

精密栄養学における腸内細菌と微量栄養素の関わり

池田 祐香¹⁾, 國澤 純¹⁻⁵⁾¹⁾医薬基盤・健康・栄養研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター*²⁾大阪大学大学院 医学系研究科・薬学研究科・歯学研究科・理学研究科,³⁾東京大学 医科学研究所 国際ワクチンデザインセンター, ⁴⁾神戸大学大学院 医学研究科,⁵⁾早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構)

(受付 2024年8月30日, 受理 2024年9月26日)

The relationship between intestinal microbiota and micronutrients in precision nutrition

Yuka IKEDA¹⁾, Jun KUNISAWA¹⁻⁵⁾¹⁾Microbial Research Center for Health and Medicine, National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition (NIBIOHN), Osaka, Japan²⁾Graduate School of Medicine, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Dentistry, Graduate School of Science, Osaka University, Osaka, Japan³⁾International Vaccine Design Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan⁴⁾Department of Microbiology and Immunology, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan⁵⁾Research Organization for Nano and Life Innovation, Waseda University, Tokyo, Japan

Summary

It has become clear that food components, including micronutrients, and gut microbiota are involved in the control of health conditions. Further, there has been growing interest in food products and drug development targeting the gut environment. Particularly, precision nutrition, which proposes optimal diets based on an individual's gut environment, genetic information, and lifestyle, has gained importance. In this article, we discuss the relationship between the gut environment, which is shaped in collaboration of diets and gut microbiota, and its immune functions and health, using examples such as vitamin B₁ and dietary oils. Furthermore, we explore the potential for developing a personalized nutritional guidance system through the advancement of precision nutrition and the utilization of gut environment databases, as well as the possibilities for drug development and healthcare targeting beneficial gut bacteria.

昨今の研究より、腸内細菌が生活習慣病や感染症、がん、精神疾患などの様々な疾患や健康状態に関与していることが明らかとなってきている¹⁻⁴⁾。腸は、消化管として食べ物の消化・吸収を行うだけでなく、体内の免疫機能を司る重要な臓器である。腸内環境の影響を受けた免疫細胞は血液中を循環し、全身の健康状態に影響を及ぼすことから、腸内環境・免疫をターゲットとした食品、ヘルスケア産業、創薬業界が注目を集めている。

近年、個人の腸内環境やゲノム情報を基に、最適な食を提案する精密栄養学が重要視されている。本稿では、微量

栄養素を含む食品から形成される腸内環境と健康との関わりについて、著者らのこれまでの研究や最新の解析手法について概説する。

1. ビタミン B₁ を介した選択的免疫制御

ビタミンは生体にとって必須の栄養素であり、その役割は多岐にわたる。特に免疫機能においてビタミンの働きは重要である。著者らはこれまでに、様々なビタミンが特定の免疫機能に対して選択的に作用することを報告してい

*所在地：大阪府茨木市彩都あさぎ7-6-8 (〒567-0085)

る⁵⁻¹⁰。本稿では、その一例としてビタミン B₁ の機能について紹介する (Fig. 1)。

ビタミン B₁ は別名チアミンと呼ばれ、1910 年、鈴木梅太郎博士によって世界で初めて発見された日本産のビタミンである。当時の日本では、原因不明の病気として脚気が流行していたが、鈴木博士はその原因がビタミン B₁ の欠乏であることを解明した。その後の研究から、ビタミン B₁ は解糖系とクエン酸回路をつなぐ経路において、ピルビン酸からアセチル CoA を産生する際のピルビン酸脱水素酵素の補因子や、クエン酸回路において 2-オキソグルタル酸からコハク酸を産生する際の 2-オキソグルタル酸脱水素酵素の補因子として働いており、エネルギー代謝に必須であることが明らかとなった⁶。

免疫におけるビタミン B₁ の働きとして、抗体と T 細胞について紹介する。腸にはパイエル板と呼ばれる多くの免疫細胞が集結したリンパ組織がある。細菌やウイルスなどの抗原は、パイエル板の表層にある M 細胞によってパイエル板内部に取り込まれた後、樹状細胞を介して提示され、抗原特異的な T 細胞や B 細胞を活性化することで IgA の産生を誘導する¹¹。著者らはこの免疫機構にもビタミン B₁ が関与していることを明らかにしている。マウスにビタミン B₁ 欠乏食を給餌したところ、普通食給餌マウスと比較してパイエル板の萎縮、さらに脾臓やリンパ節などの免疫器官の萎縮が観察された。同時にビタミン B₁ の欠乏はワクチンに対する IgA 抗体の産生減少にも影響しており、適切なワクチン効果を得るためにもビタミン B₁ は必須であり、感染症予防にも寄与していると考えられる⁶。

抗体と同様、免疫系で重要な働きをする T 細胞は胸腺において分化・成熟するが、この過程においてもビタミン B₁ は重要な役割を果たしている。胸腺自体は、加齢やストレスによって萎縮することが知られているが、著者らはビタミン B₁ の欠乏によっても、胸腺の萎縮が誘導されることを明らかにした⁷。このことから、ビタミン B₁ は T 細胞や B 細胞を介した免疫機能の恒常性維持や生体防御に必須の栄養素であると考えられる。

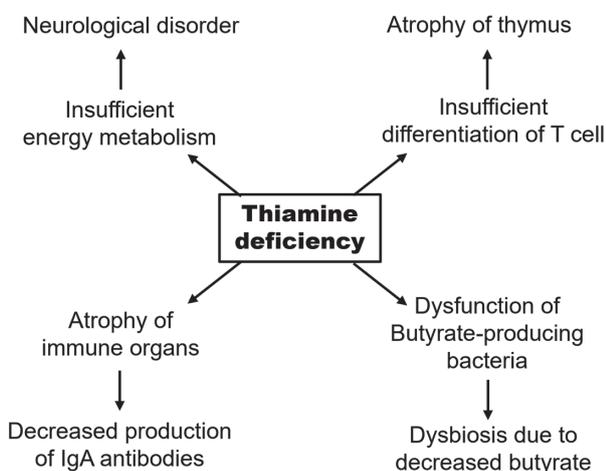


Fig. 1 The effect of thiamine deficiency
Thiamine deficiency causes systemic damage.

2. 腸内細菌による短鎖脂肪酸産生における ビタミン B₁ の働き

近年、腸内細菌が食物繊維を材料にして産生する短鎖脂肪酸の健康効果が注目を集めている^{12,13}。短鎖脂肪酸は、ヒトの腸内において複数の菌による代謝リレーによって産生される^{14,15}。はじめに納豆菌や糖化菌によって食物繊維が糖へと分解され、次に乳酸菌やビフィズス菌によって糖が乳酸や酢酸へ変換される。その後、プロピオン酸菌や酪酸菌によって乳酸や酢酸がプロピオン酸や酪酸へと変換されるのである。短鎖脂肪酸の中でも特に酪酸は、腸内の免疫応答の暴走を防ぐとともに、腸管バリア機能の維持や悪玉菌の増殖抑制など、腸内環境の恒常性維持において不可欠な要素として知られている¹⁶。

著者らが所属する医薬基盤・健康・栄養研究所では、全国複数の機関と連携し、健康人を対象とした生活環境と腸内細菌叢に関する研究を進めている。この研究から、食物繊維による酪酸産生の鍵を握る因子が、酪酸菌とビタミン B₁ であることが明らかになってきた¹⁷。酪酸菌はビタミン B₁ を産生することができないため、酪酸産生には他の菌の産生するビタミン B₁ や食品に含まれるビタミン B₁ を用いる必要がある。この観点から対象者の腸内環境のグループ分けを行ったところ、大きく 3 つのグループに分類された。グループ 1 はビタミン B₁ の摂取が少ないために、酪酸菌が少なく、その結果、酪酸の産生が少ない。グループ 2 はビタミン B₁ と酪酸菌の両方が十分で、食物繊維の摂取により酪酸が豊富に産生されている。グループ 3 は、ビタミン B₁ や食物繊維の摂取、酪酸菌のいずれも十分であるにも関わらず、酪酸が少ない。このグループ 3 について精査したところ、酪酸の材料となる酢酸の産生が少ないことが明らかとなり、ビフィズス菌など酢酸を作る菌の不足が示唆された¹⁸。このように、腸内環境の違いが、食がもたらす健康効果に大きな影響を与えていると考えられる。

3. 腸内細菌と脂質

食事に含まれる脂質の質も、健康に大きな影響を与える要因である。脂肪酸の中でも、不飽和脂肪酸の一種である ω -3 脂肪酸と ω -6 脂肪酸は、哺乳類が体内で生成できない必須脂肪酸であるため、食事などから摂取する必要がある。 ω -3 脂肪酸は青魚などにも豊富に含まれており、EPA (エイコサペンタエン酸) を産生する。EPA は体内の免疫機能の調整をはじめ、脂質代謝や炎症の改善に働くことが明らかとなっている¹⁹。

著者らは、この脂肪酸組成と免疫との関係に着目し研究を進めてきた。本研究から、マウスに亜麻の種子から得られる亜麻仁油を添加した餌を摂取させることで、くしゃみやアレルギー性下痢などのアレルギー症状が軽減されることを明らかにした^{20,21}。亜麻仁油は食用油として頻用される大豆油と比較して、 ω -3 脂肪酸である α リノレン酸を多

く含んでいる。実際に、亜麻仁油餌を給餌したマウスの腸、特に免疫細胞が多く存在する粘膜固有層において、 α リノレン酸やEPAが蓄積されていることが明らかとなった²⁰⁾。 ω -3脂肪酸は様々な健康効果が知られているが、最近の研究から、そこからさらに代謝をうけた代謝物の効果が注目を集めている。著者らは、亜麻仁油餌を給餌したマウスの腸ではEPAの代謝物である17, 18-EpETEが多く産生されており、この17, 18-EpETEはアレルギー性下痢に対し予防的にも治療的にも効果を発揮することを明らかとした²²⁾。さらに17, 18-EpETEは、接触皮膚炎のモデル動物においても炎症抑制効果をもたらすことが明らかとなっている^{22, 23)}。同様のアプローチで各組織におけるEPAの代謝物を網羅的に調べたところ、鼻腔では15-HEPEが、皮膚では12-HEPEが、母乳中には14-HDPAが産生され、それぞれ異なるメカニズムで抗炎症・抗アレルギー効果を発揮することを明らかにした^{21, 24, 25)} (Fig. 2)。

また、体内の酵素で産生される代謝物だけでなく、腸内細菌も脂質代謝物を生成し、健康に寄与することも明らかになってきた。例えば、 α リノレン酸から腸内細菌によって生成される α KetoAは、抗炎症・抗アレルギー効果を持つことが示されており、新規ポストバイオティクスとして有用であることが示唆される²⁶⁾。

4. 腸内環境を良好に保つための細菌の多様性の重要性

これまでの例で示したように、様々な菌が存在する多様性の高い腸内細菌叢を作ることによって、効果的に有用な代謝物を産生することができる。腸内細菌の多様性のためには日々の食事が重要である。食事は私たちの栄養となるだけでなく、腸内細菌のエサであり、特定の食材ばかりを摂取する偏った食事では特定の菌のみが増殖し、多様性が減少する。このような状態をdysbiosisと言い、近年様々な疾患との関連が示唆されている²⁷⁾。一方で、多彩な食材を含む食事をする、それぞれをエサにする腸内細菌が増えることから多様性も高くなり、有用な物質を産生できる可能性が高くなる。ありきたりになるが、腸内環境をよくするためにも、バランスの良い食事をするのが大切である。

5. 精密栄養学

近年、人々は食に対して健康という「機能性」を求めるようになってきたが、食の健康効果には個人差が存在する。例えば、上述の脂質代謝物を対象にヒトサンプルを用いて解析したところ、血液中のEPAの量が同程度であるのにも関わらず、17, 18-EpETEが産生できない人が多くいるなど、同じ食品を摂取しても、宿主によって産生できる有用な代謝産物には大きな個人差がある。これが食の効果の

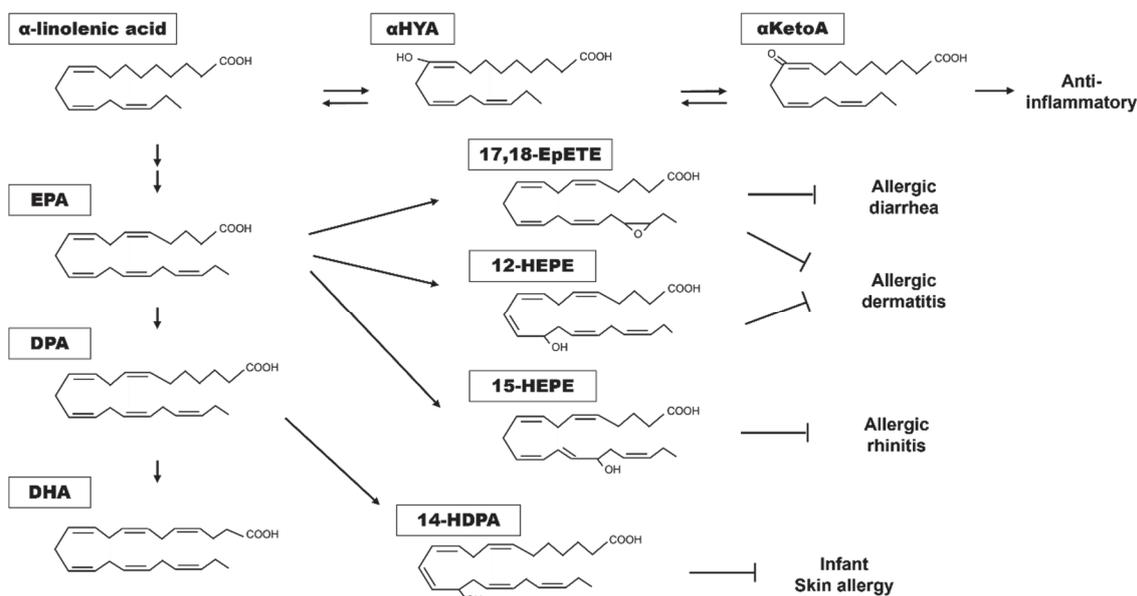


Fig. 2 Anti-inflammatory and anti-allergic effects of ω -3 fatty acid metabolites
 ω 3 fatty acids are converted into various metabolites in vivo and have effects on various organs.
 α HYA: 10-hydroxy-*cis*-12-*cis*-15-octadecadienoic acid
 α KetoA: 10-oxo-*cis*-12-*cis*-15-octadecadienoic acid
EPA: eicosapentaenoic acid
DPA: docosapentaenoic acid
DHA: docosahexaenoic acid
17,18-EpETE: 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid
12-HEPE: 12-hydroxyeicosapentaenoic acid
15-HEPE: 15-hydroxyeicosapentaenoic acid
14-HDPA: 14-hydroxydocosapentaenoic acid

個人差を生み出す一つの原因であると考えられる。このように、現在は個々の遺伝的背景や生活習慣、腸内細菌叢などに基づいた個別化された栄養指導が求められており、この個人差を生み出すメカニズムを解明しようとする「精密栄養学」が栄養学における新たな研究分野として注目されている。

著者らは、これらの個人差を予測するAIの開発や、特定の食品において効果が期待されない人に対する代替となる食事やサプリメントの開発を進めており、個別化/層別化された栄養指導システムの構築を目指している。さらに、精密栄養学は食品業界や医療分野においても応用が進んでおり、個別化されたサプリメントの開発や、個人の健康状態に応じた食事指導プログラムの提供が実現しつつある。このようなアプローチにより、特定の疾患リスクを持つ人々だけでなく、健康維持を目的とする一般消費者に対しても、より効果的な栄養管理を提供することができるかと期待される。

6. 腸内環境データベースを活用した健康に関連する腸内細菌の同定

著者らは、腸内細菌叢や生活習慣、健康診断情報などが収められた腸内細菌叢データベースであるNIBIOHN JMD (Japan Microbiome Database) を活用し、有用な菌や代謝物の同定に取り組んでいる²⁸⁾。その一例として、日本人特有の肥満や糖尿病に関連する腸内細菌の同定が挙げられる。

ヨーロッパでは肥満改善にアッカーマンシア菌 (*Akkermansia muciniphila*) が有用であることが報告されており、体重をコントロールするための食用菌としての開発が進められているが²⁹⁾、日本人はアッカーマンシア菌を所有している人は少ないことが判明した。そこで、NIBIOHN JMD を用いて解析したところ、肥満ではない人ならびに糖尿病でない人に多い菌の一つとしてブラウティア菌 (*Blautia wexlerae*) を見出し、動物モデルで肥満や糖尿病を予防する効果があることを確認した。また、メタボローム解析を行ったところ、ブラウティア菌はS-アデノシルメチオニンやL-オルニチンなど代謝促進が知られている物質や、酢酸や乳酸など腸内環境の改善に関与する有機酸を産生し、さらに難消化性デンプンであるアミロペクチンなどを菌体内に蓄積することで、代謝の促進や炎症の抑制、腸内環境の改善を促し、抗肥満効果もたらすことも明らかとなっている³⁰⁾。

ブラウティア菌を増やす鍵を握るのは食生活であることも分かっている。食物繊維の摂取など食事改善を推奨したところ、対象者におけるブラウティア菌存在比は増加することも明らかとなっており、人々が手軽に自身の腸内細菌を知ることができるツールを開発することで、人々の食への意識の向上、継続が期待される。

7. まとめ

ヒトの生活習慣や腸内環境、その他の生化学データについて最先端のヘルス情報科学を用いて解析、関連を見出し、動物モデルや培養細胞を用いてそのメカニズムを解析することで、個人ごとに適した食生活の提案ができる新しい社会の構築や、新しい食品や診断システムなどの開発など新産業の創出の実現が期待される。

文献

- 1) Wu J, Wang K, Wang X, Pang Y, Jiang C (2021) The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases. *Protein Cell* 12: 360-373
- 2) Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA (2018) The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell* 33: 570-580
- 3) Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG (2020) The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* 19: 179-194
- 4) Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE (2017) Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 7: 13537
- 5) Kurashima Y, Amiya T, Fujisawa K, Shibata N, Suzuki Y, Kogure Y, Hashimoto E, Otsuka A, Kabashima K, Sato S, Sato T, Kubo M, Akira S, Miyake K, Kunisawa J, Kiyono H (2014) The enzyme Cyp26b1 mediates inhibition of mast cell activation by fibroblasts to maintain skin-barrier homeostasis. *Immunity* 40: 530-541
- 6) Kunisawa J, Sugiura Y, Wake T, Nagatake T, Suzuki H, Nagasawa R, Shikata S, Honda K, Hashimoto E, Suzuki Y, Setou M, Suematsu M, Kiyono H (2015) Mode of Bioenergetic Metabolism during B Cell Differentiation in the Intestine Determines the Distinct Requirement for Vitamin B1. *Cell Rep* 13: 122-131.
- 7) Hirata SI, Sawane K, Adachi J, Isoyama J, Sugiura Y, Matsunaga A, Hosomi K, Tomonaga T, Suematsu M, Nagatake T, Kunisawa J (2020) Vitamin B1 Supports the Differentiation of T Cells through TGF- β Superfamily Production in Thymic Stromal Cells. *iScience* 23: 101426.
- 8) Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, Gohda M, Ishikawa I, Ogahara I, Kim N, Shimizu M, Kiyono H (2007) Sphingosine 1-phosphate dependence in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut

- epithelium. *J Exp Med* 204: 2335–48.
- 9) Kunisawa J, Hashimoto E, Ishikawa I, Kiyono H (2012) A pivotal role of vitamin B9 in the maintenance of regulatory T cells *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 7: e32094.
 - 10) Kinoshita M, Kayama H, Kusu T, Yamaguchi T, Kunisawa J, Kiyono H, Sakaguchi S, Takeda K (2012) Dietary folic acid promotes survival of Foxp3+ regulatory T cells in the colon. *J Immunol* 189: 2869–78.
 - 11) Kunisawa J, Kurashima Y, Kiyono H (2012) Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 64: 523–530.
 - 12) Mann ER, Lam YK, Uhlig HH (2024) Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nat Rev Immunol* 24: 577–595.
 - 13) Buttar J, Kon E, Lee A, Kaur G, Lunken G (2024) Effect of diet on the gut mycobiome and potential implications in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* 16: 2399360.
 - 14) Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F (2016). From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 165: 1332–1345.
 - 15) Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2014 Feb 15; 6(2): 41–51
 - 16) Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N (2021) SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* 80: 37–49.
 - 17) Soto-Martin EC, Warnke I, Farquharson FM, Christodoulou M, Horgan G, Derrien M, Faurie JM, Flint HJ, Duncan SH, Louis P (2020) Vitamin Biosynthesis by Human Gut Butyrate-Producing Bacteria and Cross-Feeding in Synthetic Microbial Communities. *mBio* 11: e00886–20.
 - 18) Park J, Hosomi K, Kawashima H, Chen YA, Mohsen A, Ohno H, Konishi K, Tanisawa K, Kifushi M, Kogawa M, Takeyama H, Murakami H, Kubota T, Miyachi M, Kunisawa J, Mizuguchi K (2022) Dietary Vitamin B1 Intake Influences Gut Microbial Community and the Consequent Production of Short-Chain Fatty Acids. *Nutrients* 14: 2078.
 - 19) Djuricic I, Calder PC (2021) Beneficial Outcomes of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Human Health: An Update for 2021. *Nutrients* 13: 2421.
 - 20) Kunisawa J, Arita M, Hayasaka T, Harada T, Iwamoto R, Nagasawa R, Shikata S, Nagatake T, Suzuki H, Hashimoto E, Kurashima Y, Suzuki Y, Arai H, Setou M, Kiyono H (2015) Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17, 18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci Rep* 5: 9750.
 - 21) Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, Hirata SI, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Suzuki H, Matsunaga A, Fukumitsu S, Aida K, Tomonaga T, Arita M, Kunisawa J (2019) Dietary Omega-3 Fatty Acid Dampens Allergic Rhinitis via Eosinophilic Production of the Anti-Allergic Lipid Mediator 15-Hydroxyeicosapentaenoic Acid in Mice. *Nutrients* 11: 2868.
 - 22) Nagatake T, Shiogama Y, Inoue A, Kikuta J, Honda T, Tiwari P, Kishi T, Yanagisawa A, Isobe Y, Matsumoto N, Shimojou M, Morimoto S, Suzuki H, Hirata SI, Steneberg P, Edlund H, Aoki J, Arita M, Kiyono H, Yasutomi Y, Ishii M, Kabashima K, Kunisawa J (2018) The 17, 18-epoxyeicosatetraenoic acid-G protein-coupled receptor 40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *J Allergy Clin Immunol* 142: 470–484.e12.
 - 23) Saika A, Nagatake T, Kishino S, Park SB, Honda T, Matsumoto N, Shimojou M, Morimoto S, Tiwari P, Node E, Hirata SI, Hosomi K, Kabashima K, Ogaawa J, Kunisawa J (2019) 17(S), 18(R)-epoxyeicosatetraenoic acid generated by cytochrome P450 BM-3 from *Bacillus megaterium* inhibits the development of contact hypersensitivity via G-protein-coupled receptor 40-mediated neutrophil suppression. *FASEB Bioadv* 2: 59–71.
 - 24) Saika A, Nagatake T, Hirata SI, Sawane K, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Morimoto S, Node E, Tiwari P, Hosomi K, Matsunaga A, Honda T, Tomonaga T, Arita M, Kabashima K, Kunisawa J (2021) ω 3 fatty acid metabolite, 12-hydroxyeicosapentaenoic acid, alleviates contact hypersensitivity by downregulation of CXCL1 and CXCL2 gene expression in keratinocytes via retinoid X receptor α . *FASEB J* 35: e21354.
 - 25) Hirata SI, Nagatake T, Sawane K, Hosomi K, Honda T, Ono S, Shibuya N, Saito E, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Suzuki H, Matsunaga A, Tomonaga T, Kiyono H, Kabashima K, Arita M, Kunisawa J (2020) Maternal ω 3 docosapentaenoic acid inhibits infant allergic dermatitis through TRAIL-expressing plasmacytoid dendritic cells in mice. *Allergy*. 75: 1939–1955.

- 26) Nagatake T, Kishino S, Urano E, Murakami H, Kitamura N, Konishi K, Ohno H, Tiwari P, Morimoto S, Node E, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Sawane K, Honda T, Inoue A, Uwamizu A, Matsuzaka T, Miyamoto Y, Hirata SI, Saika A, Shibata Y, Hosomi K, Matsunaga A, Shimano H, Arita M, Aoki J, Oka M, Matsutani A, Tomonaga T, Kabashima K, Miyachi M, Yasutomi Y, Ogawa J, Kunisawa J (2022) Intestinal microbe-dependent ω 3 lipid metabolite α KetoA prevents inflammatory diseases in mice and cynomolgus macaques. *Mucosal Immunol* 15: 289–300.
- 27) Chen Y, Zhou J, Wang L (2021) Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 11: 625913.
- 28) Chen YA, Park J, Natsume-Kitatani Y, Kawashima H, Mohsen A, Hosomi K, Tanisawa K, Ohno H, Konishi K, Murakami H, Miyachi M, Kunisawa J, Mizuguchi K (2020) MANTA, an integrative database and analysis platform that relates microbiome and phenotypic data. *PLoS One* 15: e0243609.
- 29) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA); Turck D, Bohn T, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsabouri S, Vinceti M, Cubadda F, Frenzel T, Heinonen M, Marchelli R, Neuhäuser-Berthold M, Poulsen M, Prieto Maradona M, Schlatter JR, van Loveren H, Ackert R, Knutsen HK (2021) Safety of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA J* 19: e06780.
- 30) Hosomi K, Saito M, Park J, Murakami H, Shibata N, Ando M, Nagatake T, Konishi K, Ohno H, Tanisawa K, Mohsen A, Chen YA, Kawashima H, Natsume-Kitatani Y, Oka Y, Shimizu H, Furuta M, Tojima Y, Sawane K, Saika A, Kondo S, Yonejima Y, Takeyama H, Matsutani A, Mizuguchi K, Miyachi M, Kunisawa J (2022) Oral administration of *Blautia wexlerae* ameliorates obesity and type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota. *Nat Commun* 13: 4477.