

第34回腸内フローラシンポジウム

The 34th Symposium on Intestinal Microbiota, Tokyo, 2026

腸内フローラと食事・アレルギー Intestinal Microbiota : Diet and Allergies

講演要旨集

Abstracts

日 時 令和 8 年10月23日(金) 10:00～17:30

Date : Friday, October 23, 2026 Time :10:00 - 17:30

場 所 ニューピアホール（東京都港区海岸 1-11-1）

Venue : New Pier Hall (1-11-1 Kaigan, Minato-ku, Tokyo)

主 催 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団

Organizer : Yakult Bio-Science Foundation

後 援 文 部 科 学 省

Support : Ministry of Education, Culture, Sports, Science and
Technology - Japan

プ ロ グ ラ ム

午 前 の 部 10:00~12:00

主 催 者 挨 拶 石川 文保 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団 理事長

来 賓 挨 拶 文部科学省

は じ め に 神谷 茂 (杏林大学)

特別講演 1 座長：神谷 茂 (杏林大学)
「精密栄養学とマイクロバイオーーム」 3
Eran Elinav (ワイツマン科学研究所 イスラエル、ドイツがん研究センター ドイツ)

特別講演 2 座長：新藏 礼子 (東京大学)
「腸内フローラとアレルギー、消化管で何がおきているのか？」 7
野村 伊知郎 (国立成育医療研究センター)

午 後 の 部 13:15~17:30

シンポジウム 1 腸内フローラと食事
座長：八村 敏志 (東京大学)
堀 正敏 (東京大学)

講 演 1 「精密マイクロバイオーーム治療に向けた宿主 - 微生物相互作用の解明」 13
Sin-Hyeog Im (浦項工科大学 韓国)

講 演 2 「腸内細菌による粘膜バリア制御とその生理学的意義」 18
長谷 耕二 (東京大学医科学研究所)

講 演 3 「アジア人の腸内細菌叢に学ぶ食と微生物の共生のかたち」 22
中山 二郎 (九州大学大学院農学研究院)

ディスカッション

— 休 憩 15:10~15:30 —

シンポジウム 2 腸内フローラとアレルギー
座長：大草 敏史 (順天堂大学)
吉田 康人 (ヤクルト本社中央研究所)

講 演 1 「腸内フローラと食物アレルギー：予防・治療への臨床的アプローチ」 27
山本 貴和子 (国立成育医療研究センターアレルギーセンター)
講演：苛原 誠 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)

講 演 2 「好酸球性消化管疾患と腸内細菌叢」 36
正田 哲雄 (シンシナティ小児病院医療センター アメリカ)

講 演 3 「腸内フローラと小児のアレルギー：コホート研究からの知見」 43
下条 直樹 (千葉大学医学部附属病院 アレルギーセンター)

ディスカッション

P R O G R A M

10 : 00 ~ 12 : 00

Welcome Address : Fumiyasu Ishikawa (President, Yakult Bio-Science Foundation, Tokyo)

Guest Address : Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

Introduction : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)

Keynote Lecture 1:

Chair : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)

“On precision dieting and the microbiome” 5

Eran Elinav (Weizmann Institute of Science, Israel | German Cancer Research Center (DKFZ), Germany)

Keynote Lecture 2:

Chair : Reiko Shinkura (The University of Tokyo, Tokyo)

“Gut microbiota and allergy: what's happening inside the gut?” 10

Ichiro Nomura (National Center for Child Health and Development, Tokyo)

13 : 15 ~ 17 : 30

Symposium 1: Intestinal Microbiota and Diet

Chair : Satoshi Hachimura (The University of Tokyo, Tokyo)

Chair : Masatoshi Hori (The University of Tokyo, Tokyo)

1. “Decoding host-microbe interactions for precision microbiome therapy” 15

Sin-Hyeog Im (Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea)

2. “Microbiota-mediated regulation of the mucosal barrier: physiological significance” 20

Koji Hase (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo)

3. “Insights from Asian gut microbiomes: symbiotic relationships between diet and microbes” ... 24

Jiro Nakayama (Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka)

Discussion

— 15 : 10 ~ 15 : 30 Break —

Symposium 2: Intestinal Microbiota and Allergies

Chair : Toshifumi Ohkusa (Juntendo University School of Medicine, Tokyo)

Chair : Yasuto Yoshida (Yakult Central Institute, Tokyo)

1. “Gut microbiota and food allergy: clinical approaches for prevention and treatment” 31

Kiwako Yamamoto-Hanada (Allergy Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo)

Speaker: Makoto Irahara (Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima)

2. “Eosinophilic gastrointestinal diseases and gut microbiome” 39

Tetsuo Shoda (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA)

3. “Gut microbiota and allergic diseases in children: insights from cohort studies” 46

Naoki Shimojo (Allergy Center, Chiba University Hospital, Chiba)

Discussion

精密栄養学とマイクロバイオーーム

Eran Elinav

ワイツマン科学研究所 イスラエル

氏名

Eran Elinav 教授 (M.D., Ph.D.)

所属

イスラエル・ワイツマン科学研究所 システム免疫学部門

ドイツがん研究センター (DKFZ) マイクロバイオーーム・がん部門

都市・国

レホヴォット (イスラエル)

略歴

Eran Elinav 教授 (M.D., Ph.D.) は、イスラエルのワイツマン科学研究所において「宿主-マイクロバイオーーム相互作用研究室」を主宰するとともに、ドイツがん研究センター (DKFZ) の「マイクロバイオーーム・がん部門」の責任者を務めている。Elinav 教授は、宿主、マイクロバイオーーム、および食事の相互作用の分子基盤と、それらが健康および疾患に及ぼす影響の解明に取り組んでおり、個別化医療および個別化栄養学の実現を目標としている。

Elinav 教授は、エルサレム・ヘブライ大学医学部を優秀な成績 (magna cum laude) で卒業し、医学学位 (M.D.) を取得した。その後、内科専門研修を修了し、テルアビブ医療センター消化器病研究所において Physician-Scientist (臨床医科学者) として勤務した。続いてワイツマン科学研究所にて免疫学の博士号 (Ph.D.) を取得し、その後、米国イェール大学医学部で博士研究員 (ポスドク) を務めた。2021 年から 2025 年までワイツマン科学研究所システム免疫学部門長を務め、また 2021 年より中国科学技術大学の名誉教授を務めている。

これまでに主要な査読付き学術誌に 250 編以上の論文を発表している。受賞歴には、Helen and Martin Kimmel Award (2024 年)、German Association of Gastroenterology Ismar Boas Medal (2023 年)、Landau Prize for Biomedical Research (2018 年)、Morris Levinson Prize (2016 年)、Lindner Prize (2016 年)、Rappaport Prize for Biomedical Sciences (2015 年)、Alon Foundation Award (2012 年)、ならびに Rosenblatt Award (2011 年) が含まれる。

2017 年よりハワード・ヒューズ医学研究所 (HHMI) およびビル&メリンダ・ゲイツ財団の研究者を務めるとともに、カナダ先端研究機構 (Canadian Institute for Advanced Research: CIFAR) のフェローに選出されている (2017 年)。

さらに、欧州分子生物学機構 (European Molecular Biology Organization: EMBO、2016 年)、米国微生物学アカデミー (American Academy of Microbiology、2022 年)、ドイツ国立科学アカデミー・レオポルディーナ (Leopoldina、2025 年)、および欧州がん科学アカデミー (European Academy of

Cancer Sciences、2025年）の選出会員である。

要旨

ヒトの共生生態系である「マイクロバイオーーム」は、栄養、生息環境、生体に関連するシグナルなど、多様な内因性および環境由来の情報を人体へ伝達することによって、私たちの健康の制御に重要な役割を果たしている。宿主とマイクロバイオーームとの相互作用の破綻は、ヒト疾患の発症や健康寿命、さらには加齢関連疾患に深く関与している。これには、心血管代謝性疾患、感染症への感受性亢進、炎症性疾患のみならず、がんや神経変性疾患も含まれる。

Elinav 研究室では、健康状態およびさまざまな一般的ヒト疾患において、宿主、マイクロバイオーーム、および食事由来シグナルの間で生じる双方向性制御機構の解明を進めている。実験的手法と計算科学的技術を組み合わせることで、食事、環境、免疫系および代謝系が、マイクロバイオーームを介して発症する多因子性ヒト疾患に果たす因果的寄与の解読を目指している。

その一例として、我々が開発したメタゲノム情報に基づくメタプロテオミクス解析パイプライン「Integrated Proteogenomics of HOst-MicrobiomE-Diet (IPHOMED)」は、マイクロバイオーームの機能、マイクロバイオーームに対する宿主の機能的応答、そして食事エクスポソーム（食事由来の総暴露情報）を、単一栄養素レベルの解像度で、非侵襲的かつ高精度に同時定量することを初めて可能にした。

IPHOMED を用いることで、食事がマイクロバイオーーム関連の多因子性疾患に与える因果的寄与を解明し、異なる生物界（trans-kingdom）を横断するバイオマーカーを構築するとともに、これらの過程に対する食事および消化機能の調節的役割を明らかにすることが可能となる。

さらに、IPHOMED と人工知能（AI）パイプラインを統合することにより、精密栄養学（Precision Nutrition）を、代謝性疾患のみならず非代謝性疾患に対しても実用的な治療・予防アプローチへと発展させることが可能となる。

このような機序レベルでの理解は、マイクロバイオーームおよびその制御を活用し、精密医療に基づくヒト疾患の予防と治療を実現する基盤となることが期待される。

On precision dieting and the microbiome

Eran Elinav

Weizmann Institute of Science, Israel

Name

Prof. Eran Elinav, M.D., Ph.D.

Affiliations

Department of Systems Immunology, Weizmann Institute of Science, Israel

Microbiome & Cancer Division, German Cancer Research Center (DKFZ), Germany

City, Country

Rehovot, Israel

Brief curriculum vitae

Prof. Eran Elinav, M.D., Ph.D. heads the Host-Microbiome Interaction lab at the Weizmann Institute of Science, Israel and the Microbiome & Cancer division, German Cancer Research Center (DKFZ), Germany. Elinav focuses on deciphering the molecular basis of host-microbiome-dietary interactions and their effects on health and disease, with a goal of personalizing medicine and nutrition. Elinav completed his medical doctor's (MD) degree at the Hebrew University of Jerusalem (*magna cum laude*), followed by a residency in internal medicine, and a physician-scientist position at the Tel Aviv Medical Center Gastroenterology institute. He received a PhD in immunology from the Weizmann Institute of Science, followed by a postdoctoral fellowship at Yale University School of Medicine. From 2021-2025, Elinav headed the Department of System's immunology, Weizmann Institute of Science, and, since 2021, he is an honorary professor at the University of Science & Technology of China. Elinav has published more than 250 publications in leading peer-reviewed journals. His honors include The Helen and Martin Kimmel Award (2024), Ismar Boas Medal of the German Association of Gastroenterology (2023), Landau Prize for biomedical research (2018), Morris Levinson Prize (2016), Lindner Prize (2016), Rappaport Prize for Biomedical Sciences (2015), Alon Foundation Award (2012), and the 2011 Rosenblatt award. Since 2017 he is an HHMI and a Gates Foundation researcher and a fellow at the Canadian Institute for Advanced Research (2017). Elinav is an elected member of the European Molecular Biology Organization (2016), the American Academy of Microbiology (2022), the German National Academy of Sciences (Leopoldina, 2025), and the European Academy of Cancer Sciences (2025).

Abstract

Human commensal ecosystems ('microbiomes') play critical roles in regulating

our health, by relaying multiple endogenous and environmental signals into the human body, ranging from nutritional, bio-geographic, and immune-related cues. Dysregulation of host-microbiome interactions constitutes a critical contributor to human disease and to healthy aging and age-related diseases, ranging from cardiometabolic disease, infectious predisposition, inflammatory disease, to even cancer and neurodegeneration. The Elinav lab pursues mechanisms participating in the reciprocal regulation between the host, its microbiome and dietary cues in health and a variety of common human disorders. Using a variety of experimental and computational technologies, we aim to decode the causal contributions of diet, the environment and the immune and metabolic systems to microbiome-contributed human multi-factorial diseases. For example, our metagenome-informed metaproteomics (Integrated Proteogenomics of H_Ost-MicrobiomE-Diet, IPHOMED) pipeline enables, for the first time, to non-invasively, accurately, and simultaneously quantify microbiome function, host functional responses to the microbiome, and the dietary exposome at single nutrient resolution. Using IPHOMED, we are able to decode the causal contributions of diet to microbiome-connected human multi-factorial diseases, construct trans-kingdom biomarkers, and decode the modulatory roles of diet and digestion on these processes. As such, integration of IPHOMED together with AI pipelines enables to progress precision nutrition as a viable modality in metabolic and non-metabolic human diseases. Such mechanistic understanding may enable to harness the microbiome, and its modulation, towards precision human disease prevention and treatment.

腸内フローラとアレルギー、消化管で何がおきているのか？

野村 伊知郎

国立成育医療研究センター 研究所

好酸球性消化管疾患研究室／病院アレルギーセンター

略歴

a. 出生年・地

1962年・高知県高知市

b. 最終学歴

1991年 高知医科大学大学院医学研究科 修了（医学博士）

c. 主な職歴

1986年 高知医科大学医学部 卒業

1991年 室戸中央病院 小児科医長

1997年 国立小児病院 アレルギー科レジデント

2000年 National Jewish Medical and Research Center（米国）Research Scholar

2003年～以後現在まで 国立成育医療研究センター アレルギー科 医員

2007年 国立病院機構神奈川病院 小児科医長

2010年 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー研究部 上級研究員

2018年以降 国立成育医療研究センター研究所 好酸球性消化管疾患研究室 室長、アレルギーセンター医師（併任）

d. 主な研究テーマ

新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸炎を中心とする非IgE依存性消化管食物アレルギーおよび好酸球性消化管疾患（EGID）の疾患概念確立・病態解明・診断治療法の開発

e. 主な受賞

2003年 AAAAI/Sepracor Excellent Research Award（米国アレルギー喘息免疫学会）

2011年 優秀演題賞（日本小児栄養消化器肝臓学会）

2018年 優秀口演賞（米国好酸球性消化管疾患家族団体・米国アレルギー喘息免疫学会）

2025年 優秀演題賞（日本小児アレルギー学会）

2010年～2028年 厚生労働省 難治性疾患好酸球性消化管疾患研究班代表

2012年～2027年 Best Doctor in Japan

要旨

腸内フローラの乱れが様々な既知の疾患を悪化させることがわかってきた

近年、腸内フローラは消化器疾患のみならず、動脈硬化、肥満、2型糖尿病、がん免疫療法の治療効果など、多くの疾患に深く関与することが明らかとなってきた。再発性 *Clostridioides difficile* 感染症に対する糞便微生物移植（FMT）の成功は、「腸内細菌を治療標的とする医療」が現実となったことを示しています。また、腸内フローラと脳疾患の gut-brain axis も急速に研究が進み、うつ病、自閉スペクトラム症、パーキンソン病などとの関連が報告されています。これらの多くは相関関係が証明された段階にあります。

アレルギー疾患と腸内フローラ

アレルギー疾患においても、発見が続いています。最大の発見は、「生後早期の腸内フローラ形成が、その後のアレルギー疾患発症を大きく左右する」という概念です。農場環境で育つ子どものアレルギー発症率が低いことを説明する「ファームエフェクト」、生後3か月の腸内細菌叢によって、将来の喘息発症を予測できるという研究、Clostridiales 菌による制御性 T 細胞の誘導、食物アレルギー抑制機構、生後1年間の腸内フローラ成熟遅延がアトピー性皮膚炎・喘息・食物アレルギー・アレルギー性鼻炎の共通危険因子となることなど、動物実験と出生コホート研究の双方から因果関係を支持するエビデンスが蓄積されています。

何が腸内フローラを傷つけるのか

このように大切な腸内フローラを傷つけるものとしては、①抗生物質の使用、②超加工食品に含まれる、乳化剤・人工甘味料・精製糖・トランス脂肪酸・保存料、③プロトンポンプ阻害薬、④慢性的ストレス、⑤睡眠障害、⑥帝王切開、⑦環境中の界面活性剤や PFAS など、現代社会には腸内フローラを攪乱する要因が数多く存在します。これらの環境変化が免疫系に長期的な影響を及ぼしている可能性があります。

急激に増加してきた新たなアレルギー疾患群：消化管アレルギー

このような環境の中で、2000年以降、3つの消化管アレルギー疾患が急激に増加してきました。すなわち新生児・乳児早期発症の慢性型消化管アレルギー、Acute FPIES（急性エフパイーズ）、好酸球性胃腸炎です。これらは従来の IgE 依存性食物アレルギーとは異なる病態を示し、T 細胞が病態の主体と考えられており、診断・治療ともに未解決の課題が多く残されています。

新生児乳児消化管アレルギーは、0.2%程度が発症しますが、1/4が早期新生児期の発症です。アレルギーの感作が成立するためには、2週間程度かかると考えられていますが、母胎内で既に感作が成立して、生後数日で発症すると考えられています。一部の胎児 MRI で出生前の腸管の異常が見られています。命に係わる壊死性腸炎、体重増加不良なども見られるため、注意が必要な疾患です。

Acute FPIES は、2016年頃から急激に増加しつつあり、出生児の 1-2%が罹患すると考えられています。なぜか卵黄というほとんどが脂質で構成された食物で起きることが

多いのが不思議です。最近、成人発症の急激な腹痛、腹部膨満の患者さん、Adult-onset FPIES も多いことがわかってきました。

好酸球性消化管疾患は、欧米の白人男性に多い、好酸球性食道炎と、日本などに多い、男女差はない好酸球性胃腸炎があります。65%を占める持続型は、生涯にわたって QOL が低下するため、副作用のない治療法開発が重要です。私たちが開発した Rainbow 食事療法によってほとんどが改善すること、しかし、表示義務がないとされている食品中の加水分解タンパク質が治療の大きな妨げとなっている現状も紹介します。

腸内フローラの乱れが消化管アレルギーの発症と関わっているだろうことは、想像できると思います。消化管アレルギーの治療戦略にどのような可能性をもたらすのかについて考察します。

Gut flora and allergies: What's happening in the gastrointestinal tract?

Ichiro Nomura

National Center for Child Health and Development,
Division of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, Allergy Center, Tokyo

Biography

a. Year and Place of Birth

1962, Kochi City, Kochi Prefecture, Japan

b. Education

1991: Ph.D. (Medicine), Graduate School of Medicine, Kochi Medical University, Japan

c. Professional Experience

1986: Graduated from Kochi Medical University School of Medicine

1991: Chief Pediatrician, Muroto Central Hospital

1997: Resident in Allergy, National Children's Hospital, Japan

2000: Research Scholar, National Jewish Medical and Research Center, USA

2003-Present: Staff Physician, Department of Allergy, National Center for Child Health and Development (NCCHD), Japan

2007: Chief Pediatrician, National Hospital Organization Kanagawa Hospital, Japan

2010: Senior Research Scientist, Department of Allergy and Clinical Immunology, Research Institute, NCCHD

2018-Present: Director, Division of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, Research Institute, NCCHD; Physician, Allergy Center (concurrent appointment)

d. Major Research Interests

Establishment of disease concepts, elucidation of pathophysiology, and development of diagnostic and therapeutic approaches for non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies, particularly food protein-induced enterocolitis in neonates and infants, as well as eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs).

e. Honors and Awards

2003: AAAAI/Sepracor Excellent Research Award, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)

2011: Outstanding Presentation Award, Japanese Society of Pediatric Nutrition, Gastroenterology and Hepatology

2018: Outstanding Oral Presentation Award, American Partnership for Eosinophilic Disorders (APFED) / American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)

2025: Outstanding Presentation Award, Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology

2010-2028: Principal Investigator, Ministry of Health, Labour and Welfare Research Program on Intractable Eosinophilic Gastrointestinal Disorders

2012-2027: Best Doctors in Japan

Abstract

Disruption of the gut microbiota can exacerbate a variety of known diseases.

In recent years, it has become evident that the gut microbiota is deeply involved not only in gastrointestinal diseases but also in a wide range of conditions, including atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes, and the efficacy of cancer immunotherapy. The success of fecal microbiota transplantation (FMT) for recurrent *Clostridioides difficile* infection demonstrates that "medicine targeting gut bacteria as a therapeutic target" has become a reality.

Research into the gut-brain axis—the relationship between the gut microbiota and brain disorders—has also progressed rapidly, with associations reported for depression, autism spectrum disorder, and Parkinson's disease. However, most of these findings remain at the stage of demonstrated correlation rather than established causation.

Allergic Diseases and the Gut Microbiota

Discoveries continue to accumulate in the field of allergic diseases as well. The most significant finding is the concept that "gut microbiota formation in early infancy substantially determines the subsequent development of allergic diseases." Evidence supporting a causal relationship has accumulated from both animal experiments and birth cohort studies, including: the "farm effect," which explains the lower incidence of allergic disease among children raised in farm environments; research showing that the gut microbiota composition at 3 months of age can predict future asthma development; the induction of regulatory T cells by *Clostridiales* species and the mechanisms by which they suppress food allergy; and the finding that delayed maturation of the gut microbiota during the first year of life serves as a common risk factor for atopic dermatitis, asthma, food allergy, and allergic rhinitis.

What Damages the Gut Microbiota

Given how important the gut microbiota is, modern society is replete with factors that disrupt it, including: ① antibiotic use; ② emulsifiers, artificial sweeteners, refined sugars, trans fats, and preservatives contained in ultra-processed foods; ③

proton pump inhibitors; ④ chronic stress; ⑤ sleep disturbances; ⑥ cesarean section; and ⑦ environmental surfactants and PFAS. These environmental changes may be exerting long-term effects on the immune system.

A Rapidly Increasing Group of New Allergic Diseases: Gastrointestinal Food Allergy

Against this environmental backdrop, three gastrointestinal allergic diseases have increased rapidly since 2000: chronic-type gastrointestinal food allergy with onset in the neonatal/early infantile period, Acute FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome), and eosinophilic gastrointestinal disorders. These conditions present with a pathophysiology distinct from conventional IgE-dependent food allergy, are thought to be primarily T-cell-mediated, and many challenges remain unresolved in both diagnosis and treatment.

Neonatal/infantile gastrointestinal food allergy affects approximately 0.2% of infants, with about one-quarter presenting during the early neonatal period. Sensitization is generally thought to require approximately two weeks to establish; however, in these cases, sensitization appears to occur in utero, with disease onset within days after birth. Some fetal MRI studies have revealed prenatal intestinal abnormalities. Because this disease can present with life-threatening necrotizing enterocolitis and poor weight gain, it requires careful clinical attention.

Acute FPIES has been increasing sharply since around 2016, with an estimated incidence of 1-2% among newborns. It is curious that this condition is often triggered by egg yolk—a food composed almost entirely of lipids. Recently, it has also become apparent that adult-onset FPIES, presenting with sudden abdominal pain and abdominal distension, is more common than previously recognized.

Eosinophilic gastrointestinal disorders include eosinophilic esophagitis, which is more common among white males in Western countries, and eosinophilic gastroenteritis, which is more prevalent in countries such as Japan and shows no sex difference. The persistent form, which accounts for 65% of cases, causes lifelong impairment of quality of life, making the development of treatments without adverse effects an important priority. I will present data showing that most patients improve with the Rainbow diet therapy that we developed, while also discussing how hydrolyzed proteins in foods—which are currently not subject to mandatory labeling requirements—pose a major obstacle to treatment.

It is reasonable to imagine that disruption of the gut microbiota is involved in the development of gastrointestinal food allergy. I will discuss the possibilities this raises for therapeutic strategies targeting gastrointestinal food allergy.

精密マイクロバイオーム治療に向けた宿主－微生物相互作用の解明

Sin-Hyeog Im

浦項工科大学校 (POSTECH) 韓国

氏名

Sin-Hyeog Im 教授 (Ph.D.)

所属

韓国・浦項工科大学校 (POSTECH)

都市・国

浦項 (韓国)

略歴

Sin-Hyeog Im 教授 (Ph.D.) は、韓国・浦項工科大学校 (POSTECH) 生命科学科教授であり、難治性疾患を対象とした AI 駆動型精密マイクロバイオーム治療薬を開発するバイオテクノロジー企業 ImmunoBiome Inc. の創設者兼最高経営責任者 (CEO) を務めている。

2001年にイスラエルのワイツマン科学研究所において免疫学の博士号 (Ph.D.) を取得し、2003年に米国ハーバード大学医学部において博士研究員研修を修了した。Im 教授の研究は、免疫制御および免疫寛容の基盤となる細胞学的・分子学的機構の解明に焦点を当てている。分子レベルでは、制御性 T 細胞 (Treg 細胞)、濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh 細胞) および濾胞性制御性 T 細胞 (Tfr 細胞) の分化、機能および安定性におけるサイトカインや転写因子の役割を明らかにしてきた。

これらの研究成果を基盤として、現在は宿主と微生物の相互作用ならびにその免疫恒常性への影響の解明へと研究を発展させ、がん、炎症性疾患および神経発達症に対する精密マイクロバイオーム治療法の開発を目指している。これらの研究成果を治療へ応用するため、ヒト免疫・マイクロバイオームスクリーニングプラットフォームと、治療応答予測および精密マイクロバイオーム介入を可能にする AI 搭載マイクロバイオーム解析プラットフォームという 2つの独自技術基盤を構築した。

これらのプラットフォームを活用し、がん、炎症性疾患および自閉スペクトラム症に対する治療可能性を有する複数の生菌治療製剤 (Live Biotherapeutic Product : LBP) 候補ならびに微生物エフェクター分子を同定している。これまでに主要な国際査読誌に 160 報を超える論文を発表し、マイクロバイオーム治療に関する多数の特許を保有している。また、韓国分子細胞生物学会生命科学賞 (2019 年)、KAI-Genexine Grand Achievement Award (2020 年) などを受賞している。

要旨

腸内細菌叢は免疫恒常性の維持において中心的な役割を果たしており、炎症性疾患、がん、神経発達症の発症や進展、さらには免疫療法への応答にも影響を及ぼしている。近年の知見から、マイクロバイオーム治療の有効性は個々の患者がもともと保有しているマイ

クロバイオーム構成に大きく左右されることが明らかになっている。そのため、疾患の種類を問わず、マイクロバイオームに基づく治療介入を行う際には、受療者のマイクロバイオームを包括的に解析することが重要な前提条件となる。

精密マイクロバイオーム治療を実現するため、我々は相補的な2つのプラットフォーム技術を開発した。IM.BERT™は、3万件を超える臨床データおよびメタゲノムデータセットを用いて学習したディープラーニングモデルであり、微生物叢の構成、機能的潜在能、代謝活性ならびに宿主と微生物の相互作用を高解像度で解析することで、治療応答性の予測を可能にする。Avatiome™は、免疫表現型解析、シングルセル・トランスクリプトーム解析および機能検証を統合したAI活用型ヒト免疫・マイクロバイオームプラットフォームであり、特定の免疫学的機能を有する微生物および微生物エフェクター分子の同定を可能にする。

これらのプラットフォームを用いて、我々は複数の疾患モデルにおいて特徴的な治療活性を示す微生物候補を同定した。IMB002は炎症性腸疾患および関節リウマチの前臨床モデルにおいて強力な免疫調節作用を示した。また、IMB001は腫瘍免疫微小環境を再構築することにより抗腫瘍免疫を増強し、免疫チェックポイント阻害薬への応答性を改善した。

さらに、自閉スペクトラム症のBTBRマウスモデルを用いた研究において、マイクロバイオームを標的とした介入は、腸内細菌叢の構成が神経免疫機能および行動表現型に深い影響を及ぼすことを示した。特定の微生物株の投与または糞便微生物叢移植(FMT)により、脳内常在性T細胞の恒常性が回復し、とくにグルタミン酸・GABA経路に関連する腸内細菌由来代謝物が正常化されるとともに、行動特性の改善が認められた。

さらに我々は、それぞれの細菌株が有する治療機能を再現できる微生物エフェクター分子を同定した。これらの成果は、経験的なマイクロバイオーム介入から、受療者のマイクロバイオームおよび免疫状態の定量的解析に基づいて治療法を選択する精密マイクロバイオーム治療への転換を支持するものである。

講演関連主要文献

1. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3+ regulatory T cells. *Sci Immunol.* 2018;3(28):eaat6975.
2. Structural specificities of cell surface β -glucan polysaccharides determine commensal yeast mediated immuno-modulatory activities. *Nat Commun.* 2021;12(1):3611.
3. A dietary commensal microbe enhances antitumor immunity by activating tumor macrophages to sequester iron. *Nat Immunol.* 2024;25(5):790-801.
4. Gut microbiota and brain-resident CD4+ T cells shape behavioral outcomes in autism spectrum disorder. *Nat Commun.* 2025;16:6422.
5. Gut microbiota in regulatory T cell generation and function: mechanisms and health implications. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2516702.
6. Beyond gut feeling: Decoding the Gut-Immune-Brain axis in health and disease. *Cell Mol Immunol.* 2025;22(11):1287-1312.
7. Commensal microbe-derived butyrate enhances T follicular helper cell function to boost mucosal vaccine efficacy. *Microbiome.* 2026;14(1):37.

Decoding host – microbe interactions for precision microbiome therapy

Sin-Hyeog Im

Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Korea

Name

Prof. Sin-Hyeog Im, Ph.D

Institution

Pohang University of Science and Technology (POSTECH)

City, Country

Pohang, Republic of Korea

Brief curriculum vitae

Dr. Sin-Hyeog Im is a Professor of Life Sciences at Pohang University of Science and Technology (POSTECH) and the Founder & CEO of ImmunoBiome Inc., a biotechnology company developing AI-driven precision microbiome therapeutics for intractable diseases. He received his Ph.D. in Immunology from the Weizmann Institute of Science (2001) and completed postdoctoral training at Harvard Medical School (2003). Dr. Im's research focuses on the cellular and molecular mechanisms underlying immune regulation and tolerance. At the molecular level, his work elucidated the roles of cytokines and transcription factors in the differentiation, function, and stability of regulatory T (Treg) cells, follicular helper (Tfh) and regulatory T (Tfr) cells. Building on this foundation, his research has expanded to investigate host–microbe interactions and their impact on immune homeostasis, with the goal of developing precision microbiome therapeutics for cancer, inflammatory diseases, and neurodevelopmental disorders. To translate these discoveries into therapeutic applications, his laboratory has established two proprietary platform technologies: a human immune–microbiome screening platform and an AI-powered microbiome analysis platform that predicts therapeutic responses and enables precision microbiome interventions. Using these platforms, his team has identified multiple live biotherapeutic product (LBP) candidates and microbial effector molecules with therapeutic potential for cancer, inflammatory diseases, and autism spectrum disorder. Dr. Im has published over 160 peer-reviewed scientific articles in leading international journals and holds numerous patents in microbiome therapeutics. His research has been recognized with several prestigious awards, including the Life Science Award from the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (2019) and the KAI-Genexine Grand Achievement Award (2020).

Abstract

The intestinal microbiota plays a central role in regulating immune homeostasis and influences the development of inflammatory diseases, cancer, and neurodevelopmental disorders, as well as responses to immunotherapies. Growing evidence indicates that the efficacy of microbiome therapeutics is strongly shaped by the recipient's baseline microbiota. Therefore, comprehensive profiling of the recipient microbiome should be an essential prerequisite for microbiome-based interventions, regardless of disease indication. To enable precision microbiome therapy, we developed two complementary platform technologies. IM.BERTTM, a deep learning model trained on more than 30,000 clinical and metagenomic datasets, enables high-resolution characterization of microbial composition, functional capacity, metabolic activity, and host-microbe interactions, thereby enabling prediction of therapeutic responsiveness. AvatiomeTM is an AI-enabled human immune-microbiome platform that integrates immunophenotyping, single-cell transcriptomics, and functional validation to identify microorganisms and microbial effectors with defined immunological functions. Using these platforms, we identified microbial candidates with distinct therapeutic activities across multiple disease models. IMB002 showed potent immunoregulatory activity in preclinical models of inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. IMB001 enhanced anti-tumor immunity and improved responses to immune checkpoint inhibitors by remodeling the tumor immune microenvironment. In a BTBR mouse model of autism spectrum disorder, microbiota-targeted interventions demonstrated that the gut microbial composition profoundly influenced neuroimmune function and behavioral phenotypes. Administration of specific microbial strains or fecal microbiota transplantation restored brain-resident T-cell homeostasis, normalized microbiota-derived metabolites, particularly in the glutamate and GABA pathways, and improved behavioral outcomes. We further identified microbial effector molecules capable of recapitulating the therapeutic functions of their corresponding bacterial strains. These findings support a transition from empirical microbiome interventions to precision microbiome therapy, in which therapeutic selection is guided by quantitative analysis of the recipient's microbiota and immune status.

Selected papers related to the lecture:

1. Cell surface polysaccharides of *Bifidobacterium bifidum* induce the generation of Foxp3+ regulatory T cells. *Sci Immunol.* 2018;3(28):eaat6975.
2. Structural specificities of cell surface β -glucan polysaccharides determine commensal yeast mediated immuno-modulatory activities. *Nat Commun.* 2021;12(1):3611.
3. A dietary commensal microbe enhances antitumor immunity by activating tumor macrophages to sequester iron. *Nat Immunol.* 2024;25(5):790-801.

4. Gut microbiota and brain-resident CD4+ T cells shape behavioral outcomes in autism spectrum disorder. *Nat Commun.* 2025;16:6422.
5. Gut microbiota in regulatory T cell generation and function: mechanisms and health implications. *Gut Microbes.* 2025;17(1):2516702.
6. Beyond gut feeling: Decoding the Gut-Immune-Brain axis in health and disease. *Cell Mol Immunol.* 2025;22(11):1287-1312.
7. Commensal microbe-derived butyrate enhances T follicular helper cell function to boost mucosal vaccine efficacy. *Microbiome.* 2026;14(1):37.

腸内細菌による粘膜バリア制御とその生理学的意義

長谷 耕二

東京大学医科学研究所・共生生物学分野

略歴

学歴・職歴

1993年	富山医科薬科大学（現・富山大学）薬学部薬科学科 卒業
1995年	富山医科薬科大学大学院（現・富山大学大学院）・薬学研究科 修士課程 修了
1995年－2000年	山之内（現アステラス）製薬株式会社
2000年－2002年	カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部 博士研究員
2002年－2004年	金沢大学 がん研究所 助手
2004年－2012年	独立行政法人理化学研究所・免疫アレルギー科学総合研究センター 研究員 / 上級研究員
2012年－2014年	東京大学 医科学研究所 国際粘膜ワクチン開発センター 特任教授
2014年－2026年	慶應義塾大学 薬学部 生化学講座 教授
2021年－現在	福島大学 食農学類発酵醸造研究所 特任教授（兼任）
2026年－現在	東京大学 医科学研究所 共生生物学分野 教授

受賞歴

2010年	第5回 日本免疫学会研究奨励賞
2011年	公益財団法人 腸内細菌学会 研究奨励賞
2015年	第12回 日本学術振興会賞
2016年	第53回 ベルツ賞 2等賞（共同受賞）
2019年	日本食品免疫学会賞
2020年	第36回 井上学術賞
2020年	第23回 日本免疫学会賞
2022年	文部科学大臣表彰 科学技術賞（共同受賞）
2024年	Clarivate Highly Cited Researchers 2024
2025年	Clarivate Highly Cited Researchers 2025

要約

腸管内腔には、粘膜防御を担うIgA抗体が1日当たり3～5gも分泌されている。分泌型IgAは、病原体や異物の上皮への付着・侵入を阻止するだけでなく、腸内細菌叢の恒常性維持にも重要な役割を果たす。実際、選択的IgA欠損症では、感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患などの発症リスクが高まる。また、二量体IgAの粘膜面への輸送を

担うポリ Ig 受容体 (pIgR) の遺伝子多型は、炎症性腸疾患との関連が報告されている。このように、分泌型 IgA は粘膜における第一線の防御を担い、免疫・アレルギー疾患の抑制に不可欠である。IgA 応答の誘導に中心的な役割を果たすのが、濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞である。パイエル板には Tfh 細胞が豊富に存在するが、その分化を促す環境因子については不明な点が多かった。我々は、食事—常在菌軸がパイエル板における Tfh 細胞分化を促進し、腸管 IgA 応答を誘導することを見いだした。すなわち、大豆を摂取したマウスの小腸では *Limosilactobacillus reuteri* や *Muribaculum intestinale* といった特定の細菌が増加する。*L. reuteri* は TCR 抗原として認識され、一方、*M. intestinale* は樹状細胞からの IL-1 β 産生を誘導する。すなわち、これらの細菌種はあたかも天然のワクチンおよびアジュバントとして作用することで、パイエル板において Tfh 細胞を増加させ、結果的に高親和性 IgA の産生を促進する。興味深いことに、こうして産生された IgA クローンは多反応性を示し、未遭遇の粘膜病原体に対する感染防御にも寄与することが明らかとなった。

一方、粘膜防御に不可欠な IgA 応答も、その制御が破綻すると IgA 腎症などの病態を引き起こし得る。本講演では、マイクロバイオームによって駆動される腸管 IgA 応答の分子機構と、その生体防御および疾患発症における功罪について、最新の知見を紹介する。

Microbiota-mediated regulation of mucosal immunity in health and disease

Koji Hase

Division of Commensal Biology, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo, Tokyo

Education and Professional Experience

1993	B.S., Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University (currently University of Toyama)
1995	M.S., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University (currently University of Toyama)
1995–2000	Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (currently Astellas Pharma Inc.)
2000–2002	Postdoctoral Fellow, School of Medicine, University of California, San Diego
2002–2004	Research Associate, Cancer Research Institute, Kanazawa University
2004–2012	Research Scientist / Senior Research Scientist, RIKEN Research Center for Allergy and Immunology
2012–2014	Project Professor, International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
2014–2026	Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Keio University
2021–present	Project Professor (concurrent appointment), Institute of Fermentation and Brewing, Faculty of Food and Agricultural Sciences, Fukushima University
2026–present	Professor, Division of Symbiotic Biology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Awards

2010	5th Research Encouragement Award, Japanese Society for Immunology
2011	Research Encouragement Award, Japanese Society for Intestinal Microbiota
2015	12th Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Prize
2016	53rd Baelz Prize, Second Prize
2019	Japanese Association for Food Immunology Award
2020	36th Inoue Prize for Science
2020	23rd Japanese Society for Immunology Award
2022	Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology
2024	Clarivate Highly Cited Researchers 2024
2025	Clarivate Highly Cited Researchers 2025

Abstract

Secretory IgA not only prevents the attachment and invasion of pathogens and foreign antigens across the intestinal epithelium but also contributes critically to the maintenance of gut microbiota homeostasis. Indeed, individuals with selective IgA deficiency have an increased risk of infectious, allergic, and autoimmune diseases. Moreover, genetic polymorphisms in the polymeric immunoglobulin receptor (pIgR), which mediates the transport of dimeric IgA to the mucosal surface, have been associated with inflammatory bowel disease. Thus, secretory IgA serves as a frontline defense at mucosal surfaces and is essential for protection against immune-mediated and allergic diseases.

Follicular helper T (Tfh) cells play a central role in the induction of IgA responses. Although Peyer's patches contain abundant Tfh cells, the environmental factors that promote their differentiation have remained poorly understood. We found that the diet-commensal microbiota axis promotes Tfh cell differentiation in Peyer's patches and thereby induces intestinal IgA responses. Specifically, dietary soy increases the abundance of particular bacterial species, including *Limosilactobacillus reuteri* and *Muribaculum intestinale*, in the mouse small intestine. *L. reuteri* provides a cognate antigen recognized by the T-cell receptor, whereas *M. intestinale* induces IL-1 β production by dendritic cells. Thus, these bacterial species function, respectively, as a natural vaccine and adjuvant, promoting Tfh cell accumulation in Peyer's patches and ultimately enhancing the production of high-affinity IgA. Interestingly, the IgA clones generated through this mechanism are polyreactive and contribute to protection against previously unencountered mucosal pathogens.

On the other hand, IgA responses that are essential for mucosal defense can contribute to diseases such as IgA nephropathy when their regulation is disrupted. In this presentation, I will discuss our latest findings on the molecular mechanisms underlying microbiome-driven intestinal IgA responses and their dual roles in host defense and disease pathogenesis.

アジア人の腸内細菌叢に学ぶ食と微生物の共生のかたち

中山 二郎

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門システム生物工学講座

略歴

- a. 出生年・地： 1965年 広島県大竹市
- b. 最終学歴： 1989年 3月 東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻修士課程修了
1994年 5月 博士（農学）（東京大学）の学位取得
- c. 主な職歴： 1989年 4月 東京大学農学部助手
1994年 4月 東京大学大学院農学生命科学研究科助手に配置換え
(1998年 4月～1999年 9月
オランダ・ワーゲニンゲン大学 微生物学研究室 訪問研究員)
2001年 10月 九州大学大学院農学研究院・微生物工学研究分野助教授
2007年 4月 九州大学大学院農学研究院・微生物工学研究分野准教授
2020年 3月 九州大学大学院農学研究院・微生物工学研究分野教授
- d. 主な研究テーマ： (1) アジア人の食と腸内細菌と健康に関する研究
(2) 細菌の菌密度遺伝子発現制御機構「クオラムセンシング」に関する研究
(3) 発酵食品の菌叢に関する研究
- e. 主な受賞： 1. 腸球菌の性フェロモンシグナリングに関する生物有機化学的・分子生物学的研究
(1999年農芸化学奨励賞)
2. 乳児アレルギー早期予知のための腸内フローラ解析技術の開拓
(2008年度森永賞)

要旨

ヒトゲノムの100倍に及ぶ遺伝子群を有するヒト腸内細菌叢が、多様な食をどのように代謝し、健康にどのように寄与しているのかという問は、今なお腸内細菌学の重要命題である。おそらく長い人類の歴史の中で、ヒトと腸内微生物の共生関係は、人類をとりまく食環境に適応しながら築き上げられてきたのであろう。一方現代社会では、飽食と貧困の格差拡大の中で、伝統食離れや食物繊維摂取の低下、高脂肪食の増加、そしてタンパク質摂取の格差拡大が同時進行しており、こうした食環境のカオス化が進む状況下で、人類の腸内細菌叢は今過渡期を迎えていると言えよう。

我々は、Asian Microbiome Project(AMP)と称して、アジア人の腸内細菌叢を俯瞰する研究を展開している。アジアはまさしく伝統食文化と西欧食文化の合流域であり、AMPは、食と腸内細菌の共生関係がどのように形成され、今後どのように変化していくのかを理解する上で重要な研究基盤となる。特に、小児期の腸内細菌叢は、食との関係を

視る上でノイズが少なく、また、健康への影響もナイーブであるため、共生関係を捉える対象として適している。

アジア人の腸内細菌叢は、農村部に多い *Prevotella* 優勢の P タイプと、都市部に多い *Bacteroides* - *Bifidobacterium* 優勢の BB タイプに大別される。この2タイプは離乳が始まるころから徐々にその輪郭が形成され、3歳頃には明確なエンテロタイプとなるが、その成立機序や健康との関連は不明な点が多い。そこで我々は比較メタゲノム解析により両エンテロタイプ間の代謝機能の違いを明らかにすべく研究を展開している。

まずは、東南アジアの P タイプと、日本の BB タイプの学童期の子どもの比較メタゲノム解析を行った。その結果、P タイプでは α -アミラーゼ遺伝子が豊富であり、BB タイプではイソアミラーゼ遺伝子が優勢であることが示された。この違いは、主食に含まれる糖質の違いを反映していると考えられる。さらに、BB タイプでは胆汁酸加水分解酵素遺伝子 (BSH) の相対存在量が多く、高脂肪食を反映している。また、窒素代謝系についても、日本人ではグルタミン酸の分解経路が多い一方、東南アジアではオルニチンからグルタミン酸の合成や分岐鎖アミノ酸合成遺伝子量が多く、食からのタンパク質供給環境を反映している。これらの P タイプにおけるデンプン分解およびアミノ酸合成に関与する遺伝子は *Prevotella* 属主体にコードされており、炭水化物主体の食生活への適応に中心的に働いていることが示唆される。

一方、東南アジアの子どもでもフィリピン都市部の子どもにおいては、メタゲノムのプロファイルが BSH 遺伝子が多いなど高脂肪食化の影響が見られる。また、モンゴルの子どものにおいては、P タイプ主体であっても多糖代謝および窒素代謝が東南アジアとは異なり、モンゴル特有の食文化を反映している。

以上のように、アジア人の比較メタゲノムデータから、腸内細菌叢が宿主の食環境にどのように適応し、共生を成立させているかを学ぶことができる。こうした微生物エコシステムが、宿主の健康にどのような意味を持つのかについても考えてみたい。

参考文献：

中山 二郎, Nakphaichit Massalin, Rahayu Endang S., Dalmacio Leslie M., Demberel Shirchin, Lee Yuan Kun, アジアの子どもの腸内マイクロバイオーーム研究, 腸内細菌学雑誌, 2025年 39巻 4号, p. 227-236 DOI <https://doi.org/10.11209/jim.39.227>

Insights from Asian gut microbiomes: symbiotic relationships between diet and microbes

Jiro Nakayama

Division of Systems Bioengineering, Department of Bioscience and Biotechnology,
Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka

Brief curriculum vitae

Education

- M.Sc. in Agricultural Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo (1989)
- Ph.D. (Agriculture), The University of Tokyo (1994)

Professional Appointments

- 1989–1994: Research Associate, Faculty of Agriculture, The University of Tokyo
- 1994–2001: Research Associate, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo
- 1998–1999: Visiting Research Fellow, Laboratory of Microbiology, Wageningen University, The Netherlands
- 2001–2007: Associate Professor, Faculty of Agriculture, Kyushu University
- 2007–2020: Associate Professor, Faculty of Agriculture, Kyushu University
- 2020–present: Professor, Faculty of Agriculture, Kyushu University

Research Interests

- Diet, gut microbiome, and human health in Asian populations
- Quorum sensing and bacterial cell-density-dependent gene regulation
- Microbial ecology of fermented foods

Awards

- Young Investigator Award of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry (1999) “Studies on the bioorganic chemistry and molecular biology of sex pheromone signaling of enterococci”
- Morinaga Award (2008) “The development of gut microbiota analysis for the early prediction of infant allergy”

Abstract

The human gut microbiome contains a collective gene repertoire approximately 100 times larger than the human genome, providing an enormous metabolic capacity

for processing diverse dietary components. Understanding how this microbial community metabolizes food and contributes to human health remains one of the central questions in microbiome research. Throughout human evolution, the symbiotic relationship between humans and their gut microbiota has likely co-evolved with changes in dietary environments. Today, however, rapid nutritional transitions, including increasing disparities between overnutrition and undernutrition, declining adherence to traditional diets, reduced dietary fiber intake, increased consumption of high-fat foods, and widening differences in protein intake, are reshaping the human dietary landscape. Under these rapidly changing conditions, the human gut microbiome may itself be undergoing a major transitional phase.

To investigate how dietary environments have shaped the gut microbiome across Asia, we have established the Asian Microbiome Project (AMP). Asia represents a unique region where traditional dietary cultures and Westernized dietary habits coexist, making it an ideal setting for understanding how diet-microbiome symbiosis has evolved and how it may continue to change. In particular, the gut microbiome of school-age children provides an excellent model because it is less influenced by lifestyle-related confounding factors and more directly reflects dietary adaptation during microbiome development.

The gut microbiota of Asian populations can largely be classified into two enterotypes: the *Prevotella*-dominated (P) type, which is common in rural populations, and the *Bacteroides*-*Bifidobacterium*-dominated (BB) type, which predominates in urban populations. These enterotypes gradually emerge during the weaning period and become clearly established by approximately three years of age. However, the mechanisms underlying their formation and their implications for host health remain poorly understood. To address these questions, we performed comparative metagenomic analyses to characterize functional differences between the two enterotypes.

Comparative metagenomic analysis of Southeast Asian children with the P-enterotype and Japanese children with the BB-enterotype revealed distinct metabolic signatures. The P-enterotype was enriched in α -amylase genes, whereas the BB-enterotype showed a higher abundance of isoamylase genes, suggesting adaptation to differences in the carbohydrate composition of staple foods. In addition, the BB-enterotype contained a higher abundance of bile salt hydrolase (BSH) genes, consistent with adaptation to a higher-fat diet. Differences were also observed in nitrogen metabolism. Japanese gut microbiomes were enriched in pathways converting glutamate toward ornithine, whereas Southeast Asian microbiomes exhibited higher abundances of pathways regenerating glutamate from ornithine together with genes involved in branched-chain amino acid biosynthesis, suggesting distinct nitrogen metabolic strategies associated with differences in dietary protein

availability. Notably, the genes involved in starch degradation and amino acid biosynthesis in the P-enterotype were predominantly encoded by *Prevotella* and related members, highlighting their central role in adaptation to carbohydrate-rich diets.

Interestingly, even within Southeast Asia, children living in urban areas of the Philippines exhibited metagenomic profiles characterized by increased abundance of BSH genes, reflecting dietary westernization. Further, Mongolian children displayed distinctive profiles of polysaccharide and nitrogen metabolism despite predominantly belonging to the P enterotype, illustrating adaptations to Mongolia's unique dietary culture.

These comparative metagenomic analyses demonstrate how the gut microbiome adapts to host dietary environments and establishes stable symbiotic relationships. Understanding these microbial adaptations will provide important insights into the evolutionary interactions between diet and the gut microbiome and their consequences for human health.

Reference:

Jiro NAKAYAMA, Massalin Nakphaichit, Endang S. Rahayu, Leslie M. Dalmacio, Shirchin Demberel, Yuan Kun Lee, Study of the Gut Microbiome of Asian Children, *Journal of Intestinal Microbiology*, 2025, Volume 39, Issue 4, Pages 227-236, <https://doi.org/10.11209/jim.39.227>

腸内フローラと食物アレルギー：予防・治療への臨床的アプローチ

山本 貴和子¹、苛原 誠²

¹国立成育医療研究センター アレルギーセンター

²徳島大学大学院医歯薬学研究部

略歴

氏名

山本 貴和子 (Kiwako Yamamoto-Hanada, MD, PhD)

出生地

1978年 新潟県（転勤族のため、住居地、鹿児島県、山口県、千葉県、東京都など）

職歴

2003年 山口大学医学部医学科卒業

2008年 国立成育医療研究センター総合診療部 小児科後期研修修了

2011年 国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科フェロー修了

2012年 国立成育医療研究センターエコチル調査メディカルサポートセンター医師研究員

2016年 愛知医科大学医学部医学科衛生学講座博士課程早期修了（医学博士）

2019年 国立成育医療研究センター 研究所エコチル調査研究部チームリーダー

国立成育医療研究センター アレルギーセンター医員

2020年 国立成育医療研究センター アレルギーセンター医長

国立成育医療研究センター 研究所 エコチル調査研究部チームリーダー

2023年 国立成育医療研究センター アレルギーセンター 行動機能評価支援室 室長

国立成育医療研究センター アレルギーセンター 総合アレルギー科 診療部長

国立成育医療研究センター 研究所 エコチル調査研究部チームリーダー

専門資格・学会活動

日本小児科学会 指導医

日本アレルギー学会 指導医 代議員 アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2024作成委員会（委員）

日本小児アレルギー学会 代議員 疫学委員会・国際交流委員会・小児アトピー性皮膚炎ガイドライン委員会・システマティックレビュー WG（委員）

小児のためのアトピー性皮膚炎の予防と治療の手引き ～小児アトピー性皮膚炎治療・管理ガイドライン 2024～ 執筆委員

日本小児皮膚科学会 運営委員会（委員）、 学術委員会（委員）

日本子ども健康科学会 理事 事務局長

World Allergy Organization allergy prevention committee（メンバー）

The Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (APAPARI)
Educational Committee (メンバー)
The Asia Allergy Birth Cohort (A2BC) network project (メンバー)

研究テーマ

アレルギーに関するリスク因子や予防に関する臨床疫学研究

研究実績

PACI Study, DIFENSE Study などのランダム化比較試験、成育コホート研究やエコチル調査などの出生コホート研究、アレルギー予防オンラインマタニィクラスなど社会実装研究含む臨床疫学研究

受賞

2015年 9月 World Allergy Congress 2015 (WAC 2015) Travel Grant 受賞 (日本アレルギー学会)
2017年 6月 第54回日本小児アレルギー学会学術大会 優秀演題賞 受賞
2018年 2月 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting 2018 Travel Grant 受賞 (日本アレルギー学会)
2018年 10月 Oral Presentation Award (Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology [APAAACI] and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology [APAPARI] 2018)
2022年 9月 Exchange Lectureship Program between KAPARD and JSPACI (日本小児アレルギー学会)
2024年 7月 第47回日本小児皮膚科学会学術大会 最優秀賞 受賞
2024年 12月 サノフィ 優秀論文賞 受賞 (日本アレルギー学会)
2025年 10月 第62回日本小児アレルギー学会 優秀演題賞 受賞
2025年 11月 Alain L. de Weck Travel Grant Award 受賞 (Collegium Internationale Allergologicum (CIA))

氏名

苛原 誠 (Makoto Irahara, MD, PhD)

出生年・地

1983年 徳島県徳島市

最終学歴

2008年 徳島大学医学部医学科 卒業
2020年 徳島大学大学院医科学教育部医学専攻・博士課程修了

主な職歴

2010年 4月 徳島大学医学部 小児科 医員
2017年 7月 国立成育医療研究センター アレルギーセンター フェロー
2019年 4月 国立成育医療研究センター エコチル事業部 研究員
2020年 10月 つるぎ町立半田病院 小児科 医長
2023年 4月 徳島県立中央病院 小児科 副部長
2026年 4月 徳島大学大学院医歯薬学研究部 小児科学分野 講師（現職）

主な研究テーマ

出生コホートをを用いた小児アレルギー疾患の発症要因に関する研究、免疫グロブリン抗体価の経時的変化とアレルギー疾患との関連

主な受賞

2018年 5月 韓国 KAAACI-KAPARD INTERASMA joint Congress トラベルグラント
2020年 9月 日本 JSA/WAO Joint Congress 2020 小児科 best speaker 賞

要旨

食物アレルギーは近年世界的に増加しており、とくにアジア地域では生活様式や食習慣の変化に伴い、今後さらなる患者数の増加が懸念されている。食物アレルギーは患者本人のみならず家族の生活の質にも大きな影響を与え、重症例ではアナフィラキシーによる生命リスクを伴うことから、公衆衛生上の重要な課題となっている。これまで食物アレルギー診療は発症後の管理に重点が置かれてきたが、近年では発症予防と根本的治療の両面から研究が進展している。

近年、食物アレルギーの発症や耐性獲得において腸内フローラが重要な役割を果たすことが明らかとなりつつあり、予防と治療の両面から注目されている。食物アレルギー発症には遺伝的背景に加え、乳児期早期の環境要因が重要な役割を果たしている。その中でも食事、腸内フローラおよび皮膚バリア機能は、免疫寛容形成を規定する主要な因子として注目されている。出生直後に形成される腸内フローラは、分娩様式、授乳方法、離乳食導入、抗菌薬曝露、生活環境など多様な因子の影響を受けながら発達する。近年、腸内細菌由来代謝産物である短鎖脂肪酸が制御性 T 細胞（regulatory T cells: Treg）の誘導を介して免疫寛容形成に寄与することが報告されており、腸内フローラはアレルギー発症や免疫寛容の獲得に深く関与していると考えられている。特に Clostridia 関連菌群はアレルギー抑制との関連が示されており、乳児期早期の腸内環境形成の重要性が注目されている。

一方、食物アレルギー発症には皮膚バリア機能も重要な役割を果たす。皮膚バリア障害を介した経皮感作が食物アレルギー発症につながるという Dual Allergen Exposure Hypothesis は広く受け入れられており、近年では腸管と皮膚の相互作用を示す「gut-skin axis」の概念が注目されている。われわれは乳児期早期の皮膚介入研究や出生コホート研究を通じて、皮膚バリア機能の維持がアレルギーマーチ予防に重要であることを報告してきた。食物アレルギー予防の実現には、経皮感作の抑制と経口免疫寛容の促進を統合的に

捉えることが重要である。

また、腸内フローラは予防のみならず治療の標的としても期待されている。われわれは牛乳アレルギー児を対象として、加熱殺菌した *Lactiplantibacillus plantarum* YIT0132 (LP0132) 摂取と牛乳経口免疫療法 (oral immunotherapy: OIT) を併用した無作為化比較試験 (TOY Study) を実施した。その結果、LP0132 介入群では腸内細菌叢の多様性 (α -diversity) の増加に加え、短鎖脂肪酸産生菌を含む Lachnospiraceae の増加が認められた。また、Th2型炎症に関連する IL-5 および IL-9 の低下が観察され、腸内フローラ修飾を介した免疫学的変化が示された。さらに免疫寛容誘導に関連する IgG4 にも好ましい変化が認められ、腸内フローラへの介入が食物アレルギー治療を補完する可能性が示唆された。

さらにわれわれは、TOY Study で得られた臨床情報、サイトカインおよび腸内フローラデータを用いた二次解析を実施し、生活環境・免疫・腸内フローラの相互作用について検討した。その結果、重症牛乳アレルギー児は腸内フローラ構成と免疫学的特徴に基づいて複数のクラスターに分類されることが明らかとなった。特に *Lachnospiraceae* や *Rikenellaceae* が豊富な集団ではアレルギー炎症を抑制する特徴が認められた一方で、TSLP や TARC などのアレルギー促進性サイトカインが高値を示す集団も存在した。また、離乳食導入時期や保護者の教育歴などの生活環境因子が腸内フローラや免疫指標と関連していることも示された。これらの結果は、食物アレルギーが単一の病態ではなく、生活環境、免疫応答および腸内フローラが複雑に相互作用する複数のエンドタイプから構成される可能性を示唆している。

近年の食物アレルギー研究は、予防と治療をそれぞれ独立して考えるのではなく、「免疫寛容形成」という共通基盤から理解されるようになってきている。乳児期早期における食事や皮膚への介入は発症予防につながり、一方で発症後においても腸内フローラを標的とした介入は経口免疫療法などの治療効果向上に寄与する可能性がある。本講演では、腸内フローラ研究の最新知見に加え、われわれが実施してきた食物アレルギー予防研究および治療研究の成果を紹介しながら、腸内フローラを基盤とした次世代の食物アレルギー予防・治療戦略について展望する。

Gut microbiota and food allergy: clinical approaches for prevention and treatment

Kiwako Yamamoto-Hanada¹, Makoto Irahara²

¹Allergy Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo

²Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima

Speaker 1

Kiwako Yamamoto-Hanada, MD, PhD

Biography

Dr. Kiwako Yamamoto-Hanada was born in Niigata Prefecture, Japan, in 1978. Due to her family's frequent relocations, she lived in various regions of Japan, including Kagoshima, Yamaguchi, Chiba, and Tokyo.

She graduated from the Yamaguchi University School of Medicine in 2003. In 2008, she completed her pediatric residency training in the Department of General Pediatrics at the National Center for Child Health and Development (NCCHD). She subsequently completed a fellowship in Allergy at NCCHD in 2011. In 2012, she joined the Japan Environment and Children's Study (JECS) Medical Support Center at NCCHD as a physician-scientist. She received her PhD in Medicine from the Department of Hygiene and Preventive Medicine, Aichi Medical University, in 2016.

In 2019, Dr. Yamamoto-Hanada became Team Leader of the JECS Research Office at the NCCHD Research Institute while also serving as a staff physician at the Allergy Center. She was appointed Chief of the Allergy Center in 2020. Since 2023, she has served as Director of the Behavioral Function Evaluation Support Unit and Director of the Department of General Allergy Medicine at the NCCHD Allergy Center, while continuing as Team Leader of the JECS Research Office.

Professional Activities

Dr. Yamamoto-Hanada is a board-certified instructor of the Japan Pediatric Society and the Japanese Society of Allergology. She serves as a councilor of both societies and is a member of the committee responsible for developing the Japanese Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2024.

She is also a councilor of the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology, serving on its Epidemiology Committee, International Affairs Committee, Pediatric Atopic Dermatitis Guideline Committee, and Systematic Review Working Group. In addition, she is a writing committee member for the Guidance on Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: Pediatric Atopic Dermatitis Treatment and Management Guidelines 2024.

Her other professional roles include serving on the Executive and Scientific Committees of the Japanese Society of Pediatric Dermatology, as Director and Secretary-General of the Japanese

Society of Child Health Sciences, a member of the World Allergy Organization (WAO) Allergy Prevention Committee, the Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology (APAPARI) Educational Committee, and the Asia Allergy Birth Cohort (A2BC) Network Project.

Research Interests

Dr. Yamamoto-Hanada's research focuses on clinical epidemiology of allergic diseases, particularly risk factors, prevention strategies, and early-life determinants of allergy development. Her work includes randomized controlled trials such as the PACI Study and DIFENSE Study, large-scale birth cohort studies including the Child Health Cohort Study and the Japan Environment and Children's Study (JECS), as well as implementation research such as online maternity education programs for allergy prevention.

Honors and Awards

- 2015 – Travel Grant Award, World Allergy Congress (WAC) 2015 (Japanese Society of Allergology)
- 2017 – Best Presentation Award, 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology
- 2018 – Travel Grant Award, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting 2018 (Japanese Society of Allergology)
- 2018 – Oral Presentation Award, Joint Congress of the Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and the Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology (APAPARI)
- 2022 – Exchange Lectureship Program Award between KAPARD and JSPACI
- 2024 – Best Paper/Presentation Award, 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Dermatology
- 2024 – Sanofi Outstanding Paper Award (Japanese Society of Allergology)
- 2025 – Best Presentation Award, 62nd Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology
- 2025 – Alain L. de Weck Travel Grant Award, Collegium Internationale Allergologicum (CIA)

Research Areas

Clinical epidemiology of allergic diseases, allergy prevention, birth cohort studies, and implementation science.

Speaker 2

Makoto Irahara, MD, PhD

a. Year and Place of Birth

1983, Tokushima City, Tokushima, Japan

b. Education

2008 M.D. Faculty of Medicine, Tokushima University

2020 Ph.D. Graduate School of Medical Sciences, Tokushima University

c. Major Professional Appointments

Apr 2010 Staff Physician, Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital

Jul 2017 Fellow, Allergy Center, National Center for Child Health and Development

Apr 2019 Research Fellow, Japan Environment and Children's Study (JECS), National Center for Child Health and Development

Oct 2020 Chief Physician, Department of Pediatrics, Tsurugi Municipal Handa Hospital

Apr 2023 Deputy Director, Department of Pediatrics, Tokushima Prefectural Central Hospital

Apr 2026 – present Lecturer, Department of Pediatrics, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

d. Major Research Interests

- Risk factors for the development of pediatric allergic diseases using birth cohort studies
- Longitudinal changes in antibody levels and their associations with allergic diseases

e. Major Awards

May 2018 Travel Grant, KAAACI-KAPARD-INTERASMA Joint Congress, Korea

Sep 2020 Best Speaker Award (Pediatrics), JSA/WAO Joint Congress 2020, Japan

Abstract

Food allergy has become an increasingly important global health concern. In particular, further increases in the prevalence of food allergy are anticipated in Asia as lifestyles and dietary habits continue to change. Food allergy not only affects the quality of life of affected individuals but also places a substantial burden on their families. Furthermore, severe allergic reactions may result in life-threatening anaphylaxis, making food allergy a major public health issue. While clinical management has traditionally focused on treating established disease, recent advances have increasingly shifted attention toward both disease prevention and disease-modifying therapeutic approaches.

Accumulating evidence suggests that the gut microbiota plays a crucial role in both the development of food allergy and the acquisition of immune tolerance. In addition to genetic susceptibility, early-life environmental exposures significantly influence food allergy risk. Among these factors, diet, gut microbiota, and skin barrier function have emerged as key determinants of immune tolerance. The gut microbiota begins to establish immediately after birth and is shaped by multiple factors, including mode of delivery, infant feeding practices, complementary feeding,

antibiotic exposure, and lifestyle-related factors. Recent studies have demonstrated that microbiota-derived metabolites, particularly short-chain fatty acids, contribute to the induction of regulatory T cells (Tregs) and the establishment of immune tolerance. In particular, members of the Clostridia class have been associated with protection against allergic diseases, highlighting the importance of early-life microbial colonization.

Skin barrier function also plays a critical role in food allergy development. The Dual Allergen Exposure Hypothesis, which proposes that impaired skin barrier function promotes epicutaneous sensitization whereas oral exposure facilitates immune tolerance, is now widely accepted. Consequently, increasing attention has been paid to the concept of the “gut-skin axis,” reflecting interactions between intestinal and cutaneous immune responses. Through early-life skin intervention studies and birth cohort research, we have demonstrated the importance of maintaining skin barrier integrity during infancy for the prevention of the allergic march. Successful prevention of food allergy is likely to require an integrated strategy combining suppression of epicutaneous sensitization with promotion of oral immune tolerance.

Beyond prevention, the gut microbiota has also emerged as a promising therapeutic target. We conducted the TOY Study, a randomized controlled trial investigating the combination of heat-killed *Lactiplantibacillus plantarum* YIT0132 (LP0132) and oral immunotherapy (OIT) in children with cow’s milk allergy. LP0132 supplementation was associated with increased gut microbial diversity and a higher abundance of Lachnospiraceae, a bacterial family that includes short-chain fatty acid-producing species. In addition, reductions in the Th2-associated cytokines IL-5 and IL-9 were observed, suggesting immunomodulatory effects mediated through alterations of the gut microbiota. Favorable changes in markers related to immune tolerance induction were also identified, indicating that microbiota-targeted interventions may complement existing therapeutic strategies for food allergy.

We subsequently performed a secondary analysis of the TOY Study dataset by integrating clinical information, cytokine profiles, and microbiome data to investigate interactions among lifestyle factors, immunity, and the gut microbiota. This analysis demonstrated that children with severe cow’s milk allergy could be classified into distinct clusters characterized by different immunological and microbial profiles. Clusters enriched with *Lachnospiraceae* and *Rikenellaceae* exhibited features associated with reduced allergic inflammation, whereas other clusters were characterized by elevated levels of pro-allergic cytokines such as thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and thymus- and activation-regulated chemokine (TARC). Lifestyle-related factors, including the timing of complementary food introduction and parental educational background, were also associated with both

microbial composition and immune parameters. These findings suggest that food allergy is not a single disease entity but rather comprises multiple endotypes shaped by complex interactions among environmental exposures, immunity, and the gut microbiota.

Recent advances in food allergy research indicate that prevention and treatment should not be viewed as separate concepts but rather as complementary approaches linked through the common mechanism of immune tolerance induction. Early-life interventions targeting diet and skin barrier function may contribute to disease prevention, whereas microbiota-targeted approaches may enhance treatment efficacy after disease onset. In this lecture, I will review recent advances in gut microbiota research and present findings from our studies on food allergy prevention and treatment, highlighting future opportunities for microbiota-based strategies for the prevention and management of food allergy.

好酸球性消化管疾患と腸内細菌叢

正田 哲雄

シンシナティ小児病院医療センター アレルギー・免疫学部門 アメリカ

略歴

出生年・地

1978年、埼玉県深谷市

最終学歴：

2014年 愛知医科大学大学院医学研究科修了（医学博士）

主な職歴：

東海大学医学部卒業後、茅ヶ崎徳洲会総合病院、横浜市立みなと赤十字病院、国立成育医療研究センターを経て、2016年よりシンシナティ小児病院医療センター。2022年より同センター／シンシナティ大学医学部 Assistant Professor。2026年より東京大学定量生命科学研究so 客員准教授。

主な研究テーマ：

好酸球性消化管疾患の精密医療、分子エンドタイプ、遺伝学、上皮バリア障害、患者由来オルガノイドおよびマルチオミクス解析。

主な受賞：

STAT Wunderkind（2021年）、UJA 論文賞（2022年、2023年）、American Society for Clinical Investigation Young Physician-Scientist Award（2024年）。

要旨

好酸球性消化管疾患（eosinophilic gastrointestinal diseases: EGIDs）は、消化管の部位特異的な症状と好酸球優位の粘膜炎症を特徴とする慢性免疫介在性疾患群であり、好酸球性食道炎（eosinophilic esophagitis: EoE）と、好酸球性胃炎・十二指腸炎・小腸炎・大腸炎などの非 EoE 型 EGIDs に大別される。なかでも EoE は、食物抗原によって誘導される 2 型免疫応答、上皮バリア障害、遺伝的素因が病態の中心をなす代表的な疾患であり、食事、宿主免疫、局所環境の相互作用を検討するモデルとして重要である。一方、EGIDs における腸内細菌叢の研究はまだ発展途上であり、エビデンスの大部分は EoE に集中している。

EoE の増加を遺伝的变化だけで説明することは難しく、乳幼児期の抗菌薬使用、帝王切開、早産、新生児集中治療、酸分泌抑制薬、感染症など、微生物叢の形成に影響し得る環境因子との関連が報告されている^{1,2)}。これらの知見は、微生物への曝露低下やディスバイオシスが免疫寛容の成立を妨げるという仮説と整合する。しかし、観察研究には基礎

疾患、医療利用、薬剤使用などの交絡があり、微生物叢の変化が EoE の原因であることを直接示すものではない。したがって、発症前の微生物環境が病態を形成する可能性と、炎症や治療の結果として微生物叢が変化する可能性を区別する必要がある。

また、「腸内細菌叢」を論じる際には、便で評価される大腸中心の微生物叢と、食道や胃の粘膜に局在する微生物叢を区別することが重要である。初期の比較的小規模な研究では、活動期 EoE における食道の総細菌量の増加、Proteobacteria、*Haemophilus*、*Neisseria* などの相対的増加、対照群における Firmicutes や *Streptococcus* 優位などが報告された^{3,4)}。唾液や便の解析でも患者群と対照群の差が示されたが、菌種、方向性、多様性に関する結果は研究間で必ずしも一致していない⁵⁾。採取法、年齢、地域、食事、抗菌薬、PPI、局所ステロイド、疾患活動性などが結果に大きく影響するためである。

この不均一性を明確に示したのが、米国 10 施設から EoE、好酸球性胃炎 (EoG) および対照を集積した CEGIR の多施設研究である⁶⁾。同研究では、EoE 食道粘膜で *Streptococcus* と *Gemella*、EoG 胃粘膜で *Prevotella* や *Leptotrichia* など、疾患活動性に関連する優占菌が認められた一方、 α 多様性は群間で大きく異ならず、個人差が顕著であった。さらに、便の細菌叢は食道・胃粘膜の細菌叢と相関せず、患者と対照でも明瞭な差を示さなかった。この結果は、単一の「EGID 特異的腸内細菌叢」を想定するよりも、疾患部位、宿主背景、炎症、食事および治療を含む局所生態系として理解すべきことを示している。

微生物叢が EGID 病態を修飾する機序としては、微生物由来分子によるパターン認識受容体シグナル、短鎖脂肪酸やトリプトファン代謝物などによる上皮分化・粘液産生・細胞間接着の調節、制御性 T 細胞と 2 型免疫応答のバランス、さらに好酸球、肥満細胞、自然リンパ球などへの作用が考えられる。動物モデルでは、食道固有の細菌叢が移植可能であり、新生仔期の抗菌薬投与による Lactobacillales の減少が食道の 2 型炎症を増強することが示された⁷⁾。しかし、ヒト EoE における短鎖脂肪酸やインドールの局所濃度、好酸球表現型、臨床転帰を直接結び付けるデータは限られており、現在は有力な機序仮説として位置付けるのが妥当である。

食事療法、PPI、局所ステロイド、生物学的製剤はいずれも、炎症を改善すると同時に微生物の生育環境を変化させ得る。食物除去療法後に食道の細菌量や構成が変化すること、治療法ごとに異なる変化が生じること、また食物繊維摂取量が食道細菌叢と関連することが報告されている^{8,9)}。一方、食事介入によって全体の微生物構造が有意に変化しなかった研究もあり⁴⁾、観察された変化が治療効果の原因なのか、炎症寛解の結果なのかは明らかでない。現時点では、プロバイオティクス、プレバイオティクス、便微生物移植、特定菌や代謝物を標的とする治療を EGIDs の日常診療に推奨する根拠は確立していない。

本講演では、EoE を中心に EGIDs の臨床的・分子的多様性を概説し、早期環境因子、食道粘膜および便の微生物叢、微生物代謝物、食事・薬物治療との関係を整理する。今後は、治療前後を追跡する縦断的な粘膜・便ペア解析、食事と薬剤曝露の精密な評価、メタゲノム・メタボローム解析に加え、宿主遺伝学、組織トランスクリプトーム、空間解析、患者由来細胞・オルガノイドを統合する必要がある。日本・アジアの食文化、微生物環境、臨床表現型を反映したコホートを構築し、「原因」「病態修飾因子」「治療反応の指標」「炎症の結

果」を切り分けることが、マイクロバイオーームを EGIDs の精密医療へつなげる鍵となる。

文献

- 1) Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:67-71.
- 2) Uchida AM, et al. Prior hospital-based infection and risk of eosinophilic esophagitis in a Swedish nationwide case-control study. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:999-1007.
- 3) Harris JK, Fang R, Wagner BD, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One.* 2015;10:e0128346.
- 4) Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome.* 2015;3:23.
- 5) Angerami Almeida K, et al. The microbiota in eosinophilic esophagitis: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37:1673-1684.
- 6) Furuta GT, Fillon SA, Williamson KM, et al. Mucosal microbiota associated with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76:347-354.
- 7) Brusilovsky M, Bao R, Rochman M, et al. Host-microbiota interactions in the esophagus during homeostasis and allergic inflammation. *Gastroenterology.* 2022;162:521-534.e8.
- 8) Laserna-Mendieta EJ, FitzGerald JA, Arias-Gonzalez L, et al. Esophageal microbiome in active eosinophilic esophagitis and changes induced by different therapies. *Sci Rep.* 2021;11:7113.
- 9) Nobel YR, Snider EJ, Compres G, et al. Increasing dietary fiber intake is associated with a distinct esophageal microbiome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9:199.

Eosinophilic gastrointestinal diseases and the gut microbiome

Tetsuo Shoda

Division of Allergy and Immunology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,
USA

Brief Curriculum Vitae

Year and place of birth

1978, Fukaya, Saitama, Japan

Education

PhD in Medicine, Aichi Medical University Graduate School of Medicine, 2014.

Career

After graduating from Tokai University School of Medicine, Dr. Shoda trained and worked at Chigasaki Tokushukai General Hospital, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, and the National Center for Child Health and Development in Japan. He joined Cincinnati Children's Hospital Medical Center in 2016 and became Assistant Professor at Cincinnati Children's and the University of Cincinnati College of Medicine in 2022. Since 2026, he has also served as Visiting Associate Professor at the Institute for Quantitative Biosciences, The University of Tokyo.

Major fields of study

Precision medicine in eosinophilic gastrointestinal diseases, molecular endotypes, genetics, epithelial barrier dysfunction, patient-derived organoids, and multi-omics.

Selected honors: STAT Wunderkind (2021); UJA Outstanding Research Paper Awards (2022 and 2023); American Society for Clinical Investigation Young Physician-Scientist Award (2024).

Abstract

Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGIDs) are chronic immune-mediated disorders characterized by organ-specific gastrointestinal symptoms and eosinophil-predominant mucosal inflammation. They include eosinophilic esophagitis (EoE) and non-EoE EGIDs affecting the stomach, duodenum, small intestine, and colon. EoE, the best-characterized EGID, is driven largely by food antigens and involves type 2 immunity, epithelial barrier dysfunction, and genetic susceptibility. It therefore provides an informative model for examining interactions among diet, host immunity, and the local microbial environment. Nevertheless, microbiome research in EGIDs remains at an early stage, and most available evidence concerns EoE rather

than non-EoE EGIDs.

The rapid increase in EoE cannot be explained by genetic change alone. Early-life exposures that can influence microbial colonization—including antibiotics, cesarean delivery, prematurity, neonatal intensive care, acid-suppressive medication, and infection—have been associated with subsequent EoE risk.^{1,2} These observations are compatible with the hypothesis that reduced microbial exposure or dysbiosis may impair the development of immune tolerance. However, observational studies are vulnerable to confounding by underlying illness, healthcare utilization, and medication use. They do not establish that altered microbiota cause EoE. It is therefore necessary to distinguish microbial perturbations that precede disease from changes that arise as a consequence of inflammation, restricted diets, or treatment.

An additional conceptual challenge is that the term “gut microbiome” can refer either to the predominantly colonic community measured in stool or to site-specific mucosal communities in the esophagus and stomach. Early, relatively small studies reported increased total bacterial load in active EoE and shifts in the relative abundance of Proteobacteria, *Haemophilus*, *Neisseria*, Firmicutes, and *Streptococcus*.^{3,4} Salivary and fecal studies have also identified differences between EoE and control groups. Yet the direction and magnitude of these findings, including changes in microbial diversity, have not been consistent across studies.⁵ Sampling method, age, geography, diet, recent antibiotics, proton pump inhibitors, swallowed corticosteroids, and disease activity all represent major sources of variation.

The importance of this heterogeneity was demonstrated by a multicenter study conducted through the Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR), which included patients with EoE and eosinophilic gastritis (EoG) and controls from 10 centers across the United States.⁶ *Streptococcus* and *Gemella* were associated with EoE mucosal samples, whereas *Prevotella* and *Leptotrichia* were associated with gastric communities and EoG activity. However, alpha-diversity was similar across groups, and microbial communities were highly individualized. Stool communities neither correlated with esophageal or gastric mucosal communities nor clearly differed between patients and controls. These findings argue against a single universal “EGID microbiome” and instead support a model in which microbial patterns are shaped by an organ-specific ecosystem that includes the host, inflammation, diet, medication, and geography.

Several biologically plausible mechanisms may connect microbial communities with EGID pathogenesis. Microbial products can activate pattern-recognition pathways, while short-chain fatty acids and tryptophan-derived metabolites can influence epithelial differentiation, mucus production, intercellular junctions, regulatory T cells, type 2 immunity, eosinophils, mast cells, and innate lymphoid cells. In experimental models, the esophagus harbors a transplantable resident microbiota,

and neonatal antibiotic exposure reduces Lactobacillales and amplifies type 2 esophageal inflammation.⁷ These data establish the feasibility of host-microbiota interactions in the esophagus. In human EoE, however, direct links among local microbial metabolites, epithelial function, eosinophil phenotypes, and clinical outcomes remain limited. Short-chain fatty acids and indoles should therefore be regarded as promising mechanistic candidates rather than established drivers or therapies in EGIDs.

Dietary elimination, proton pump inhibitors, swallowed topical corticosteroids, and biologic therapy can improve inflammation while simultaneously altering the ecological niche in which microbes reside. Treatment-associated changes in esophageal bacterial load and community composition have been reported, and different therapeutic approaches may produce distinct microbial patterns.⁸ Dietary fiber intake has also been associated with esophageal microbial composition.⁹ Conversely, some dietary intervention studies did not identify a significant global shift in the esophageal microbiome.⁴ Thus, an observed microbial change may be a mediator of treatment response, a marker of remission, or simply a downstream consequence of altered inflammation and diet. At present, the evidence is insufficient to recommend probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplantation, or targeted microbial/metabolite therapies as routine treatment for EoE or other EGIDs.

This lecture will review the clinical and molecular heterogeneity of EGIDs and summarize evidence linking early-life exposures, esophageal and fecal microbiota, microbial metabolites, diet, and pharmacologic therapy to disease susceptibility and activity. Future studies should incorporate longitudinal paired mucosal and stool sampling before and after treatment; detailed measurement of dietary and medication exposures; shotgun metagenomics and metabolomics; and integration with host genetics, tissue transcriptomics, spatial profiling, and patient-derived cellular and organoid systems. Cohorts reflecting Japanese and broader Asian diets, microbial environments, and clinical phenotypes will be particularly important. Separating microbiome signals that represent a cause, a disease modifier, a treatment-response biomarker, or a consequence of inflammation will be essential before microbiome science can contribute meaningfully to precision medicine in EGIDs.

References

- 1) Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:67-71.
- 2) Uchida AM, et al. Prior hospital-based infection and risk of eosinophilic esophagitis in a Swedish nationwide case-control study. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:999-1007.
- 3) Harris JK, Fang R, Wagner BD, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One.* 2015;10:e0128346.

- 4) Benitez AJ, Hoffmann C, Muir AB, et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis. *Microbiome*. 2015;3:23.
- 5) Angerami Almeida K, et al. The microbiota in eosinophilic esophagitis: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:1673-1684.
- 6) Furuta GT, Fillon SA, Williamson KM, et al. Mucosal microbiota associated with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76:347-354.
- 7) Brusilovsky M, Bao R, Rochman M, et al. Host-microbiota interactions in the esophagus during homeostasis and allergic inflammation. *Gastroenterology*. 2022;162:521-534.e8.
- 8) Laserna-Mendieta EJ, FitzGerald JA, Arias-Gonzalez L, et al. Esophageal microbiome in active eosinophilic esophagitis and changes induced by different therapies. *Sci Rep*. 2021;11:7113.
- 9) Nobel YR, Snider EJ, Compres G, et al. Increasing dietary fiber intake is associated with a distinct esophageal microbiome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:199.

腸内フローラと小児のアレルギー：コホート研究からの知見

下条 直樹

千葉大学医学部附属病院アレルギーセンター

略歴

出生年・地

1954年 東京生まれ

最終学歴

医学博士

職歴

1979年 千葉大学医学部卒業

1987年 米国国立衛生研究所 Visiting Fellow

1989年 千葉大学医学部附属病院助手

2013年 千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授

2015年 千葉大学医学部附属病院アレルギーセンター長

2020年 千葉大学予防医学センター特任教授（2025年まで）

千葉大学医学部附属病院アレルギーセンター客員教授

タムスわんぱくクリニック医師

2025年 千葉大学予防医学センタープロジェクト研究員

千葉大学医学部小児病態学協力研究員

主な研究テーマ

小児の免疫アレルギー疾患の発症機序の解明・治療・予防

受賞

2010年度食品免疫学会賞

要約

近年多くの慢性炎症性疾患の病態における腸内細菌の関与が注目されているが、アレルギー疾患は腸内フローラとの関連についての研究の先駆けと考えられる。2000年代初頭の研究は dysbiosis とアレルギー疾患の相関解析が主であり、疾患と腸内フローラの因果関係は不明であった。その後、北欧を中心とした観察コホート研究においてアレルギー疾患患者では、発症前から健常者との腸内細菌の違いが示され、dysbiosis が発症に深く関与することが明らかとなった。小児のアレルギー疾患、特にアトピー性皮膚炎や食物アレ

アレルギーは、高い発症率・早期発症の観点から、疾患発症における菌叢の関与の機序を調べるのに良いモデルと考えられ、現在まで海外を中心に多くの観察・介入研究が行われており、システマティックレビューやメタ解析が定期的に報告されている。近年、アジアでもいくつかの出生コホート研究が行われるようになってきている。腸内フローラは食事・栄養素を含めた複数の因子により規定される。特に食を含む生活習慣は地域などにより大きく異なることから、日本でも独自のコホート研究からの情報が求められていた。

私たちは、アレルギー発症ハイリスク児や一般集団乳児を対象とした複数の出生コホート研究を通じ、腸内フローラとアレルギー疾患の関連性を縦断的に解析してきた。初期のコホート研究からは、生後1か月時点での黄色ブドウ球菌や成人型ビフィズス菌の定着がその後のアトピー性皮膚炎発症のリスク因子であることを見出した¹。その後、長期フォローが可能であった2つのコホート研究(CHIBA study と Katsushika study)^{2,3}での16S rRNA 解析からも生後1か月時点での菌叢がその後のアレルゲン感作に強く関連していることが明らかになった。生後1か月の腸内細菌叢のエンテロタイプは3つに分類され、中でもビフィズス菌が優位で、プロピオン酸が高値を示す「エンテロタイプ3」の群において、乳幼児期の食物感作リスクが最も低かった⁴。欧州での出生コホート研究では1歳時点での糞便中の酪酸・プロピオン酸高値が同時点での低感作率と関連していた⁵。上記の我々の解析結果は、アレルギー疾患発症前である新生児期におけるプロピオン酸の抗アレルギー作用を示唆している。CHIBA study においては、生後1か月の糞便中プロピオン酸濃度の低下が5歳時における気管支喘息の発症リスクとなることも明らかになっている。マウスモデルにおいて授乳期の母マウスへのプロピオン酸投与が、仔マウスのGPR41受容体を介する機序により喘息発症を予防することも示されている⁶。

このように新生児期にビフィズス菌（特に乳児型ビフィズス菌）が定着することは、アレルギー予防において極めて重要であると考えられる。最近我々が行った出生コホート研究(Fukushima study)⁷ではビフィズス菌種まで調べているが、生後1か月の人工栄養児での*B. breve*の少なさが生後6か月、1歳での卵白に対する高感作率と関連することが明らかになっている（論文投稿中）。乳児型ビフィズス菌の一部が産生するトリプトファン代謝物はアシルヒドロカーボンリセプター（AhR）刺激作用により腸管バリア機能を高めることも知られており⁸、アレルギー予防の機序の一つである可能性がある。母乳には乳児型ビフィズスの菌増殖因子である Human milk oligosaccharides (HMO) が多く含まれており、一般的には母乳栄養児の方が人工栄養児に比してビフィズス菌が多いと考えられている。しかしながら、近年の日本での研究では、母乳栄養児の方が混合栄養児よりもビフィズス菌が少ないとの報告もあり⁹、最近の母乳と以前の母乳とで、あるいはアレルギー児に与えられた母乳と非アレルギー児に与えられた母乳間で異なっている可能性がある。実際、採取時期が24年異なる初乳中のサイトカインの比較解析を行ったところ、腸管バリア機能の向上やビフィズス菌優位な腸内環境に形成に関わるとされるオステオポンチン濃度が近年の母乳で有意に低値であった¹⁰。

乳児期の腸内細菌叢形成には、栄養法に加えて、抗生剤投与など様々な環境因子が影響を及ぼす。我々の乳幼児健診コホートでも、早期の抗生剤使用はアトピー性皮膚炎の早期発症・持続や遷延化と関連し、その後のアレルギーマーチへと進展する結果となっていた¹¹。

小児のアレルギー疾患（おそらく長期的には成人のアレルギー疾患も）の予防においては、適切な抗生剤使用も含めて、早期からの健全な腸内細菌叢の構築が鍵となる。新生児の菌叢形成には母体菌叢の影響も大きいことが知られており、今後、妊娠期から授乳中までの母体、胎児期から乳児期までの児を対象とする包括的な解析とそれに基づくアレルギー発症予防法の確立が期待される。

文献

1. Suzuki S, et al. Differences in the composition of intestinal *Bifidobacterium* species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. Clin Exp Allergy. 2007;37:506-11.
2. Nakano T, et al. Breastfeeding promotes egg white sensitization in early infancy. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31:315-318.
3. Dissanayake E, et al. Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2 × 2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial. Int Arch Allergy Immunol. 2019;180:202-211.
4. Shibata R, et al. Neonatal gut microbiota and risk of developing food sensitization and allergy. J Allergy Clin Immunol. 2025;155(3):932-946
5. Roduit C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. Allergy 2019;74:799-809.
6. Ito T, et al. The propionate-GPR41 axis in infancy protects from subsequent bronchial asthma onset. Gut Microbes. 2023;15(1):2206507.
7. Aoyama R, et al. Neonatal skin dysbiosis to infantile atopic dermatitis: Mitigating effects of skin care. Allergy. 2024;79:1618-1622.
8. Shao H, et al. *Bifidobacterium breve* M-16V Alleviates Cow's Milk Allergy in a Mouse Model via Gut Microbiota-Derived Indole-3-Propionic Acid-Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Axis. Allergy. 2026;81:1735-1748.
9. Nagpal R, et al. Evolution of gut *Bifidobacterium population* in healthy Japanese infants over the first three years of life: a quantitative assessment. Sci Rep. 2017;7:10097.
10. Takahashi T, et al. Comparison of 30 Cytokines in Human Breast Milk between 1989 and 2013 in Japan. Nutrients. 2023;15:1735.
11. Arima T, et al. Phenotypes of atopic dermatitis up to 36 months of age by latent class analysis and associated factors in Japan. Asia Pac Allergy 2022;12:e2.

Gut microbiota and allergic diseases in children: insights from cohort studies

Naoki Shimojo

Chiba University Hospital Allergy Center, Chiba

Biography

Year and Place of Birth

1954, born in Tokyo

Highest Degree

M.D. Ph.D

Professional History

- 1979: Graduated from Chiba University School of Medicine
- 1987: Visiting Fellow, U.S. National Institutes of Health
- 1989: Research Assistant, Chiba University Hospital
- 2013: Professor, Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Chiba University
- 2015: Director, Allergy Center, Chiba University Hospital
- 2020: Specially Appointed Professor, Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University (through 2025)
Visiting Professor, Allergy Center, Chiba University Hospital
Physician, TUMS Wanpaku Clinic
- 2025: Project Researcher, Center for Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University
Collaborative Researcher, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

Main Research Themes:

Elucidation of the pathogenesis, treatment, and prevention of immune and allergic diseases in children

Awards:

2010 Food Immunology Society Award

Abstract

In recent years, attention has focused on the role of the gut microbiota in the pathogenesis of many chronic inflammatory diseases; however, research on the association between allergic diseases and the gut microbiota is considered pioneering in this field. Research in the early 2000s primarily focused on association analyses between dysbiosis and allergic diseases, and the causal relationship between these diseases and the gut microbiota remained unclear. Subsequently, observational cohort studies, primarily conducted in Northern Europe, demonstrated that patients with allergic diseases exhibited differences in their gut microbiota compared with healthy individuals, even before symptom onset, revealing that dysbiosis is deeply involved in disease initiation. Allergic diseases in children—particularly atopic dermatitis and food allergy—are considered good models for investigating the mechanisms by which the gut microbiota contributes to disease onset, given their high incidence rates and early onset. To date, numerous observational and interventional studies have been conducted, primarily overseas, and systematic reviews and meta-analyses are regularly published. In recent years, several birth cohort studies have also begun to be conducted in Asia. The gut microbiota is determined by multiple factors, including diet and nutrients. Since lifestyle habits—particularly dietary habits—vary significantly by region, there has been a need for information derived from unique cohort studies in Japan as well.

Through several birth cohort studies involving infants at high risk for allergic disease and infants from the general population, we have conducted longitudinal analyses of the association between the gut microbiota and allergic diseases. Early cohort studies revealed that the colonization of *Staphylococcus aureus* and adult-type *Bifidobacteria* at one month of age is a risk factor for the subsequent development of atopic dermatitis.¹ Subsequently, 16S rRNA analysis in two cohort studies (the CHIBA study and the Katsushika study) that allowed for long-term follow-up also demonstrated that the gut microbiota at one month of age is strongly associated with subsequent allergen sensitization.^{2,3} The enterotypes of the gut microbiota at one month of age were classified into three categories; among these, the group classified as “Enterotype 3”—characterized by a predominance of *bifidobacteria* and high levels of propionic acid—exhibited the lowest risk of food sensitization during infancy.⁴ In a European birth cohort study, high levels of butyric acid and propionic acid in stool at age 1 were associated with a low sensitization rate at that time.⁵ Our analysis results described above suggest an anti-allergic effect of propionic acid during the neonatal period, prior to the onset of allergic diseases. The CHIBA study also revealed that low propionic acid concentrations in stool at one month of age are associated with an increased risk of developing bronchial asthma at age 5. In a mouse model, it has been shown that administering propionic acid to nursing mothers prevents asthma

onset in their offspring via a mechanism mediated by the GPR41 receptor.⁶ Thus, the colonization of bifidobacteria (particularly infant-type bifidobacteria) during the neonatal period is considered to be extremely important for allergy prevention. In a recent birth cohort study we conducted (the Fukushima study⁷), which examined bifidobacteria down to the species level, we found that low levels of *B. breve* in formula-fed infants at 1 month of age were associated with high rates of sensitization to egg white at 6 months and 1 year of age (paper in submission). It is also known that tryptophan metabolites produced by some infant-type bifidobacteria enhance intestinal barrier function by stimulating the aryl hydrocarbon receptor (AhR), which may be one of the mechanisms underlying allergy prevention.⁸

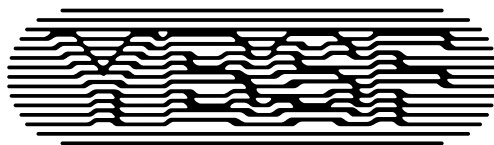
Breast milk contains high levels of human milk oligosaccharides (HMOs), which act as growth factors for infant-type bifidobacteria; it is generally believed that breastfed infants have higher levels of bifidobacteria than formula-fed infants.⁹ However, recent studies in Japan have reported that breastfed infants have fewer bifidobacteria than mixed-fed infants, suggesting that there may be differences between recent breast milk and breast milk from earlier periods, or between breast milk given to children with allergies and that given to children without allergies. In fact, a comparative analysis of cytokines in colostrum collected 24 years apart revealed that osteopontin concentrations—which are thought to be involved in improving intestinal barrier function and establishing a *Bifidobacterium*-dominant gut environment—were significantly lower in recent breast milk.¹⁰

In addition to feeding practices, various environmental factors—such as antibiotic administration—influence the development of the gut microbiota during infancy. In our infant and toddler health checkup cohort as well, early antibiotic use was associated with the early onset, persistence, and chronicity of atopic dermatitis, leading to progression along the “allergy march.”¹¹ In the prevention of allergic diseases in children (and likely, in the long term, in adults as well), the establishment of a healthy gut microbiota from an early age—including appropriate antibiotic use—is key. It is known that the maternal microbiota has a significant influence on the formation of the neonatal microbiota; therefore, it is hoped that comprehensive analyses will be conducted on pregnant women, breastfeeding mothers, and children from the fetal stage through infancy, and that allergy prevention methods based on these findings will be established.

References

1. Suzuki S, et al. Differences in the composition of intestinal *Bifidobacterium* species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:506-11.
2. Nakano T, et al. Breastfeeding promotes egg white sensitization in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:315-318.

3. Dissanayake E, et al. Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2×2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:202-211.
4. Shibata R, et al. Neonatal gut microbiota and risk of developing food sensitization and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(3):932-946
5. Roduit C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74:799-809.
6. Ito T, et al. The propionate-GPR41 axis in infancy protects from subsequent bronchial asthma onset. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2206507.
7. Aoyama R, et al. Neonatal skin dysbiosis to infantile atopic dermatitis: Mitigating effects of skin care. *Allergy*. 2024;79:1618-1622.
8. Shao H, et al. *Bifidobacterium breve* M-16V Alleviates Cow's Milk Allergy in a Mouse Model via Gut Microbiota-Derived Indole-3-Propionic Acid-Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling Axis. *Allergy*. 2026;81:1735-1748.
9. Nagpal R, et al. Evolution of gut *Bifidobacterium* population in healthy Japanese infants over the first three years of life: a quantitative assessment. *Sci Rep*. 2017;7:10097.
10. Takahashi T, et al. Comparison of 30 Cytokines in Human Breast Milk between 1989 and 2013 in Japan. *Nutrients*. 2023;15:1735.
11. Arima T, et al. Phenotypes of atopic dermatitis up to 36 months of age by latent class analysis and associated factors in Japan. *Asia Pac Allergy* 2022;12:e2.



Yakult Bio-Science Foundation