出と腸内細菌叢解析

大便試料は、DNA抽出を始めるまでグアニジンチオシアン酸塩を含む保存液で保存した。大便試料入りの保存液にガラスビーズ、TE飽和フェノール・クロロホルム、及び10% SDSを加え、ビーズ破砕機を用いて7,000rpm、20秒で細胞破砕を行った。ビーズ破砕後、70°Cで10分間インキュベートした。ビーズ破砕とインキュベート工程を繰り返し実施した後、遠心分離を行い、上清を分取した。この上清にイソプロパノールと3Mの酢酸ナトリウム溶液を加え、遠心分離を行った。遠心分離後、上清を取り除き、回収したDNAペレットを70%エタノールで2回洗浄した。洗浄後はDNAペレットをエバポレーターで乾燥させ、TEバッファーに溶解し、DNA溶液とした。

腸内細菌のDNAシーケンシングは、細菌の16S rRNA遺伝子の可変領域1から可変領域3をターゲットとし、ペアエンド法で実施した。PCR酵素はQ5 High-Fidelity DNA Polymeraseを使用し、アンプリコンPCRプライマーには、35Fと520Rプライマーを使用した。インデックスPCRは

表1 解析に使用したアンケート調査票の項目。

| 分類 | 項目 | 回答 |
|-----|--|--|
| 属性 | 性別 | 0.女性 1.男性 |
| 食習慣 | 朝食の回数、昼食の回数、夕食の回数、 間食・夜食の回数 | 1.食べない飲まない 2.週1-3回 3.週4-6回 4.毎日1回 |
| | 牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、パン類、 めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、 漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、 チーズ類、卵、海草類、こんにゃく・しらたき、キノコ類、 菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、 ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、惣菜、 しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、 みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | 1.食べない飲まない 2.週1-3回 3.週4-6回 4.毎日1回 5.毎日2回以上 |
| 疾病 | 低体重(BMI ≤ 18.5)、肥満(BMI > 25.0) | 0.該当しない 1.該当する |
| | 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、腰痛・関節などの痛み、 骨・関節の病気、糖尿病、心臓の病気、高血圧、 腎臓の病気、脂質異常症、肝臓の病気、胃腸の病気 | 0.なし 1.治療中・通院中 |

Nextera XT Index Kit v2のプライマーを用いて実施した。インデックスPCR産物をDNA濃度が4nMになるように希釈した後、各サンプルを5 μ lずつ収集して1つのライブラリーとして0.2 N NaOHで変性した。この変性したライブラリーに変性したPhiXを25から40% (v/v) で混合し、MiSeqに導入した。DNAシーケンシングは、MiSeqシステムで、Reagent Kit v3を使用し、300cycles \times 2で実行した。

DNAシーケンシングで得られた各サンプルのペアエンドFastqをマージした後、各配列からプライマー領域を除去した。FastqをFastaに変換した後にキメラ配列を除去し、さらに疑似リード(300bp以下の配列)を除去した。菌属帰属には、RDP classifierとRDPデータベースを用い、菌属レベルの腸内細菌叢データを作成した。

統計解析とエンテロタイプ解析

エンテロタイプ解析は、菌属レベルの腸内細菌叢データを用いて実施した。被験者ごとの腸内細菌叢データのJohnsen-Shannon距離を用いて、Partitioning Around Medoid法でクラスターを作成し、エンテロタイプとした⁴⁾。最適なクラスター数は、Prediction Strengthで0.8以上とした。

統計解析は、全て統計処理言語R 4.1.1を用いて行った。また後述の全ての検定における有意水準は $p < 0.05$ を有意とした。男女別、エンテロタイプ別の各疾病の有病率の差は、母比率の差の検定で行った。男女別、エンテロタイプ別に差がある腸内細菌は、それぞれ男女別、エンテロタイプ別で被験者を群に分け、

- 1) それぞれ腸内細菌の占有率平均値にウィルコクソンの順位和検定で有意差があること
- 2) それぞれ腸内細菌の保有率に χ 二乗検定で有意差があること
- 3) 単変量ロジスティック回帰分析でそれぞれ腸内細菌が有意に関連していること
- 4) それぞれ腸内細菌の占有率平均値が0.02%以上であること
- 5) それぞれ腸内細菌の保有率が20%以上であること

を満たした腸内細菌とした。なお、3)には、有心対数比変換した各腸内細菌の占有率を用いた。

各疾病の有無に対する個々の腸内細菌および腸内細菌叢(因子)の関連性の分析は、男女別、エンテロタイプ別に多変量ロジスティック回帰分析と構造方程式モデリングで行った。これらの分析に用いた腸内細菌(菌属)データは、それぞれ各疾病の有無で被験者を群に分け、上述の1)から5)の条件で選択した。これらの選択された腸内細菌の占有率を有心対数比変換して説明変数とし、疾病の有無(疾病有=1/無=0)を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。多変量ロジスティック回帰分析では、変数選択をステップワイズ法で行い、各腸内細菌の各疾病有に対するオッズ比を算出した。さらに、選択された腸内細菌で腸内細菌叢因子を作成し、腸内細菌因子から疾病の有無(疾病変数)に対するパスを持つモデル(腸内細菌因子モデル)の構造方程式モデリング(図1)を行い、腸内細菌叢(因子)の各疾病に対する関連性をパス係数で評価した。モデルの適合度指数は、Goodness of Fit Index (GFI), Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI), 及びRoot Mean Square Error of Approximation (RMSEA)を算出した。

各疾病に対する食習慣の関連性の分析は、 χ 二乗検定で各疾病の有無(疾病有=1/無=0)と有意差がある食習慣項目で食習慣因子を作成し、その食習慣因子から疾病の有無(疾病変数)に対するパスを持つモデル(食習慣因子モデル)の構造方程式モデリングを行い(図1)、食習慣(因子)の各疾病に対する関連性をパス係数で評価した。モデルの適合度指数は、GFI, AGFI, 及びRMSEAを算出した。

結果と考察

対象の被験者集団

全被験者(17,814人)の性別の割合は、女性が67%で男性が33%であった。男女別の各疾病の有病率は、低体重、骨・関節の病気では男性より女性の有病率が有意に高く、肥満、糖尿病、心臓の病気、高血圧、腎臓の病気、肝臓の病気では女性よりも男性の有病率が有意に高かった(表2)。本研究にお

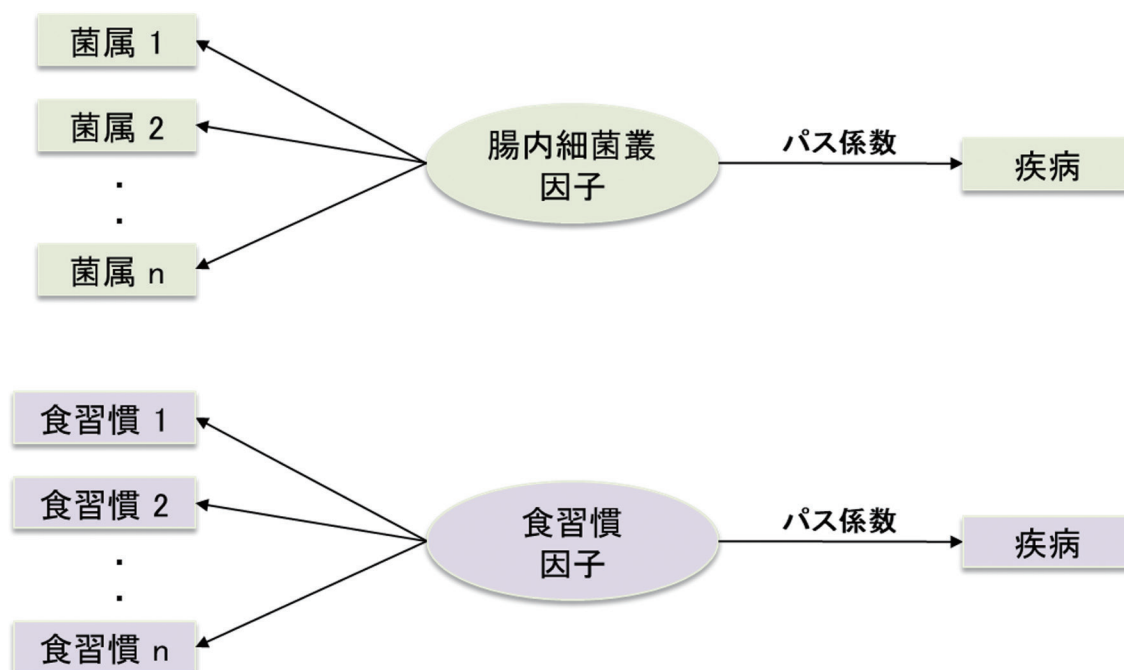


図1 腸内細菌叢因子モデル（上）と食習慣因子モデル（下）。四角は観測変数を示し、丸は観測変数から構成された潜在因子を示す。パス係数は、それぞれの因子から各疾病に対する影響を示す。

表2 男女別の各疾病の有病率と男女別の有病率の差。

| 疾病 | 有病率(%) | | 男女差 (<i>p</i> 値) |
|------------|--------|------|----------------------|
| | 女性 | 男性 | |
| 肥満 | 10.4 | 20.8 | *** |
| 低体重 | 15.6 | 4.9 | *** |
| 気管支喘息 | 2.0 | 2.0 | |
| アトピー性皮膚炎 | 2.9 | 2.4 | |
| 腰痛・関節などの痛み | 8.2 | 7.8 | |
| 骨・関節の病気 | 5.7 | 2.3 | *** |
| 糖尿病 | 1.8 | 5.3 | *** |
| 心臓の病気 | 2.1 | 5.1 | *** |
| 高血圧 | 8.6 | 17.2 | *** |
| 腎臓の病気 | 0.9 | 1.3 | * |
| 脂質異常症 | 9.8 | 10.4 | |
| 肝臓の病気 | 1.1 | 1.4 | * |
| 胃腸の病気 | 6.2 | 6.0 | |

*;<0.05, **;<0.01, ***;<0.001

ける男女各々の有病率や有病率の男女差には、被験者がボランティアであることや、疾病の有無が自己申告であることなどのバイアスが含まれていると考えられる。

男女別の腸内細菌と各疾病の関連性

各疾病の有無で分けた群の腸内細菌（菌属）の保有率や占有率平均値を用いて検定を行った結果、34菌属で男女間に有意差（対象と方法を参照）があった。これら男女差がある菌属と各疾病の有無との関

連性について分析した結果、特定の疾病に対して、男女ともに有意に関連する菌属と、男女のいずれかのみで有意に関連する菌属があった(図2)。また、特定の疾病に対する関連性が男女で相反する(オッズ比が1以上で正の関連性、1以下で負の関連性)

菌属はなかったが、疾病によって相反する関連性を示す菌属があった。これらの結果から、各菌属と特定の疾病との関連性に男女間の差異はないが、特定の疾病と関連性のある菌属は男女間で一部異なっているため、腸内細菌と疾病の関連性を分析する際は、

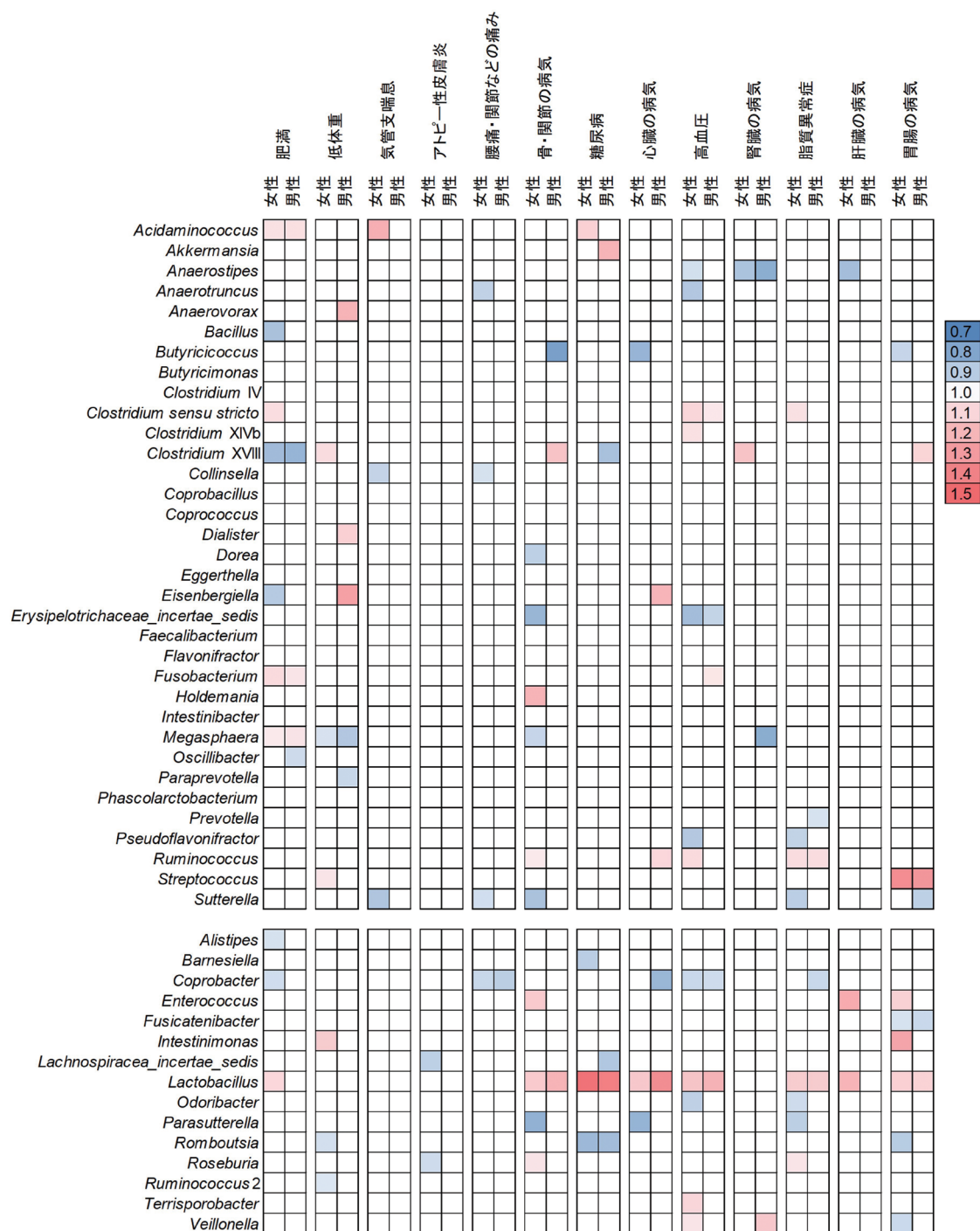


図2 男女別の腸内細菌と各疾病との関連性。

各菌属の疾病有に対するオッズ比 ($p < 0.05$) のヒートマップ。右のカラースケールはオッズ比を示す。上部の34菌属は男女間で有意差がある菌属、下部の15菌属は男女間で有意差がない菌属を示す(有意差については対象と方法を参照)。

男女別に分析を行う必要があることが示された。

構造方程式モデリングを用いて、腸内細菌叢（因子）と各疾病の有無との関連性について分析（腸内細菌叢因子モデル）した結果、男性の低体重とアトピー性皮膚炎、肝臓の病気ではモデルが成立しなかったが、それ以外の疾病でモデルが成立し、パス係数によってその関連性を推定することができた（表3A）。成立したモデルのGFIは0.96以上、AGFIは0.89以上、RMSEAは0.13以下であり、モデルの適合度は高かった。なお、各疾病における男女のパス係数の値と腸内細菌叢（因子）に紐づく菌属の構成は異なっていた。これらの結果から、腸内細菌叢因子モデルによって、個々の腸内細菌と疾病との関連性だけでなく、複数の腸内細菌によって構成された腸内細菌叢（因子）と疾病の関連性を推定することができることを示した。また、食習慣（因子）と疾病の有無との関連性を分析した食習慣因子モデルにおいても、高い適合度で全てのモデルが成立した（表3B）。多くの疾病で腸内細菌叢因子モデルと食習慣因子モデルの両方でモデルが成立したことから、これらのモデルを組み合わせ、それぞれの

因子の各疾病変数に対するパス係数を比較することで、各疾病に対する関連性を比較できると同時に、食習慣因子の腸内細菌叢因子に対するパス係数を算出することによって、食習慣と腸内細菌叢の関連性を推定することができる可能性を示した。

エンテロタイプ解析

全被験者、女性のみ、男性のみで、エンテロタイプ解析を行った結果、全ての場合でエンテロタイプは *Bacteroides* 属を主体とする1型（B型）と、*Prevotella* 属を主体とする2型（P型）の2つに分類された。しかし、P型に割り当てられる被験者の割合は、全被験者では21%、女性のみでは16%、男性のみでは32%であり、男性が女性の2倍と多かった。エンテロタイプ別の有病率は、低体重、骨・関節の病気でP型よりB型の有病率が有意に高く、肥満、糖尿病、心臓の病気、高血圧でB型よりもP型の有病率が有意に高かった（表4）。ただし各疾病の有病率のエンテロタイプ間の差は1.5倍未満であり、最大で3倍の差（低体重）があった男女間の有病率の差よりも小さかった。

表3 男女別の腸内細菌叢因子モデルの結果（A）と食習慣因子モデルの結果（B）。NAはモデルの不成立を示す。

| 疾病 | 性別 | 腸内細菌叢因子モデル | | | GFI | AGFI | RMSEA |
|------------|----|------------|---|--|------|------|-------|
| | | パス係数 | 腸内細菌因子に紐づく菌属 | | | | |
| 肥満 | 女性 | 0.18 | <i>Acidaminococcus. Alistipes. Bacillus. Clostridium sensu stricto. Clostridium XVIII. Coprobacter. Eisenbergiella. Fusobacterium. Lactobacillus. Megasphaera</i> | | 0.98 | 0.96 | 0.06 |
| | 男性 | 0.23 | <i>Acidaminococcus. Clostridium XVIII. Fusobacterium. Megasphaera. Oscillibacter</i> | | 0.96 | 0.89 | 0.13 |
| 低体重 | 女性 | 0.13 | <i>Clostridium XVIII. Intestinimonas. Megasphaera. Romboutsia. Ruminococcus2. Streptococcus</i> | | 1.00 | 0.99 | 0.05 |
| | 男性 | NA | NA | | NA | NA | NA |
| 気管支喘息 | 女性 | -0.08 | <i>Acidaminococcus. Collinsella. Sutterella</i> | | 1.00 | 0.99 | 0.03 |
| | 男性 | -0.10 | <i>Lachnospiraceae_incertae_sedis</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| アトピー性皮膚炎 | 女性 | -0.13 | <i>Lachnospiraceae_incertae_sedis. Roseburia</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | 男性 | NA | NA | | NA | NA | NA |
| 腰痛・関節などの痛み | 女性 | -0.07 | <i>Anaerotruncus. Collinsella. Coprobacter. Sutterella</i> | | 1.00 | 0.99 | 0.04 |
| | 男性 | -0.25 | <i>Coprobacter. Lactobacillus</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| 骨・関節の病気 | 女性 | -0.03 | <i>Dorea. Enterococcus. Erysipelotrichaceae_incertae_sedis. Holdemania. Lactobacillus. Megasphaera. Parasutterella. Roseburia. Ruminococcus. Sutterella</i> | | 0.98 | 0.97 | 0.06 |
| | 男性 | 0.00 | <i>Butyricoccus. Clostridium XVIII. Lactobacillus</i> | | 1.00 | 0.99 | 0.04 |
| 糖尿病 | 女性 | 0.35 | <i>Acidaminococcus. Barnesiella. Lactobacillus. Romboutsia</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.02 |
| | 男性 | -0.03 | <i>Akkermansia. Clostridium XVIII. Holdemania. Lachnospiraceae_incertae_sedis. Lactobacillus. Romboutsia</i> | | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| 心臓の病気 | 女性 | -0.29 | <i>Butyricoccus. Lactobacillus. Parasutterella</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.02 |
| | 男性 | -0.31 | <i>Coprobacter. Eisenbergiella. Lactobacillus. Ruminococcus</i> | | 1.00 | 0.99 | 0.05 |
| 高血圧 | 女性 | 0.17 | <i>Anaerostipes. Anaerotruncus. Clostridium sensu stricto. Clostridium XIVb. Coprobacter. Erysipelotrichaceae_incertae_sedis. Lactobacillus. Odoribacter. Pseudoflavonifractor. Ruminococcus. Terrisporobacter. Veillonella</i> | | 0.97 | 0.95 | 0.08 |
| | 男性 | -0.08 | <i>Bifidobacterium. Clostridium sensu stricto. Coprobacter. Erysipelotrichaceae_incertae_sedis. Fusobacterium. Holdemania. Lactobacillus</i> | | 0.98 | 0.97 | 0.07 |
| 腎臓の病気 | 女性 | -0.61 | <i>Anaerostipes. Clostridium XVIII</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | 男性 | 0.11 | <i>Anaerostipes. Megasphaera. Veillonella</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.03 |
| 脂質異常症 | 女性 | 0.12 | <i>Clostridium sensu stricto. Lactobacillus. Odoribacter. Parasutterella. Pseudoflavonifractor. Roseburia. Ruminococcus. Sutterella</i> | | 0.98 | 0.96 | 0.07 |
| | 男性 | 0.00 | <i>Coprobacter. Lactobacillus. Prevotella. Ruminococcus</i> | | 0.99 | 0.97 | 0.06 |
| 肝臓の病気 | 女性 | -0.26 | <i>Anaerostipes. Enterococcus. Lactobacillus</i> | | 1.00 | 1.00 | 0.01 |
| | 男性 | NA | NA | | NA | NA | NA |
| 胃腸の病気 | 女性 | 0.23 | <i>Butyricoccus. Enterococcus. Fusicatenibacter. Intestinimonas. Lactobacillus. Romboutsia. Streptococcus. Veillonella</i> | | 0.99 | 0.98 | 0.06 |
| | 男性 | -0.08 | <i>Blautia. Clostridium XIVa. Clostridium XVIII. Fusicatenibacter. Lactobacillus. Streptococcus. Sutterella</i> | | 0.99 | 0.99 | 0.11 |

(B)

| 疾病 | 性別 | 食習慣因子モデル | | GFI | AGFI | RMSEA |
|------------|----|----------|--|------|------|-------|
| | | パス係数 | 食習慣因子に紐づく食習慣 | | | |
| 肥満 | 女性 | -0.11 | 朝食の回数、昼食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、納豆、ハム・ソーセージ類、こんにやく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、惣菜、しょう油やウイスターソース、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | 男性 | -0.06 | 朝食の回数、昼食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、いも類、根菜類、納豆、肉類、ハム・ソーセージ類、卵、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、惣菜、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、ジュース類 | 0.99 | 0.98 | 0.09 |
| 低体重 | 女性 | 0.04 | 朝食の回数、夕食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、パン類、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、卵、海藻類、こんにやく・しらたき、キノコ類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、惣菜、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | 男性 | 0.03 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、めん類、いも類、根菜類、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、卵、海藻類、こんにやく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、惣菜、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| 気管支喘息 | 女性 | 0.15 | 惣菜、しょう油やウイスターソース、ジュース類、フレッシュジュース類 | 1.00 | 1.00 | 0.01 |
| | 男性 | 0.21 | 牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料 | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| アトピー性皮膚炎 | 女性 | -0.24 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、めん類、漬け物類、肉類、卵、果物類 | 1.00 | 1.00 | 0.06 |
| | 男性 | -0.18 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、漬け物類、肉類、惣菜、みそ汁 | 1.00 | 1.00 | 0.05 |
| 腰痛・関節などの痛み | 女性 | 0.14 | 牛乳、漬け物類、魚介類、チーズ類、海藻類、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、フレッシュジュース類 | 1.00 | 0.99 | 0.06 |
| | 男性 | 0.13 | 朝食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、魚介類、肉類、チーズ類、海藻類、菓子類、淡色野菜、果物類、惣菜、みそ汁 | 0.99 | 0.99 | 0.08 |
| 骨・関節の病気 | 女性 | 0.18 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、パン類、めん類、根菜類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、海藻類、こんにやく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、みそ汁 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | 男性 | 0.17 | ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、いも類、漬け物類、納豆、魚介類、チーズ類、海藻類、キノコ類、淡色野菜、果物類、揚げ物・炒め物、フレッシュジュース類 | 1.00 | 1.00 | 0.04 |
| 糖尿病 | 女性 | 0.13 | 朝食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、ご飯類、いも類、漬け物類、海藻類、こんにやく・しらたき、菓子類、果物類、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物 | 1.00 | 0.99 | 0.07 |
| | 男性 | 0.17 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、根菜類、漬け物類、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、海藻類、こんにやく・しらたき、キノコ類、菓子類、淡色野菜、ナッツ、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| 心臓の病気 | 女性 | 0.15 | 朝食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、果物類、しょう油やウイスターソース、みそ汁 | 1.00 | 0.99 | 0.07 |
| | 男性 | 0.17 | 朝食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、いも類、根菜類、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、海藻類、キノコ類、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、惣菜、ジュース類、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.08 |
| 高血圧 | 女性 | 0.14 | 朝食の回数、昼食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、パン類、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、チーズ類、海藻類、こんにやく・しらたき、キノコ類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、揚げ物・炒め物、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.06 |
| | 男性 | 0.09 | 朝食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、いも類、根菜類、漬け物類、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、卵、海藻類、こんにやく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、果物類、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| 腎臓の病気 | 女性 | 0.00 | 根菜類、しょう油やウイスターソース | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | 男性 | 0.14 | 朝食の回数、チーズ類 | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| 脂質異常症 | 女性 | 0.16 | 朝食の回数、昼食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、卵、海藻類、こんにやく・しらたき、キノコ類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | 男性 | 0.17 | 朝食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、漬け物類、魚介類、肉類、こんにやく・しらたき、キノコ類、淡色野菜、果物類、ナッツ、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| 肝臓の病気 | 女性 | 0.18 | ヨーグルト・乳酸菌飲料、豆腐・大豆製品、漬け物類、魚介類、こんにやく・しらたき、キノコ類、緑黄色野菜、果物類、しょう油やウイスターソース | 1.00 | 1.00 | 0.04 |
| | 男性 | -0.05 | 豆腐・大豆製品、肉類、揚げ物・炒め物、惣菜、みそ汁 | 1.00 | 0.99 | 0.11 |
| 胃腸の病気 | 女性 | 0.10 | 朝食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、チーズ類、卵、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | 男性 | 0.16 | 朝食の回数、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、納豆、魚介類、肉類、卵、海藻類、キノコ類、果物類、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | 0.99 | 0.99 | 0.08 |

表4 エンテロタイプ別の各疾病の有病率とエンテロタイプ別の有病率の差。

| 疾病 | 有病率(%) | | エンテロタイプ差 (p値) |
|------------|--------|------|------------------|
| | B型 | P型 | |
| 肥満 | 12.7 | 18.3 | *** |
| 低体重 | 12.9 | 8.9 | *** |
| 気管支喘息 | 2.0 | 2.0 | |
| アトピー性皮膚炎 | 2.8 | 2.6 | |
| 腰痛・関節などの痛み | 8.2 | 7.7 | |
| 骨・関節の病気 | 4.8 | 3.7 | ** |
| 糖尿病 | 2.7 | 3.9 | *** |
| 心臓の病気 | 2.9 | 3.8 | ** |
| 高血圧 | 11.1 | 12.8 | ** |
| 腎臓の病気 | 1.0 | 0.9 | |
| 脂質異常症 | 10.1 | 9.4 | |
| 肝臓の病気 | 1.2 | 1.1 | |
| 胃腸の病気 | 6.3 | 5.6 | |

*;<0.05, **;<0.01, ***;<0.001

エンテロタイプ別の腸内細菌と各疾病の関連性

各疾病の有無で分けた群の腸内細菌（菌属）の保有率や占有率平均値を用いて検定を行った結果、39菌属でエンテロタイプ間に有意差があった。これらのエンテロタイプ間で差がある菌属と各疾病の有無

との関連性について分析した結果、特定の疾病に対して、両エンテロタイプともに有意に関連する菌属と、B型とP型のいずれかのみで有意に関連する菌属があった（図3）。また、特定の疾病に対する関連性がエンテロタイプによって相反する菌属は

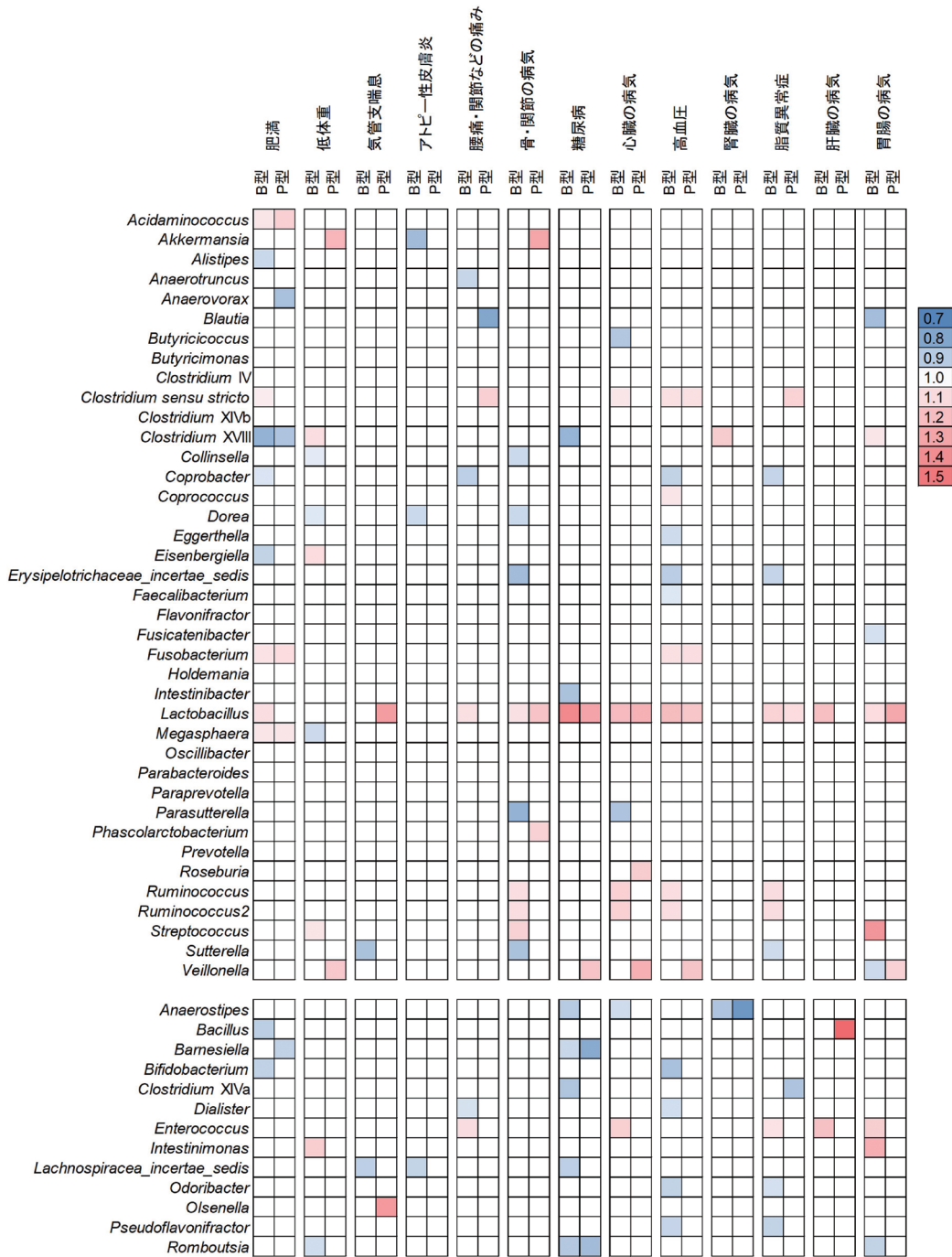


図3 エンテロタイプ別の腸内細菌と各疾病との関連性。

各菌属の疾病有に対するオッズ比 ($p < 0.05$) のヒートマップ。右のカラースケールはオッズ比を示す。上部の39菌属はエンテロタイプ間で有意差がある菌属、下部の13菌属はエンテロタイプ間で有意差がない菌属を示す(有意差については対象と方法を参照)。B型はエンテロタイプ1をP型はエンテロタイプ2を示す。

Veillonella 属のみであったが、疾病によって相反する関係性を示す菌属があった。さらに、男女別の分析結果と比較した結果、男女別に分析を行った場合のみ、またはエンテロタイプ別に分析を行った場合のみで特定の疾病との関連性が検出される菌属が

あった。これらの結果から、腸内細菌と疾病の関連性を分析する際は、男女別に限らず、エンテロタイプ別に分析を行う必要もあることが示された。なお、B型とP型で胃腸の病気に対して相反する関連性を示した *Veillonella* 属は、乳酸などを代謝する菌

属で、炎症性腸疾患を含む様々な疾病のバイオマーカーとして報告されている⁷⁾。Veillonella属の胃腸の病気に対する関連性がエンテロタイプ間で相反する原因は不明であるが、腸内細菌と疾病の関連性を分析する際に、エンテロタイプ別に分析を行うことの重要性を示している。

構造方程式モデリングを用いて、腸内細菌叢（因子）と各疾病の有無との関連性について分析（腸内細菌叢因子モデル）した結果、P型のアトピー性皮膚炎ではモデルが成立しなかったが、それ以外の疾病でモデルが成立し、パス係数によってその関連性を推定することができた（表5A）。成立したモデルのGFIは0.96以上、AGFIは0.90以上、RMSEAは0.08以下であり、男女別の腸内細菌叢因子モデルと同様にモデルの適合度は高かった。腸内細菌叢因子モデルで最も高いパス係数（絶対値）は、P型の低体重の0.65であるが、B型の低体重のパス係数は0.21であり、腸内細菌叢（因子）と各疾病の有無との関連性の度合いを表すパス係数の値はP型とB型で大きく異なった。また、その他の疾病においても、P型とB型のパス係数の値と腸内細菌叢（因子）

に紐づく菌属の構成は異なっており、腸内細菌叢（因子）と疾病の関連性を分析する際は、エンテロタイプ別に分析を行う必要があることを示している。また、食習慣（因子）と疾病の有無との関連性を分析した食習慣因子モデルにおいても、気管支喘息を除き、高い適合度でモデルが成立した（表5B）。

まとめ

男女別に個々の腸内細菌（菌属）と各疾病の有無との関連性について分析した結果、特定の疾病に対して、男女ともに有意に関連する菌属と、男女のいずれかのみで有意に関連する菌属があり、特定の疾病と関連性のある菌属は男女間で一部異なっていた。エンテロタイプ解析の結果、男女ともにBacteroides型（B型）と、Prevotella型（P型）の2つに分類されたが、各エンテロタイプに割り当てられる被験者の割合は男女間で異なっていた。このエンテロタイプ別に各菌属と各疾病の有無との関連性について分析した結果、特定の疾病に対して、両エンテロタイプともに有意に関連する菌属と、B型とP型のいずれかのみで有意に関連する菌属が

表5 エンテロタイプ別の腸内細菌叢因子モデル（A）と食習慣因子モデル（B）の結果。NAはモデルの不成立を示す。

(A)

| 疾病 | エンテロタイプ | 腸内細菌叢因子モデル | | GFI | AGFI | RMSEA |
|------------|---------|------------|--|------|------|-------|
| | | パス係数 | 腸内細菌因子に紐づく菌属 | | | |
| 肥満 | B型 | 0.18 | <i>Acidaminococcus. Alistipes. Bacillus. Bifidobacterium. Clostridium sensu stricto. Clostridium XVIII. Coprobacter. Eisenbergiella. Fusobacterium. Lactobacillus. Megasphaera</i> | 0.98 | 0.97 | 0.06 |
| | P型 | 0.27 | <i>Acidaminococcus. Anaerovorax. Barnesiella. Clostridium XVIII. Fusobacterium. Megasphaera</i> | 0.96 | 0.90 | 0.08 |
| 低体重 | B型 | 0.21 | <i>Clostridium XVIII. Collinsella. Dorea. Eisenbergiella. Intestinimonas. Megasphaera. Romboutsia. Streptococcus</i> | 0.99 | 0.99 | 0.05 |
| | P型 | 0.65 | <i>Akkermansia. Slackia. Veillonella</i> | 1.00 | 0.98 | 0.05 |
| 気管支喘息 | B型 | -0.38 | <i>Lachnospiraceae_incertae_sedis. Sutterella</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | P型 | 0.45 | <i>Lactobacillus. Olsenella</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| アトピー性皮膚炎 | B型 | 0.13 | <i>Akkermansia. Dorea. Lachnospiraceae_incertae_sedis</i> | 1.00 | 1.00 | 0.02 |
| | P型 | NA | NA | NA | NA | NA |
| 腰痛・関節などの痛み | B型 | -0.14 | <i>Anaerotruncus. Coprobacter. Dialister. Enterococcus. Lactobacillus</i> | 1.00 | 0.99 | 0.03 |
| | P型 | 0.35 | <i>Blautia. Clostridium sensu stricto</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| 骨・関節の病気 | B型 | -0.11 | <i>Collinsella. Dorea. Erysipelotrichaceae_incertae_sedis. Lactobacillus. Parasutterella. Ruminococcus. Streptococcus. Sutterella</i> | 0.98 | 0.96 | 0.08 |
| | P型 | 0.23 | <i>Akkermansia. Lactobacillus. Megamonas. Phascolarctobacterium</i> | 1.00 | 0.99 | 0.04 |
| 糖尿病 | B型 | -0.10 | <i>Anaerostipes. Barnesiella. Clostridium XIVa. Clostridium XVIII. Intestinibacter. Lachnospiraceae_incertae_sedis. Lactobacillus. Romboutsia</i> | 0.99 | 0.98 | 0.08 |
| | P型 | -0.28 | <i>Barnesiella. Lactobacillus. Romboutsia. Veillonella</i> | 1.00 | 0.99 | 0.04 |
| 心臓の病気 | B型 | -0.19 | <i>Anaerostipes. Butyricoccus. Clostridium sensu stricto. Enterococcus. Lactobacillus. Parasutterella. Ruminococcus</i> | 0.99 | 0.98 | 0.07 |
| | P型 | -0.31 | <i>Holdemanella. Lactobacillus. Megamonas. Roseburia. Veillonella</i> | 1.00 | 0.99 | 0.05 |
| 高血圧 | B型 | 0.03 | <i>Bifidobacterium. Clostridium sensu stricto. Coprobacter. Coprococcus. Dialister. Eggerthella. Erysipelotrichaceae_incertae_sedis. Faecalibacterium. Fusobacterium. Lactobacillus. Odoribacter. Pseudoflavonifractor. Ruminococcus</i> | 0.97 | 0.96 | 0.07 |
| | P型 | 0.24 | <i>Clostridium sensu stricto. Fusobacterium. Holdemanella. Lactobacillus. Veillonella. Victivallis</i> | 0.99 | 0.98 | 0.04 |
| 腎臓の病気 | B型 | -0.42 | <i>Anaerostipes. Clostridium XVIII</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | P型 | -0.17 | <i>Anaerostipes</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| 脂質異常症 | B型 | -0.07 | <i>Coprobacter. Enterococcus. Erysipelotrichaceae_incertae_sedis. Lactobacillus. Odoribacter. Pseudoflavonifractor. Ruminococcus. Sutterella</i> | 0.99 | 0.97 | 0.05 |
| | P型 | 0.32 | <i>Clostridium sensu stricto. Clostridium XIVa. Lactobacillus</i> | 1.00 | 1.00 | 0.01 |
| 肝臓の病気 | B型 | 0.24 | <i>Enterococcus. Lactobacillus</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | P型 | 0.12 | <i>Bacillus</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| 胃腸の病気 | B型 | 0.27 | <i>Blautia. Clostridium XVIII. Enterococcus. Fusicatenibacter. Intestinimonas. Lactobacillus. Romboutsia. Streptococcus. Veillonella</i> | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | 0.30 | <i>Lactobacillus. Veillonella</i> | 1.00 | 1.00 | 0.00 |

(B)

| 疾病 | エンテロタイプ | 食習慣因子モデル | | | GFI | AGFI | RMSEA |
|------------|---------|----------|---|--|------|------|-------|
| | | パス係数 | 食習慣因子に紐づく食習慣 | | | | |
| 肥満 | B型 | -0.15 | 朝食の回数、昼食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、納豆、ハム・ソーセージ類、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、惣菜、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | -0.18 | 間食・夜食の回数、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、納豆、肉類、ハム・ソーセージ類、海藻類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、惣菜、しょう油やウイスターソース、ジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.08 |
| 低体重 | B型 | 0.05 | 朝食の回数、昼食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、パン類、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、卵、海藻類、こんにゃく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、惣菜、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | 0.16 | 間食・夜食の回数、めん類、いも類、根菜類、肉類、ハム・ソーセージ類、卵、海藻類、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、惣菜、ドレッシング・マヨネーズ、ジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.09 |
| 気管支喘息 | B型 | NA | NA | | NA | NA | NA |
| | P型 | NA | NA | | NA | NA | NA |
| アトピー性皮膚炎 | B型 | -0.22 | 朝食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、漬け物類、卵、果物類、揚げ物・炒め物、ドレッシング・マヨネーズ | | 1.00 | 1.00 | 0.06 |
| | P型 | -0.21 | 漬け物類、肉類、果物類 | | 1.00 | 1.00 | 0.02 |
| 腰痛・関節などの痛み | B型 | 0.12 | 朝食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、豆腐・大豆製品、漬け物類、魚介類、肉類、チーズ類、海藻類、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、惣菜 | | 1.00 | 0.99 | 0.06 |
| | P型 | 0.18 | 牛乳、ハム・ソーセージ類、菓子類、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、惣菜 | | 0.99 | 0.99 | 0.11 |
| 骨・関節の病気 | B型 | 0.21 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、根菜類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、卵、海藻類、こんにゃく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、みそ汁、ジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | 0.23 | ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、漬け物類、チーズ類、キノコ類、果物類、しょう油やウイスターソース | | 1.00 | 0.99 | 0.07 |
| 糖尿病 | B型 | 0.09 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ご飯類、いも類、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、海藻類、こんにゃく・しらたき、菓子類、淡色野菜、ナッツ、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁 | | 0.99 | 0.99 | 0.08 |
| | P型 | 0.38 | 朝食の回数、夕食の回数、牛乳、パン類、漬け物類、菓子類、ドライフルーツ、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ | | 1.00 | 0.99 | 0.08 |
| 心臓の病気 | B型 | 0.13 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、チーズ類、果物類、揚げ物・炒め物、惣菜、しょう油やウイスターソース、みそ汁、フレッシュジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.08 |
| | P型 | 0.19 | 朝食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、いも類、納豆、魚介類、肉類、果物類、揚げ物・炒め物、惣菜、ドレッシング・マヨネーズ、フレッシュジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.09 |
| 高血圧 | B型 | 0.08 | 朝食の回数、昼食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、パン類、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、卵、海藻類、こんにゃく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、果物類、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、惣菜、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、フレッシュジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | 0.14 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、ご飯類、いも類、漬け物類、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、卵、こんにゃく・しらたき、果物類、ドライフルーツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁 | | 0.99 | 0.99 | 0.08 |
| 腎臓の病気 | B型 | 0.12 | 根菜類、果物類、みそ汁 | | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| | P型 | -0.59 | ご飯類、ドレッシング・マヨネーズ | | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| 脂質異常症 | B型 | 0.16 | 朝食の回数、昼食の回数、夕食の回数、間食・夜食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、卵、海藻類、こんにゃく・しらたき、キノコ類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、フレッシュジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | 0.34 | 朝食の回数、夕食の回数、牛乳、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、漬け物類、魚介類、こんにゃく・しらたき、果物類、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ | | 1.00 | 0.99 | 0.07 |
| 肝臓の病気 | B型 | 0.18 | 夕食の回数、豆腐・大豆製品、魚介類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、こんにゃく・しらたき、キノコ類、緑黄色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ | | 1.00 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | 0.18 | ヨーグルト・乳酸菌飲料 | | 1.00 | 1.00 | 0.00 |
| 胃腸の病気 | B型 | 0.09 | 朝食の回数、間食・夜食の回数、ヨーグルト・乳酸菌飲料、パン類、めん類、いも類、根菜類、豆腐・大豆製品、漬け物類、納豆、魚介類、肉類、ハム・ソーセージ類、チーズ類、卵、海藻類、こんにゃく・しらたき、キノコ類、菓子類、緑黄色野菜、淡色野菜、果物類、ナッツ、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース、ドレッシング・マヨネーズ、みそ汁、ジュース類、フレッシュジュース類 | | 0.99 | 0.99 | 0.07 |
| | P型 | 0.00 | ヨーグルト・乳酸菌飲料、魚介類、肉類、揚げ物・炒め物、しょう油やウイスターソース | | 1.00 | 1.00 | 0.07 |

あり、特定の疾病と関連性のある菌属はエンテロタイプ間で一部異なっていた。また、男女別に分析を行った場合のみ、またはエンテロタイプ別に分析を行った場合のみで特定の疾病との関連性が検出される菌属があった。これらの結果から、腸内細菌と疾病の関連性を分析する際は、男女別はもとより、エンテロタイプ別に分析を行う必要があることを示した。また、構造方程式モデリングを用いて、腸内細菌叢（因子）や食習慣（因子）と各疾病の有無との関連性の度合いが男女間、エンテロタイプ間で異なることを示し、この手法によって、個々の腸内細菌と疾病の関連性だけでなく、複数の腸内細菌によって構成された腸内細菌叢と疾病の関連性の度合いや食習慣と疾病の関連性の度合いなどを評価することができることを示した。

今後、本研究の成果を踏まえて、男女別かつエンテロタイプ別に分類した集団別に個々の腸内細菌および腸内細菌叢（因子）と疾病との関連性を分析することによって、特定の疾病に関連する腸内細菌または腸内細菌群をより正確に把握することが可能となり、腸内細菌叢と疾病との関連性の仕組みの解明

に寄与すると考えられる。

引用文献

- 1) Nishijima S., Suda W., Oshima K., et al.: The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res*, 23: 125~133, 2016.
- 2) Liu Z., de Vries B., Gerritsen J., et al.: Microbiome-based stratification to guide dietary interventions to improve human health. *Nutr Res*, 82: 1~10, 2020.
- 3) Kim Y.S., Unno T., Kim B., et al.: Sex Differences in Gut Microbiota. *World J. Mens Health* 38: 48~60, 2020.
- 4) Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al.: Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473: 174~180, 2011.
- 5) Wang J., Li W., Wang C., et al.: Enterotype *Bacteroides* is associated with a high risk in patients with diabetes: a pilot study. *J Diabetes Res*, 6047145, 2020.

- 6) de Moraes A.C.F., Fernandes G.R., da Silva I.T., et al.: Enterotype may drive the dietary-associated cardiometabolic risk factors. *Front Cell Infect Microbiol*, 7: 47, 2017.
- 7) Vieira-Silva S., Sabino J., Valles-Colomer M., et al.: Quantitative microbiome profiling disentangles inflammation- and bile duct obstruction-associated microbiota alterations across PSC/IBD diagnoses. *Nat Microbiol*, 4: 1826–1831, 2019.