

[ExpGerontol.](#) 2020年11月; 141 : 111095.

PMCID : PMC7510636

オンラインで公開2020年9月23日。doi : [10.1016 / j.exger.2020.111095](https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111095)PMID : [32979504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979504/)

腸内細菌叢と老年期：健康的な長寿のための調節因子と介入

[バシレComan](#)と [ダン・クリスティアンVodnar](#)、B、*

1.はじめに

過去2世紀にわたって、生活条件、教育、栄養、および医療サービスの改善により、人間の平均余命は約2倍になりました ([Oeppen and Vaupel, 2002](#))。現在の推定値はその平均寿命はそれぞれ世界の国々の87.7パーセントで、年齢の(年)(228分の200)、73.7パーセント(228分の168)と20.6%(228分の47)、(60、70、80年上回っし [Geoba, 2020](#))。予測では、60歳以上の人口は2050年までに約20億人に達すると予想されています ([WHO, 2017年](#))。欧州連合における80歳以上の割合は、おそらく2017年(5.5%)から2080年(12.7%)の間に2倍になると考えられます ([EUROSTAT, 2019年](#))。社会的観点から、これらの数字は、医療費の絶え間ない増加(過去50年間で約5倍) ([Cutler et al., 2006](#); [Harper, 2014](#); [Jenkner and Leive, 2010](#)) および特別な点でいくつかの課題を提示します。高齢者(特に栄養失調の影響を受けている人々)の食事要件 ([Milne et al., 2009](#)) だけでなく、高齢者の生活の質を改善するための学際的なアプローチの機会を生み出す可能性もあります ([Jedrusek-Golinska et al., 2020](#))。医療費の観点から、老化は医療費に影響を与えるものの、それが主な推進力ではないと主張する研究もあります。医療技術の進歩と収入の伸びは、医療費を増やす上で最も重要な要因であることが示唆されました ([Smith et al., 2009](#))。

ヘルスケアの観点から、より長い寿命は必ずしもより多くの健康寿命を意味するわけではありません ([WHO, 2019](#))。残念ながら、老化はしばしば、「ストレスイベント後の恒常性の不十分な解決に対する脆弱性の増加の状態であり、転倒、せん妄、および障害を含む有害な結果のリスクを増加させる」と定義される脆弱性を通じて否定的に現れます ([Clegg et al., 2013](#))。哺乳類の老化は複雑で多因子的なプロセスであり、比較的最近になって9つの特徴が定義され、説明されています ([López-Otinetal., 2013](#); [López-Otinetal., 2016](#)) : ゲノム不安定性、テロメアの減少、エピジェネティックな変化、タンパク質恒常性の喪失、無秩序な栄養素感知、ミトコンドリア機能障害、細胞老化、幹細胞枯渇、および細胞間コミュニケーションの変化。これらすべての特徴は代謝摂動に関連しており ([López-Otinetal., 2016](#))、これは高齢者に関連して、身体的および認知的機能の不可逆的な低下を [引き起こし](#)、慢性疾患の組み合わせとクラスター化の可能性をもたらします ([Finkel and Holbrook, 2000](#); [Kennedy et al., 2014](#))、そしてフレイルの始まりまで ([Ferrucci and Fabbri, 2018](#))。

最近の研究では、老化は、若い成人と比較して、異なる腸内細菌叢の組成(すなわち再配列)および特定の病原菌の存在の増加にも関連している可能性があることが示唆されています ([Biagi et al., 2010](#); [Claesson et al., 2011](#); [Odamaki et al., 2016](#))。これは、病気の進行の亢進(および薬物への曝露)および高齢者の免疫能力の低下に関連している可能性があります ([Hopkins et al., 2001](#))。WHOによると、ほとんどの変性疾患(心血管および脳血管疾患、糖尿病、骨粗鬆症、癌)は、私たちの長期的な食生活とライフスタイルの影響を受けます ([WHO, 2019年](#))。食事は、腸内細菌叢の組成、多様性、機能に影響を与える最も影響力のある要因の1つでもあります ([Cotillard et al., 2013](#); [David et al., 2014](#); [Gibson et al., 2004](#); [Sonnenburg and Bäckhed, 2016](#); [Zmora et al., 2019](#))。したがって、加齢に伴う食事の変更は、高齢者の腸内細菌叢の健康に悪影響を及ぼし、その結果、彼らの健康的な寿命に悪影響を与

える可能性があります (Clements and Carding, 2018)。これらの否定的な側面を打ち消すために、高齢者の腸内細菌叢を対象とした食事療法は、健康上の利点に関連する適切な解決策である可能性があります (Cotillard et al., 2013; Flanagan et al., 2020; Ghosh et al., 2020; リンチとペダーセン, 2016)。

加齢が腸内細菌叢にどのように影響するか、加齢に伴う変化が宿主の健康状態に及ぼす影響、および腸内毒素症の負の側面を打ち消すための可能な治療アプローチは、最近かなりの研究関心を集めています (Biagi et al., 2011; Bischoff, 2016; Maffei et al., 2017; Marchesi et al., 2016; O'Toole and Jeffery, 2015, O'Toole and Jeffery, 2018; Saraswati and Sitaraman, 2014; Sarkar and Pitchumoni, 2017; Stavropoulou and Bezirozoglou, 2019; Valle Gottlieb et al., 2018; Xu et al., 2019a)。この研究分野は過去数年間で途方もなく拡大していますが、特に高齢者では、複雑な微生物群集と人間の宿主との間の機能的相互作用の理解に依然として大きなギャップがあります。たとえば、腸内細菌叢の多様性と機能に悪影響を与える主な要因はどれですか？彼らは若い成人と比較して年配の人口で異なりますか？長寿のための特定の微生物叢の特徴はありますか、それとも健康状態を反映していますか？短期的な影響（抗生物質への曝露など）は、長期的な影響（食品の好みなど）と同じくらい重要ですか？そして、どれが相殺するのがより難しいですか？腸内細菌叢を標的とする治療的介入は、高齢者では効果が低いか、安全性が低いのですか？これらの介入は集団全体に適していますか、それとも個別にターゲットにする必要がありますか（つまり、マイクロバイオータの個別化された変調）？特定の状態（慢性便秘など）に対してどの治療的介入を推奨する必要がありますか？この文脈において、私たちのナラティブレビューは、健康な微生物叢に影響を与える主要な要因の役割とメカニズム、および若い成人と比較して高齢者におけるこれらの有害な結果に対抗するための最新の食事療法および治療の進歩を要約することを目的としています。微生物叢のパーソナライズされた変調）？特定の状態（慢性便秘など）に対してどの治療的介入を推奨する必要がありますか？この文脈において、私たちのナラティブレビューは、健康な微生物叢に影響を与える主要な要因の役割とメカニズム、および若い成人と比較して高齢者におけるこれらの有害な結果に対抗するための最新の食事療法および治療の進歩を要約することを目的としています。微生物叢のパーソナライズされた変調）？特定の状態（慢性便秘など）に対してどの治療的介入を推奨する必要がありますか？この文脈において、私たちのナラティブレビューは、健康な微生物叢に影響を与える主要な要因の役割とメカニズム、および若い成人と比較して高齢者におけるこれらの有害な結果に対抗するための最新の食事療法および治療の進歩を要約することを目的としています。

2.高齢者の腸内細菌叢に影響を与える主な要因

人間の腸は10個のが含まれ¹³ -10¹⁴私たち自身のゲノム（よりも100~150倍以上の遺伝子 (microbiome) と微生物（細菌叢）を。ギルら, 2006; Huttenhowerら, 2012.; 秦ら, 2010.)。この複雑な生態系は、宿主によって直接消化されない食品成分を分解し、それらから栄養素とエネルギーを抽出し、重要な役割を持つ代謝物（短鎖脂肪酸、SCFAなど）を生成することができる優れた酵素能力を提供します内分泌および免疫機能の調節において (Clemente et al., 2012; Hooper et al., 2012; Huttenhower et al., 2012; Tremaroli and Bäckhed, 2012)。健康な腸内細菌叢は、日和見菌や病原体から宿主を保護する上でも重要な役割を果たします (Nagpal et al., 2018; Sullivan, 2001)。一方、腸内毒素症は、組成、多様性、機能の観点から腸内細菌叢の不均衡として解釈され、宿主の健康に深刻な影響を及ぼし、胃腸障害から心血管代謝および神経学的状態に至るまでの結果をもたらす可能性があります (Hsiao et al., 2013; Lynch and Pedersen, 2016; Nicholson et al., 2012; Round and Mazmanian, 2009)。私たちにとって幸いなこ

とに、腸内細菌叢は個人ではかなり安定しており、摂動（すなわち腸内毒素症）の後でさえ回復できることが研究によって示されています（[Costello et al.、2009](#)；[Lozupone et al.、2012](#)；[Seksik et al.、2003](#)；[Tannock et al.、2000](#)；[Wu et al.、2011](#)）。

腸内微生物叢の個体群および年齢に固有の違いは、さまざまな場所やライフスタイルに固有の固有の特性を示しています（[Yatsuneneko et al.、2012](#)）。画期的な研究では、高齢者の微生物相は個体間変動が大きく、組成は若い成人と比較して異なることが示されています（[Biagi et al.、2010](#)；[Claesson et al.、2011](#)；[Odamaki et al.、2016](#)）。さらに、感染症や抗生物質などの要因は、腸内細菌叢の安定性を一時的に変化させ、それによって宿主の健康に悪影響を与える可能性があります（[Forsythe et al.、2010](#)）。腸内微生物群集の分析により、バクテロイデス属、プレボテラ属、ルミノコッカス属がそれぞれ優勢な3つの主要な腸型が提案され（[Arumugam et al.、2011](#)）、国籍、性別、年齢、肥満度指数とは無関係であることがわかりました。分類学的腸内細菌叢の組成の詳細は、[補足表1に記載されています](#)。さらに、年齢と有意に相関する12の遺伝子が同定されました（[Arumugam et al.、2011](#)）。デンプン分解酵素は年齢とともに増加することが見出され（食事性炭水化物の宿主分解の低下に対する可能な応答として）、腸ストレス応答は減少することが示された（おそらく免疫老化に関連する）（[Franceschi et al.、2000](#)）。

腸内細菌叢の加齢に伴う変化を調査した2010年から2011年までの2つの研究では、若年成人と比較して高齢者のフィルクテス門とバクテロイデス門（F：B）の比率が低く、SCFAを産生する種が減少していることがわかりました。特定の酪酸（クロストリジウムクラスター）（[Biagi et al.、2010](#)；[Claesson et al.、2011](#)）、年齢に伴う腸内細菌叢の不適應なリモデリングを反映しています（[Santoro et al.、2018](#)）。微生物叢のリモデリングは、日本の大規模コホート（ $N=367$ ）における腸内細菌叢の組成の誕生から極端な老化（100年以上）までの進化を描いた研究の結果によって、2015年に確認されました（[Odamaki et al.、2016](#)）。

微生物叢のリモデリングの結果（F：B比の変化など）は完全には理解されていませんが、動物と人間の研究では、バクテロイデス門の相対的存在量が少なく、フィルクテス門の相対的存在量が多いことがエネルギーバランスに影響を与える可能性があることが示されています（[Ley et al.、2005](#)；[Ley et al.、2006](#)；[Schwiertz et al.、2010](#)；[Turnbaugh et al.、2008](#)）。相利共生の宿主と微生物の関係（両方のパートナーの利益）は、食事からのより効率的なエネルギー抽出（例えば、より高い単糖および複雑な多糖からのSCFA産生）および脂肪細胞におけるより高いエネルギー貯蔵を促進することが示されました（[Bäckhed et al.、2004](#)；[Bäckhed et al.、2005](#)；[Ley et al.、2005](#)；[Turnbaugh et al.、2006](#)）。さらに、いくつかの人間の研究では、糖尿病（[Larsen et al.、2010](#)；[Murri et al.、2013](#)）、炭水化物消費（[Duncan et al.、2007](#)）、およびSCFA産生（[Fernandes et al.、2014](#)；[Schwiertz et al.、2010](#)）。SCFAは、腸の恒常性（制御性T細胞の拡大と分化を促進する）（[Lathrop et al.、2011](#)）、エネルギー源としての作用、炎症およびシグナル伝達モジュレーター（[Rios-Covian et al.、2016](#)；[Skelly et al.、2019](#)）において重要な役割を果たします（[Smith et al.、2013](#)）。

マイクロバイオータ組成の変化は、オランダの単一の居住地から的高齢者の小さなコホート（ $N=23$ ；範囲：73～100歳）の脆弱性とも関連していた（[Van Tongeren et al.、2005](#)）。コミュニティ全体の免疫老化と脆弱性に対するマイクロバイオータ組成の影響は、後に、Claesson et al.によって高齢者の2つの大きなアイルランドのコホートで確認されました。（ $N=178$ ；年齢範囲64–102歳）およびJeffery et al.（ $N=371$ ；年齢範囲64～102歳）（[Claesson et al.、2012](#)；[Jeffery et al.、2016](#)）。

2012年からの研究では、Claesson et al. 細菌の多様性に関して、長期滞在ケアと地域^{在住の}高齢者の間で腸内細菌叢の構造に有意差があり、長期滞在に関連する虚弱と健康状態の悪化と相関している (Claesson et al.、2012)。地域住民は健康な若年成人との類似性が高く、腸内細菌叢の組成に対する食事とライフスタイルの重要な影響を示しています (Claesson et al.、2012)。食事分析により、2つのグループ間の有意差が明らかになりました。コミュニティの参加者は「低～中脂肪/高繊維」の食事をしていましたが、長期滞在型介護施設の参加者の大多数 (83%) は「中～高脂肪/」を食べていました。低繊維食; これらの違いは、腸内細菌叢の生態における構造変化と相関していました (Claesson et al.、2012)。

2016年以降の分析では、Jeffery et al. 細菌集団の恐ろしい関連の変化は、長期の在宅ケアからの高齢者では段階的 (少なくとも18か月間) であり、初期のマイクロバイオータの多様性が低い個体はより大きな変化を起こしやすいことを示しました (Jeffery et al.、2016)。著者らは、介入の効果と通常のバックグラウンドの変化を正確に評価するために、介入研究ではこのタイムスケールを考慮に入れるべきであると示唆しています。

一般に、成人の腸内細菌叢の多様性と安定性は、頻繁な併存疾患と免疫能力の低下に関連して、年齢とともに低下します (Lynch and Pedersen、2016)。ただし、これには例外があります。つまり、健康で活動的な百歳以上の人 (Biagi et al.、2017; Cătoi et al.、2020; O'Toole and Jeffery、2018; Santoro et al.、2018) では、微生物叢の組成と老化に関連する研究において、健康状態によって集団を層別化します。2015～2017年に発表されたいくつかの研究では、中国の広西チワン族自治区 (8人の参加者; 100～108歳) (Wang et al.、2015)、中国の四川省 (67人の参加者; 90～102歳) (Kong et al.、2016)、およびイタリアのエミリア・ロマーニャ (15人の参加者; 99～104歳) (Biagi et al.、2016)。これらの研究は、健康な百歳以上の人々が種の構成と酪酸産生細菌 (例えば、クロストリジウムクラスターXIVaのローズブリア) の発生の増加に関して高い多様性を示す特別な集団であることを示しました (Kong et al.、2016; Wang et al.、2015)。酪酸は、腸内の免疫学的恒常性の確立など、人間の健康に重要な役割を果たすことがわかっています (Furusawa et al.、2013)。さらに、*Faecalibacterium* や *Coprococcus* などの酪酸生産者最近、より高い生活の質の指標と関連付けられています (Valles-Colomer et al.、2019)。

198人の健康で活動的な百歳以上の人 (94歳以上) を含む中国の江蘇省からの別の最近の研究は、加齢に伴う糞便微生物叢の腸内毒素症がこのグループで軽減されることを示しました。彼らの腸内細菌叢の全体的な組成は、中年の成人 (30～50歳) のそれと有意差を示さず、健康な老化における腸内細菌叢の積極的な関与を示唆しています (Bian et al.、2017)。注目すべきことに、これらの百歳以上の人口はすべて、小さくて均質な地理的領域から (つまり、同じ村、都市、または州から) 採用されました。また、一生同じ場所で家族と暮らし、生活の質が高く、日常生活を楽しんでいました。

腸内細菌叢の健康に対する地理的環境と食事の変化の決定的な重要性は、2つの最近の研究によって再び実証されました (Jha et al.、2018; Vangay et al.、2018)。ネパールの4つの農村で実施された最初の調査では、伝統的な人間のライフスタイルの変化、つまり採餌から農業への勾配での生活に応じて腸のコミュニティがどのように変化するかを調査し、微生物叢の組成の変化が2～3世紀前に農業に切り替えた個体群であり、ライフスタイルの側面を採餌し続けた個体群では、より豊富な分類群が維持されていました (Jha et al.、2018)。2番目の研究では、Vangay等。(2018) タイの難民キャンプから米国への移住は、プレボテラからバクテロイデスの優勢への移行を含む、腸内細菌叢の組成と多様性の重大な変化 (在来株の喪失、繊維分解能力の喪失) に関連していることを示しました (Vangay et al.、2018)。

この分野の関連文献を調査した結果、人間の腸内細菌叢（特に高齢者）の組成と全体的な健康状態を調整できる最も影響力のある要因は、遺伝学と地理的環境、食事と運動、それに付随する病気と投薬。これらの要因は、以下のサブセクションで影響と作用機序の観点から包括的に扱われます。

2.1. 腸内細菌叢に対する遺伝子構成と環境の影響

家族は関係のない個人（より多くの同様のmicrobiotas有することが示されたという事実に基づいて—[Turnbaughら、2009A](#)；[Yatsunenkorら、2012](#)、およびその直接の関係は代謝性疾患および腸のmicrobiome（両方の間で確立された）[レイらal.、2005](#)；[Turnbaugh et al.、2006](#)）および宿主遺伝学の変動（[Barroso and McCarthy、2019](#)；[Frazer et al.、2009](#)）、双子および一親等の血縁者における以前の研究は、調節における遺伝学の実質的な役割を特定しました腸内細菌叢の組成、いくつかの遺伝性分類群（例えば、Christensenellaceae科およびメタン生成菌*Methanobrevibacter smithii*）（[Goodrich et al.、2016](#)；[Goodrich et al.、2014](#)；[Turpin et al.、2016](#)）。しかし、2018年の最近の研究では、宿主の遺伝学がマイクロバイオームの組成を決定する上での役割はごくわずかであり、食事、ライフスタイル、薬物相互作用などの環境要因が主な影響力であると主張しています（[Rothschild et al.、2018](#)）。この研究は、いくつかの異なる祖先起源の1046人の健康なイスラエル人を対象に実施され、食事とライフスタイルが微生物叢のβ多様性の変動の20%以上の原因である可能性があることがわかりました（[Rothschild et al.、2018](#)）。同じ研究者はまた、以前に研究された英国のコホートからの2252双子の腸内細菌叢分類群への遺伝的影響を推定しました（[Goodrich et al.、2016](#)）、そして平均遺伝率は2%まで低くなる可能性があることを発見しました（[Rothschild et al.、2018](#)）。これらの発見は、微生物叢の変化を標的とする治療的介入が、それらの遺伝的背景に関係なく、さまざまな集団にわたって実行できることを示唆している。

私たちの生活環境は、私たちの生活の質と腸内細菌叢の組成に大きな影響を与えます可能性がります（[Mueller et al.、2006](#)）。ごく最近の研究では、居住地域の庭の植生といくつかの有益な細菌分類群の存在量（例えば、F：B比の増加）との相関関係さえ示されています（[Parajuli et al.、2020](#)）。入院は、高齢者の腸内細菌叢を変化させるもう1つの重要な要因です。地域社会に住む健康な高齢のボランティアと比較して、入院後にバクテロイデス-プレボテラグループの著しい減少と腸内細菌の増加が観察されました（[Bartosch et al.、2004](#)）。[Claesson et al.（2012）](#)また、長期滞在型介護施設の人々は、コミュニティに住む人々よりも[マイクロバイオーム](#)の多様性が大幅に少ないことも示しています。これは、虚弱性の増加、筋肉量の減少、精神活動の低下に[つながります](#)（[Claesson et al.、2012](#)）。

今後の大規模な研究では、腸内細菌叢の組成における遺伝学の正確な役割と人間の健康への影響を解明し続ける必要があります。環境が腸内細菌叢の形成における主な要因であるように見えますが、乳糖不耐症の個人におけるビフィズス菌の存在量の調節の場合に示されるように、宿主の遺伝子型は遺伝子と食事の相互作用（食物嗜好）を介して間接的に微生物叢の組成に影響を与える可能性があります（[Bonder et al.、2016](#)）。さらに、エピジェネティックなメカニズム（DNAメチル化、ヒストン修飾、低分子RNAなど）は、外部要因（ストレス、毒素、栄養過剰または栄養不足、肥満、糖尿病など）への有害な曝露を介して親が獲得した行動を子供に伝達する役割を果たす可能性があります（[BarrèsandZierath、2016年](#)；[Sales et al.、2017](#)）。

2.2. 食生活、身体活動、および腸内細菌叢

現在の科学的証拠に基づく、食事は腸内細菌群集の構成、多様性、機能の最も重要な決定要因の1つです（[Cotillard et al.、2013](#)；[Gibson et al.、2004](#)；[SonnenburgandBäckhed、2016](#)；[Zmora et al.、2019](#)）。したがって、腸内微生物の相対的な存在量と腸型の分配に関する個人間のばらつきは、さまざまな長期的な食

習慣に由来する可能性があります ([Cordain et al.、2005](#); [Wu et al.、2011](#))。したがって、腸型と病気の間
に直接的な関連がある場合、健康を改善するために特定の腸型を調節するために長期の食事療法が不
可欠である可能性があります。短期間の変化は重要かつ迅速である可能性があります、健康な微生物
叢は摂動に迅速に適応して回復することができます ([David et al.、2014](#); [Wu et al.、2011](#))。ただし、
一部の胃腸障害は高齢者に多く見られるようになるため、この能力は年齢が上がるにつれて低下しま
す ([Nagpal et al.、2018](#); [Saffrey、2014](#))。

腸内細菌叢の組成に対する世代を超えた食習慣の影響は、ブルキナファソの村の西ヨーロッパとアフ
リカの子供たちの糞便微生物叢を比較した研究によって10年前に明確に示されました ([De Filippo et
al.、2010](#))。アフリカの14人の健康な子供たちの食事は、食物繊維が豊富で (1~2年で10.0 g/d
[2.26%]、2~6年で14.2 g/d [3.19%])、古代の人々の食事と同様でした。主に農業から ([Cordain et
al.、2005](#))、15人のイタリア人の子供は典型的な西洋型食生活を送っていましたが、動物性タンパク
質、砂糖、でんぷん、脂肪が多く、食物繊維が少ない (1~2年で5.6 g/d [0.67%]、8.4 g/d [0.9%] 2~
6年で)。16S rDNAの配列決定および生化学的分析を使用して、研究では、腸内細菌叢の組成の点で
両群間に有意差が見つかりました：アフリカの子どもたちがよりバクテロイデス少ないファーミキ
ューテス (持っていた $P < 0.001$)、属からセルロースおよびキシランの加水分解のための多くの細菌の
遺伝子を *Xylanibacter*、*Prevotella*、*Butyrivibrio*、*Treponema* (ヨーロッパの子供には存在しない)、およ
びその他のSCFA ($p < 0.001$) ;ヨーロッパの子供たちは腸内細菌科 (赤痢菌) がかなり多かったおよび
エシェリキア属)。これらの発見は、アフリカの子供たちの腸内細菌叢が、多糖類食からのエネルギ
ー摂取を最大化し、炎症や非感染性結腸疾患から保護するために進化したことを示唆しました。研究
結果は、食事が腸内細菌叢の形成に主要な役割を果たし、民族性、衛生状態、衛生状態、地理、気候
などの重要な変数を上回っていることを示唆しています。さらに、著者らは、植物の多糖類が豊富で
糖分と脂肪が少ない食事は、SCFA産生細菌の割合を増加させる可能性があるかと仮定しました ([De
Filippo et al.、2010](#))。2018年、Zhao et al. 2型糖尿病患者のヘモグロビンA1cレベルを改善するために、
SCFAプロデューサーのターゲットを絞った回復のために高繊維食 (84日) をうまく使用しました
([Zhao et al.、2018a](#))。

2012年以降の研究では、ベネズエラのアマゾナス出身の健康なアメリカ人、マラウイの農村地域の住
民、および米国の大都市圏の住民の間で同様の違いが示されています ([Yatsunenکو et al.、2012](#))。含ま
れる個人は、幅広い年齢範囲 (0~70歳) をカバーしていました。この研究の最初の発見は、3つの集
団すべてにおいて、微生物叢の系統発生的組成が成体のような構成に進化するのに誕生から3年かか
ったことでした。比較すると、以前の研究では、微生物生態系は出生後1年以内に成人の胃腸管の特徴を
持っている可能性があることが示唆されています ([Palmer et al.、2007](#))。第二に、この研究では、大人
の間よりも異なる集団の子供の間でより顕著な違いが見られました ([Yatsunenکو et al.、2012](#))。第三
に、マラウイとアメリカインディアンの腸内コミュニティと比較して、米国間で糞便微生物叢の系統
発生的構成に年齢を超えた明確な分離がありました。最後に、細菌の多様性はすべての集団で年齢と
ともに増加しましたが、米国の成人の糞便微生物叢は他の集団と比較して最も多様性が低かった
([Yatsunenکو et al.、2012](#))。

タンザニアのハツァ族の狩猟採集民の腸内細菌叢の研究によって、さらなる洞察が得られました
([Fragiadakis et al.、2019](#); [Rampelli et al.、2015](#); [Schnorr et al.、2014](#); [Smits et al.、2017](#))。これらの研究は、
工業化された個体群と比較して高度な細菌の多様性、および代謝経路と種の季節的循環における独特
の濃縮を示しました。季節のサイクリングは季節の食事に適応しました：雨季の複雑な多糖類 (繊維

が豊富な塊茎とバオバブ) と乾季の狩猟からの肉 ([Fragiadakis et al., 2019](#); [Smits et al., 2017](#))。前述の研究からのデータと ([Moeller, 2017](#)) によってレビューされたいくつかの例を考慮して、伝統的な微生物相 (すなわち、狩猟採集民、遠隔地の農村人口) と西洋化/工業化された微生物相の主な違いを要約しました。[表1](#)。

表1

従来のマイクロバイオータと現代の（工業化された）マイクロバイオータの比較。

パラメータ	伝統的なマイクロバイオータ	工業化されたマイクロバイオータ
ダイエット	低脂肪、低糖、高繊維 低添加塩（低Na-K比） n-6とn-3多価不飽和脂肪酸の低比（3：1）	高脂肪、高糖、低繊維 高添加塩（高Na-K比） n-6とn-3多価不飽和脂肪酸の高比（10：1）
多様性	高い微生物の豊富さと生物多様性	微生物の豊富さと生物多様性が低い
関数	繊維分解物とSCFA生産者の増加	粘液分解菌と抗生物質耐性菌の増加
Composition	Higher relative abundance of <i>Prevotella</i> , reduction of <i>Bacteroides</i>	Higher relative abundance of <i>A. muciniphila</i> , increased <i>Bacteroides</i>
	Significant presence (30% of taxa)	低存在（分類群の10%） <i>Prevotellaceae</i> 、

[別ウィンドウで開く](#)

これらの研究からのデータは、特に産業の進歩（例えば、加工食品、抗生物質、消毒された環境）によって促進された食事と生活条件の重要な変化が、多様性と機能の点で腸内細菌叢を否定的に変化させたことを示唆しています。西洋文明の慢性疾患（[Cordain et al., 2005](#) ; [Sonnenburg and Sonnenburg, 2019a](#) ; [Sonnenburg and Sonnenburg, 2019b](#)）。

季節のダイナミクスは、私たちの「工業化された」微生物叢内で失われているようであり、食物繊維の消化率が大幅に低下します。これは、食事や地理的位置の大幅な変更後、比較的短時間で発生する可能性があります ([Vangay et al.、2018](#))。しかし、米国で実施された研究では、人間の食事の柔軟性の向上が若年成人 (21~33歳) で示され、動物または植物製品のみで構成される食事の短期 (つまり5日間) の摂取が大幅に変化する可能性があることが示されました。微生物群集構造 ([David et al.、2014](#))。

高齢者では、胃腸障害に加えていくつかの追加の要因によって、最適な食事の要件が妨げられる可能性があります ([Nagpal et al.、2018](#); [Saffrey、2014](#))。たとえば、口腔の健康状態が不十分な場合、たとえば固形食品を食べる意欲や能力が低下することで、栄養状態に悪影響を与える可能性があります ([Razak et al.、2014](#))。歯の欠損や痛みは、咀嚼や嚥下の不足につながる可能性があります、それが栄養失調の一因となる可能性もあります ([Mann et al.、2013](#); [Salazar et al.、2017](#))。腸への経口細菌移行の有病率は、若い成人よりも高齢者の方が高い可能性があります ([Iwauchi et al.、2019](#)) ;これは、プロトンポンプ阻害剤への長期暴露によって影響を受ける可能性があります ([Imhann et al.、2016](#); [Jackson et al.、2016](#))。老化はまた、食物繊維の摂取が最適ではないこと、水分摂取量が少ないこと、および薬物への長期暴露が原因である可能性があるため、慢性便秘と関連していることがよくあります ([Gallegos-Orozco et al.、2012](#))。

定期的な運動と身体活動は、何十年にもわたってより良い生活の質とより良い健康に関連付けられてきました ([Penedo and Dahn、2005](#))。身体運動は、F : B比を回復し、SCFA産生を改善し、腸粘膜免疫を高めることにより、腸内細菌叢にプラスの影響を与えることも示されました ([Clarke et al.、2014](#); [Mach and Fuster-Botella、2017](#); [Mailing et al.、2019](#); [Monda et al.、2017](#))。動物実験では、運動が属レベルで腸内細菌叢の変化を誘発する可能性があることが示されていますが、これは食事の影響とは異なります ([Evans et al.、2014](#); [Matsumoto et al.、2008](#); [Petritz et al.、2014](#); [Queipo-Ortuno et al.、2013](#))。腸内細菌叢に対する運動の考えられる影響に関する高齢者 (ヒト) のデータはほとんどありませんが、最近いくつかの例が発表されています ([Taniguchi et al.、2018](#); [Zhu et al.、2020](#))。

最初の研究 ([Taniguchi et al.、2018](#)) は、33人の高齢男性 (62~76歳) を対象に日本で実施されたランダム化クロスオーバー試験で、短期 (5週間) の持久力運動効果を評価し、多様性への影響はほとんどありませんでした。腸内細菌叢の組成 (例: クロストリジウム・ディフィシルの相対量の減少、内臓脂肪面積の変化と正の相関)。比較すると、若いアスリート (31.3±6.1歳) を対象とした研究で収集されたデータは、ハーフマラソン ([趙](#)) を実行した後の腸環境におけるより明白な代謝変化 (すなわち、種の豊富さの増加、有機酸の増加、核酸の減少) を明らかにしました ([et al.、2018b](#))。

最近の2番目の研究では、若い成人 (18~60歳) と比較した897人の高齢者 (>61歳) の腸内細菌叢の健康に対する運動頻度の影響を評価しました ([Zhu et al.、2020](#))。分析により、門レベルと家族レベルの両方で、加齢に伴う有意差が明らかになりました。門レベルでは、プロテオバクテリアはより高く、放線菌はより古いグループでより低かった。F : B比は2つのグループ間で有意差はありませんでした。家族レベルでは、DesulfovibrionaceaeとEnterobacteriaceaeが大幅に増加しましたが、Bifidobacteriaceaeは高齢者で大幅に減少しました。これらの違いのいくつかは、毎日の運動の古いグループで緩和されました。放線菌は増加しましたが、シアノバクテリアは徐々に減少し、若い成人と同等の値に達しました。さらに、腸の組成の違いは、正常体重と太りすぎの高齢者の間で見られました (太りすぎの個人のF : B比の増加と多様性の減少)。 ([Zhu et al.、2020](#))。

2.3. 付随する病気と投薬

加齢は一般的に慢性疾患と障害の有病率を増加させます (Vos et al., 2017)。これらの状態の管理には複数の投薬が必要になることが多く、それらの長期使用はしばしば健康への悪影響のリスクの増加と関連しています (Maher et al., 2014)。腸内では、さまざまな薬剤と微生物相との相互作用が、薬剤の治療効果と微生物生態系の組成および代謝機能の両方に影響を与えます。私たちの腸内細菌叢は、多くの医薬品の代謝に寄与することが示されました。これは、反応（有効性と安全性）の個人差を部分的に説明している可能性があります (Zimmermann et al., 2019)。たとえば、腸内細菌叢の組成は、免疫療法に対する黒色腫患者の反応に影響を与えることが示されました (Gopalakrishnan et al., 2018; Matson et al., 2018; Routy et al., 2018)。最近、細菌ではなくヒト細胞を標的とする医薬品（抗生物質） (Blaser, 2016)、そのようなプロトンポンプ阻害剤 (Imhann et al., 2016; Jackson et al., 2016)、抗糖尿病薬（すなわちメトホルミン） (Forslund et al., 2015)、弛緩薬 (Vich Vila et al., 2020)、非ステロイド性抗炎症薬 (Rogers and Aronoff, 2016)、および非定型抗精神病薬 (Flowers et al., 2017)、腸内細菌叢の組成に影響を与えることが示されました。多くの非抗生物質は、特定の細菌株の増殖を阻害し、抗生物質耐性のリスクを高めることにより、抗生物質のような効果があることが示されました (Maier et al., 2018)。

2.3.1. 腸内毒素症を引き起こす薬物曝露（抗生物質およびプロトンポンプ阻害剤）

2.3.1.1. 抗生物質 過去80年間の効果的な抗生物質の発見、開発、使用は医学に革命をもたらし、無数の人命を救ってきました。しかし、医療現場だけでなく農業 (Chang et al., 2015) でも広域抗生物質の広範な使用（そしてしばしば過剰使用） (WHO, 2018) は、人間の微生物生態学に関して2つの主要な問題を引き起こしました。：抗生物質耐性 (Davies and Davies, 2010; Laxminarayan et al., 2013)、および「工業化された」微生物叢内の微生物種の多様性の減少 (Blaser and Falkow, 2009; Sonnenburg and Sonnenburg, 2019b) –より伝統的な農村部と比較して集団 (Martinez et al., 2015; O'Keefe et al., 2015; Pasolli et al., 2019)。

私たちの腸では、抗生物質耐性遺伝子の数と種類は、私たちが住んでいる国（主に抗生物質の乱用によって引き起こされる） (Forslund et al., 2013; Hu et al., 2013) と抗生物質の投与によって異なることが示されました経路（経口注射と静脈内注射） (Zhang et al., 2013)。細菌細胞の密度が非常に高く、種が多様であることを考えると、ヒトの腸は抗生物質耐性遺伝子の重要な貯蔵庫になる可能性があり (Francino, 2015; Sommer et al., 2009)、これは遺伝子の水平伝播イベントを促進する可能性もあります (Ochman et al., 2000)、したがって抗生物質耐性形質を非耐性菌に広める。

健康な微生物叢はコロニー形成耐性（日和見菌株および病原体に対する保護）を持っていますが (Nagpal et al., 2018; Sullivan, 2001)、抗生物質の影響を受ける微生物叢は、数と種の減少という点で、腸球菌などの日和見菌の増殖を促進する可能性があります *faecalis* (Bartosch et al., 2004)、さらには *C. difficile* による感染のリスクを高めます (Kwok et al., 2012)。高齢者では、抗生物質への曝露がSCFAの産生を低下させることも示されました (Woodmansey et al., 2004)、細菌発酵の主な代謝物であり、免疫学および炎症反応を調節する重要な生物学的メディエーターであると考えられています (Chambers et al., 2018; Rios-Covian et al., 2016; Sanna et al., 2019)、さらには心理的反応に影響を与えます。しかし、SCFAが人間の感情的および認知的プロセスに影響を与える可能性のある経路とメカニズムは完全には解明されていません (Dalile et al., 2019)。

抗生物質治療は多くの状況で重要であるため、抗生物質の使用をより適切に管理し、広域抗生物質を処方することで、腸内細菌叢にそれほど深刻な異生物作用を及ぼす可能性は低くなります。特に高齢者において、プレバイオティクスとプロバイオティクスの適切な組み合わせを使用することにより、治療後の抗生物質の悪影響を修正する方向で、より多くの研究の焦点も必要です ([Vemuri et al.、2017](#))。

2.3.1.2. プロトンポンプ阻害剤 プロトンポンプ阻害剤は、胃食道逆流症や消化性潰瘍などの胃腸障害の治療に頻繁に使用されます ([Olbe et al.、2003](#))。低リスクと見なされているため、最も一般的に使用されている薬の1つです。しかし、最近の研究では、腸内感染、特にクロストリジウム・ディフィシルのリスク増加との関連が見出されています ([Kwok et al.、2012](#);[McDonald et al.、2015](#))。より大規模な研究では、プロトンポンプ阻害剤の長期使用が腸内細菌叢を変化させ ([Imhann et al.、2016](#);[Jackson et al.、2016](#))、抗生物質や他の一般的に使用される薬剤よりも顕著な影響を与えることが示されています ([Imhann et al.、2016](#))。これらの研究はまた、口腔および咽頭の共生生物（例えばレンサ球菌科）および他の可能性のある病原体の腸内での存在の増加を発見しました。高齢者に関して、最近のレビューペーパーは、プロトンポンプ阻害剤の長期使用の潜在的な悪影響を評価し、骨粗鬆症関連の骨折、クロストリジウム・ディフィシル感染症、市中肺炎、ビタミンB12欠乏症、腎疾患、および認知症 ([Maes et al.、2017](#))。

2.3.2. 糖尿病とメトホルミンの治療的役割 メトホルミンは、2型糖尿病 (T2D) の治療のための第一選択薬です。メトホルミンは、主に肝臓で抗グルコース^{新生}作用を発揮することにより血糖値を低下させます ([Pernicova and Korbonits、2014](#))。微生物性腸内毒素症のT2D患者における腸内微生物含有量の2つの以前のメタゲノム分析は、異なる結論をもたらしました。つまり、T2Dの判別メタゲノムマーカーは集団間で異なっていました (ヨーロッパ人と中国人) ([Karlsson et al.、2013](#);[Qin et al.、2012](#))。ただし、これら2つの研究は治療に関して層別化されておらず、後の分析では、メトホルミンの微生物媒介効果を制御すると、酪酸産生分類群の枯渇を伴うT2Dの腸内微生物叢シフトの統一されたサインが明らかになることが示されました ([Forslund et al.、2015](#))。メトホルミンは、*Akkermansia muciniphila*および他のSCFA生産者の存在量を増加させることにより、T2D患者の腸内細菌叢に強い影響を及ぼします ([de la Cuesta-Zuluaga et al.、2017](#);[Wu et al.、2017](#))。したがって、メトホルミンは2型糖尿病患者に有益な健康効果をもたらすだけでなく、加齢性疾患のすべての原因による死亡率と発生率を低下させることも示されています ([Campbell et al.、2017](#);[Pascale et al.、2019](#))。

2.3.3. 慢性便秘、下剤および腸内毒素症 慢性便秘は、一般集団、特に高齢者に頻繁に見られる胃腸障害であり、65歳以上の成人で約20%、84歳以上の成人の30% (女性で有意に高い割合) の有病率です ([Gallegos-Orozco et al.、2012](#))。結腸通過時間に影響を与える便の硬さ自体は、主要なmicrobiomeマーカー (種の多様性、F:B比、および豊富と強く相関することが示された*Akkermansia*と*Methanobrevibacter*) ([Vandeputteら、2016](#))。

下剤は通常、便秘の症状を治療するために使用されます ([Ford and Suares、2011](#))。しかし、最近マウスに関する研究で示されているように、いくつかの下剤の短期コースは腸内細菌叢に長期的な影響を与える可能性があります ([Tropini et al.、2018](#))。研究者らは、マウスをポリエチレングリコール (多くの下剤の一般的な成分) で6日間治療し、治療を停止してから2週間後でも腸内細菌叢の多様性の低下を観察しました ([Tropini et al.、2018](#))。ヒトへの長期的影響はまだ説明されていませんが、腸内細菌叢の組成と代謝機能に対する複数の薬剤の影響を調査した最近のオランダのコホート研究で、下剤はマイクロバイームとの最も強い関連の1つを示すことがわかりました ([Vich Vila et al.、2020](#))。

繊維の摂取量の増加または繊維の補給は、慢性便秘に中程度のプラスの効果をもたらし、便の頻度を増やし、便の一貫性を和らげることも示されました ([Christodoulides et al.、2016](#); [Rao et al.、2015](#))。特に繊維摂取量の増加が突然である場合、膨満、膨満、鼓腸、けいれんなどのいくつかの有害事象が発生する可能性があるため、徐々に導入する必要があります ([Ford et al.、2014a](#))。

2.3.4. 肥満と腸内毒素症 肥満とそれに関連する併存疾患の有病率は、過去数十年にわたって世界中で継続的に増加しており ([WHO、2020](#))、高齢者グループ内にも含まれています ([Han et al.、2011](#); [Mathus-Vliegen and Obesity Management Task Force of the European研究協会、2012](#))。肥満の主な要因は過剰なエネルギー摂取量と消費量ですが ([San-Cristobal et al.、2020](#))、食餌と貯蔵からのより良いエネルギー収穫を促進する宿主と細菌の相利共生関係の追加効果がマウスモデルで示されました ([Bäckhed et al.、2005](#); [Ley et al.、2005](#); [Turnbaugh et al.、2006](#))。この相利共生は、複雑な双方向通信システム、つまり脳腸軸を使用して肥満の病態生理学に大きく貢献します ([Bliss and Whiteside、2018](#))。腸レベルでは、肥満は細菌の多様性と遺伝子の減少、代謝と機能の変化、および2つの優勢な細菌部門、すなわちバクテロイデス門とフィルミクテス門の相対的な存在量の門レベルの変化につながります。そして、これらの特徴は、マウスへの微生物移植を介して伝染する可能性があります ([Ridaura et al.、2013a](#); [Turnbaugh et al.、2009a](#))。次に、腸内細菌叢の変化は、代謝性内毒素血症、炎症、およびインスリン感受性に影響を与えながら、腸透過性を高める可能性があります ([Cani et al.、2007](#); [Cani et al.、2008](#))。代謝性内毒素血症とは、グラム陰性菌の外細胞膜の主成分である高濃度の全身性リポ多糖が肥満の人に存在することを指します ([Cani et al.、2007](#))。リポ多糖は、肥満の主要な特徴である慢性の軽度の炎症の発生を開始すると考えられています ([Cani et al.、2007](#); [Cani et al.、2008](#)) ([Gregor and Hotamisligil、2011](#))。この軽度の炎症は、糖尿病、心血管疾患、および一部の癌の主要なトリガー要因でもあります ([Cani and Jordan、2018](#))。

全体として、これらの結果は、ヒト腸内細菌叢がバイオマーカーおよび肥満の新しい治療標的として使用される可能性があることを示しています ([Villanueva-Millán et al.、2015](#))。ただし、最近のメタアナリシスでは、以前に報告された肥満の兆候 (多様性の低下やF:B比など) が複数の研究間で一貫しておらず、大規模な人口に一般化できないことが示されているため、解決策は簡単ではない可能性があります ([Finucane et al.、2014](#); [Sze and Schloss、2016](#); [Walters et al.、2014](#))。考えられる説明は、個々の研究で見つかった多くの関連性が疾患特異的ではなく、一般的な疾患に対するより複雑な反応の一部である可能性があるということかもしれません ([Duvall et al.、2017](#))。それにもかかわらず、腸内細菌叢は、過去10年間で、代謝の健康に関する刺激的な新しい研究分野になりました ([Boulangé et al.、2016](#); [Sonnenburg and Bäckhed、2016](#))。

関心の高い分野の1つは、腸内細菌叢の調節におけるプロバイオティクスとプレバイオティクスの有望な使用であり、したがって、肥満および関連する代謝性疾患に対して作用します ([Abenavoli et al.、2019](#); [Delzenne et al.、2011](#); [Kobyliak et al.、2016](#))。さらに、多くの前臨床および臨床研究により、肥満関連の腸内毒素症の軽減におけるさまざまな植物ポリフェノール (ヒドロキシ桂皮酸など) のプラスの効果を示されています ([Coman and Vodnar、2020](#))。より最近の研究の方向性は、再発性または難治性のクロストリジウム・ディフィシル感染症の治療に成功裏に使用されている糞便微生物叢移植 (FMT) の調査です ([Cammarota et al.、2015](#); [Kelly et al.、2016](#); [Lee et al.、2016](#); [Van Nood et al.、2013](#); [Youngster et al.、2014](#))、肥満と糖尿病の将来の治療選択肢として ([Aron-Wisnewsky et al.、2019](#); [Lee et al.、2019](#); [Zhang et al.、2019](#))。

3.高齢者の腸内細菌叢を標的とした治療的介入

腸内細菌叢の健康状態からの逸脱（すなわち腸内毒素症）は、多くの人間の病気（代謝障害から神経障害まで）に関連しているため（[Cryan and Dinan, 2012](#) ; [Round and Mazmanian, 2009](#) ; [Sarkar et al., 2020](#) ; [Zmora et al., 2019](#)）、特定の健康転帰を改善することを期待して、健康な微生物叢を回復するためのアプローチを調査するために多大な研究努力が注がれています。疾患との関連性に関しては、ヒトマイクロバイオーム関連（HMA）（[Arrieta et al., 2016](#)）齧歯動物がマイクロバイオーム研究で広く使用されており、これらの研究の結果は、ヒトの因果関係を確立するために推定されています（[Britton et al., 2019](#) ; [Ridaura et al., 2013b](#) ; [Turnbaugh et al., 2009b](#)）。しかし、ごく最近、このアプローチの限界（例えば、代謝の違い、ヒトの腸内毒素症イベントを引き起こす生態学的要因の複製）のために、動物研究からヒトへのこの広範な外挿に関連するいくつかの懸念が生じました（[Walter et al., 2020](#)）。この最先端の展望論文の著者は、人間の病気における腸内細菌叢の役割を誇張する可能性について警告を発し、「誤った概念を回避し、弱体化する可能性のある非現実的な期待を防ぐために、因果関係を推測するためのより厳密で批判的なアプローチを提唱しますマイクロバイオーム科学の信頼性とその翻訳の遅れ」（[Walter et al., 2020](#)）。

3.1. プレ、プロ、シンバイオティック介入

過去20年間にわたって、腸内細菌叢に影響を与え、健康を改善するいくつかの治療アプローチの有効性を調査するために、高齢者を含むさまざまな対象集団で多数のランダム化臨床試験が実施されてきました。これらの中で、有益な微生物（プロバイオティクス）、これらの有益な微生物の増殖を促進するための基質（プレバイオティクス）、または両方の組み合わせ（シンバイオティクス）による人間の食事の補給は、最も調査された健康介入を表しています。

ランダム化臨床試験（RCT）で評価された結果のより包括的な全体像を提供するために、プレバイオティクスを使用した高齢者集団における最近のいくつかの研究を分析しました（[Chung et al., 2007](#) ; [Scheid et al., 2014](#) ; [Vulevic et al., 2015](#)）、プロバイオティクス（[Lefevre et al., 2015](#) ; [Moro-Garcia et al., 2013](#) ; [Ouweland et al., 2008](#) ; [Valentini et al., 2015](#)）、およびシンバイオティクス（[Bartosch et al., 2005](#) ; [Bjorklund et al., 2012](#) ; [Cicero et al., 2020](#) ; [Costabile et al., 2017](#) ; [Macfarlane et al., 2013](#) ; [Maneerat et al., 2013](#) ; [Neto et al., 2013](#) ; [Ouweland et al., 2009](#)）、およびそれらの主な調査結果は、[表2](#)。ほとんどの研究は、少数の個人が含まれる単一のセンターで実施され、主にマイクロバイオーム組成の変化だけでなく、炎症反応と免疫反応、および血液と生化学的パラメーターの変化を評価しました。注目すべきは、研究の設定とパラメーターが大幅に異なるため、個々の研究間の直接比較は非常に困難です。さらに、いくつかの技術的および方法論的問題（例えば、サンプルの収集と保管、DNA抽出と増幅、便サンプルからの微生物叢の検出と定量化のためのさまざまな方法、品質管理、配列アラインメント）は、結果にエラーとバイアスをもたらす可能性があります（[Fedorova et al., 2019](#) ; [Panek et al., 2018](#)）。

表2

高齢者を対象としたプレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオティクスを用いたランダム化臨床試験。

勉強	時間	介入	コホート (T / P)	年齢 (Y)	評価された効果	結果の要約
ランダム化、プラセボ対照; 台湾	3週間	プレバイオティクス (XOS; 4 g / d)	22 (13/9)	79.8±6.6 (T) 77.5±6.7 (P)	人体測定および栄養素パラメーター、糞便水分量、pH、ビフィズス菌およびクロストリジウム菌数。	ビフィズス菌と糞便中の水分の増加; 糞便pHの低下。栄養素摂取量、消化管機能、および血液パラメーターに違いはありません。
二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー; イギリス	28週間 ^A	プレバイオティクス (GOS混合物; 5.5 g / d)	40	70.4±3.8 (すべて)	糞便代謝物、サイトカイン産生、NK細胞活性、微生物叢組成。	ビフィズス菌とバクテロイデス、および乳酸の増加。より高いIL-10、IL-8、NK細胞活性およびC反応性タンパク質およびより低いIL-1b。
二重盲検プラセボ対照; ブラジル	9週間	プレバイオティクス (凍結乾燥ヤーコン粉末としてのFOS; 7.4 g / d)	74 (37/37)	67.11±6.12 (T) 67.11±5.53 (P)	人体測定、腸管通過、血液パラメーター (グルコース、インスリン、脂質、C反応性タンパク質)。	血清グルコースの減少 ($p = 0.013$); 血清脂質に変化はありません。腸管通過への悪影響はありません。膨満、鼓腸、または腸の不快感はありません。

[別ウィンドウで開く](#)

T-治療; P-プラセボ; 週。- 週; M-月; XOS-キシロオリゴ糖; GOS-ガラクトオリゴ糖; FOS-フラクトオリゴ糖; NK-ナチュラルキラー (細胞); LPS-リポ多糖; SCFA-短鎖脂肪酸。

10週の介入、4週間の休薬、10週のプラセボ、4週間のフォローアップ。

B商用コントロール：発酵オート麦ドリンク (B.ラクティスは~10時BB-12を⁹ CFU/日)。

^c 18日間の休憩と交互に、断続的に10日間の4回の介入。

^dは：VSL #3は、以下の株からなる1120億凍結乾燥細菌含まビフィドバクテリウムティスDSM 24737、*B. ロンガム* DSM 24736、*B. ブレーベ* DSM 24732、乳酸菌ラクトバチルスDSM 24735、*L. delbrückii* SSPを。ブルガリ DSM 24734、*L. パラカゼイ* DSM 24733、*L. プランタラム* DSM 24730、及びストレプトコッカスサーモ定義比率でDSM 24731、。

^e Synergy1は、チコリイヌリンの部分的な酵素加水分解によって生成されたチコリオリゴフルクトースの一部によって濃縮されたチコリイヌリンの組み合わせです。

^fボランティアは、4週間のウォッシュアウト期間で区切られた4×3週間の期間で、プレバイオティクス、プロバイオティクス、それらの組み合わせ、およびマルトデキストリンの管理を受けました。

^g3週間。治療ごとに、3週間のウォッシュアウト期間があります。

3.1.1. プレバイオティクス 「宿主の健康と健康に利益をもたらす胃腸内細菌叢の組成および/または活性の両方において特定の変化を可能にする選択的に発酵した成分」として定義されるプレバイオティクスによる介入について ([Gibson et al., 2004](#))、比較分析しました。異なる非消化性オリゴ糖を用いた3つの研究：キシロオリゴ糖 (XOS) ([Chung et al., 2007](#))、ガラクトオリゴ糖 (GOS) ([Vulevic et al., 2015](#))、およびフラクトオリゴ糖 (FOS) ([Scheid et al., 2014](#))。XOSはキシロースサブユニットで構成されており、食品に関連する重要な用途 ([Vázquez et al., 2000](#)) と重要なプレバイオティクスの可能性 ([Aachary and Prapulla, 2011](#)) があります。 GOSはβ結合ガラクトースサブユニット (還元末端にガラクトースまたはグルコースを含む) で構成され、機能性食品の重要なプレバイオティクス成分です ([Sangwan et al., 2011](#); [Torres et al., 2010](#))。FOSは、β (2-1) 結合によって結合されたフルクトースの線形鎖で構成され、プレバイオティクス効果のために食品で一貫して使用されます ([Sabater-Molina et al., 2009](#); [Sangeetha et al., 2005](#))。

台湾で主に中年の健康な個人で実施された最初の分析された研究 ([Chung et al., 2007](#)) では、治療群 ($N = 13$) は4 g/dのXOSのサプリメントを3週間受けましたが、対照群はグループ ($N = 9$) はショ糖 (4g/日) を投与されました。主な結果として、XOSの消費は、3週間の補給内で糞便中のビフィズス菌数を有意に増加させることが示されました (+2.2 log₁₀CFU/g糞便対ベースライン)、糞便水分を増加させ、糞便pHを低下させます。ただし、介入後3週間のウォッシュアウト期間の後、パラメータがベースラインレベルまで低下することがわかったため、これらは短期的なメリットであることが証明されました。ビフィズス菌は、人間の腸内の多種多様なオリゴ糖および多糖類を分解し ([Pokusaeva et al., 2011](#))、人間の健康に有益な影響を与えることが知られています ([O'Callaghan and van Sinderen, 2016](#))。研究中、胃腸 (GI) の健康、血液パラメーター、または栄養素摂取量への悪影響は観察されませんでした ([Chung et al., 2007](#))。脂質プロファイルに対する共生消費の役割を評価する最近のメタアナリシス (23件のRCT) でも示唆されているように、介入の期間は持続的な効果の重要な要因です ([Hadi et al., 2020](#))。この分析は、8週間より長い介入の場合、期待される効果がより顕著であることを示しています。

2番目の研究 (英国で実施された40人の高齢者を対象としたランダム化クロスオーバー研究) ([Vulevic et al., 2015](#)) では、介入は5.5 g/dのGOSで10週間 (マルトデキストリンに対して) 評価しながら行われました。糞便微生物叢および免疫老化への影響 (すなわち、高齢者における免疫応答の悪化 ([Shaw et al., 2010](#)))。ここでは、ビフィドジェニック効果、およびIL-10 (抗炎症性サイトカイン ([Couper et al., 2008](#)) の産生の増加に反映されるいくつかの免疫調節効果も観察されました。) およびNK細胞

(ウイルス感染およびいくつかの悪性腫瘍に対して主要な役割を果たすリンパ球)の活性の有意な増加。64件のRCTの最近のメタアナリシスで示されているように、ビフィドジェニク効果は成人のプレバイオティクス介入で非常に一般的であるようです ([So et al., 2018](#))。この研究の著者はまた、プレバイオティクス源とその生産に使用される酵素の重要性、ビフィズス菌に対する選択性に決定的に影響を与える可能性のある側面を強調しています ([Vulevic et al., 2015](#))。

最後に、ブラジルで実施された3番目の研究では、健康で比較的若い高齢者の血液パラメーター(グルコース、脂質)および腸管通過に対するFOSサプリメント(7.4 g/dで9週間)とプラセボ(マルトデキストリン)の効果を評価しました(60–75歳) ([Scheid et al., 2014](#))。介入により、プラセボと比較して血清グルコースが有意に減少しましたが、血清脂質または腸管通過に対するFOSの影響は見られませんでした。鼓腸、鼓腸、腸の不快感などの有害事象は観察されませんでした。血糖反応への影響は、33のRCTの最近のメタ分析の結果によっても裏付けられています。これは、フルクタン(補給が4つの血糖指標(すなわち、空腹時血糖、糖化ヘモグロビン、空腹時インスリン、およびインスリン抵抗性)を大幅に低下させることを示しています。特に前糖尿病および2型糖尿病の集団で ([Wang et al., 2019](#))。

3.1.2. プロバイオティクス プロバイオティクスは、「適切な量で投与されると、宿主に健康上の利益をもたらす生きた微生物」です ([Hill et al., 2014](#))。成人集団におけるRCTの最近のメタアナリシスは、プロバイオティクスが一般的な胃腸疾患の治療と予防に有益な効果をもたらす可能性があることを示しています(74 RCT) ([Ritchie and Romanuk, 2012](#))、過敏性腸症候群(IBS)(43 RCT) ([Ford et al., 2014b](#))、血圧(9 RCT) ([Khalesi et al., 2014](#))、および抑うつ症状(10 RCT) ([Wallace and Milev, 2017](#))。プレバイオティクスとプロバイオティクスは、呼吸器ウイルスに対する免疫応答の調節における積極的な役割にも関連しており、たとえば、インフルエンザの予防接種を受けた成人(特に健康な高齢者)のセロコンバージョンと血清防御率の増加をもたらします ([Lei et al., 2017](#))。このような結果に基づいて、最近、数人の著者が、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(Sars-CoV-2)のパンデミックの現在の状況において、プレバイオティクスとプロバイオティクスの栄養補助食品が有益である可能性があるかと仮定しました ([Baud et al., 2020](#); [Dhar and Mohanty, 2020](#); [Infusino et al., 2020](#))、特にCOVID-19病によるより深刻な合併症を発症するリスクが高い高齢者の場合 ([Bialek et al., 2020](#); [Wu et al., 2020a](#))。ただし、現在のパンデミックで肯定的な結果が得られたことを確認するには、厳密なRCTを実施する必要があります。特に、プロバイオティクスサプリメントの肯定的な効果が見られなかった多くの矛盾する結果が発表されているためです。これは、プロバイオティクス側と宿主側の両方から制御する必要のある多くのパラメーターが原因である可能性があります。プロバイオティクスの場合、菌株の選択、投与量(適切な量)、介入期間が有益な結果に大きく影響する可能性があります。介入の成功に影響を与える可能性のある宿主因子は、食事とライフスタイル、年齢、併発疾患、抗生物質への曝露、およびベースラインの微生物叢の組成と機能です ([Suez et al., 2020](#))。

高齢者の研究は総数のごく一部ですが、いくつかの系統的レビューとメタアナリシスの公表を成功させるのに十分な調査結果が公表されています ([Gui et al., 2020](#); [Jafarnejad et al., 2016](#); [Martinez-Martinez et al., 2017](#); [Miller et al., 2017](#); [Miller et al., 2019](#); [Qu et al., 2019](#))。発見に関して、あるメタアナリシスは、プロバイオティクスが高齢者(>65歳)の抗生物質関連下痢のリスクを低下させなかったことを発見しましたが ([Jafarnejad et al., 2016](#))、別のメタアナリシスは、便秘に対するプロバイオティクスのプラスの効果を発見しました(コントロールと比較して10~40%の改善) ([Martinez-Martinez et al., 2017](#))。多形核細胞の食作用能力またはナチュラルキラー(NK)細胞の殺腫瘍活性に関する細胞性免

疫機能の改善は、プロバイオティクスの短期投与による17の研究の分析で発見されました ([Miller et al.、2019](#)) ; この臨床試験 (より少ない数の以前のメタ分析と一致している N の効果調査=4) *B.ラクトリス* 健康古い参加者 (における細胞性免疫活性に対するHN019補充 [Millerら、2017](#))。6つのRCTの別のごく最近のメタアナリシスでは、プロバイオティクス (主にラクトバチルス) の介入が大幅に増加していることがわかりました ($P<0.05$) 健康な高齢者のNK細胞活性 ([Gui et al.、2020](#))。最後に、10件のRCTを分析した最近のメタアナリシスでは、高齢者の炎症反応に対するマイクロバイオータ駆動療法 (プレ、プロ、シンバイオティクス) の有意な利点は見られませんでした ([Qu et al.、2019](#))。

ただし、これらのメタアナリシスのほとんどは、通常、含まれる研究の数の減少と、研究計画、母集団、バイアスのリスクに関する元の研究の不均一性によって制限されており、著者は高品質で大規模であることを認めています。介入と健康転帰との明確な関連性について説得力のあるエビデンスを提供するには、長期フォローアップを伴うRCTがさらに必要です。系統的レビューとメタアナリシスは、個々の研究の方法論的および分析的限界を減らし、一般的な傾向を明らかにすることが知られていますが、同じ結果について関連のないプロバイオティクスを評価する外れ値研究またはグループ化研究を含めると、メタ間で矛盾する結果が生じる可能性があります-同じ結果を評価する分析 ([Suez et al.、2019](#))。

高齢者の炎症老化に関連して、プロバイオティクス介入を用いた最近のいくつかの個別研究が実施されました ([Lefevre et al.、2015](#); [Moro-Garcia et al.、2013](#); [Ouwehand et al.、2008](#); [Valentini et al.、2015](#))、プラセボと比較して炎症状態とサイトカイン産生を評価します。2008年以前の研究では、介入群 (に無作為に209人の高齢者 (84.3±0.98歳) フィンランドで2つの特別養護老人ホームで6ヶ月間実施し、関与していた $N = 56$) -10を補ったオート麦ベースのドリンク⁹ CFUを/日両方の*B.longum*; プラセボグループ ($n = 67$) -プロバイオティクスなし。および対照群 ($n = 86$) -10⁹ CFU/日*B.animalis*sspの市販製品。ラクトイスBb-12 ([Ouwehand et al.、2008](#))。この研究では、プロバイオティクスの補給は、特定のサイトカインのレベルの変化と相関して、この高齢でも微生物叢の組成に適度に影響を与える可能性があることがわかりました (例: 介入群とプラセボのIL-10レベルの低下)。

スペインで実施された別の研究では、 3×10^7 *Lactobacillus delbrueckii*subsp. を投与した高齢者の免疫応答にプラスの効果があることが示されました。bulgaricus 8481を6か月間毎日 ([Moro-Garcia et al.、2013](#))。しかし、これらの効果は治療終了後6か月で消失し、プロバイオティクスが腸管にコロニーを形成しなかったことを示唆しています。冬の間の免疫応答の刺激は、断続的に 2×10^9 *B. subtilis* を投与されたフランスのコホートで ([Lefevre et al.、2015](#)) によっても示されました。CU1胞子は4ヶ月間毎日。免疫学的刺激は、プロバイオティクスグループの呼吸器感染症の減少につながりました。ヨーロッパで実施された別の多施設共同研究では、VSL #3 (8つの細菌株の混合物) を8週間補給した後、ホモシステイン濃度が低下し、葉酸とビタミンB12が増加することが示されました ([Valentini et al.、2015](#))。

3.1.3. シンバイオティクス シンバイオティクスには、相乗的に作用するプロバイオティクスとプレバイオティクスの両方が含まれています。つまり、有益な効果は、プロバイオティクスのみの場合よりも高くなります ([De Vrese and Schrezenmeir、2008](#); [Pandey et al.、2015](#); [Schrezenmeir and De Vrese、2001](#))。この相乗効果を評価するために多くの研究が行われていますが、結果はこれまでのところ控えめであり、IBS ([Ford et al.、2018](#))、腎機能 ([Firouzi and Haghghatdoost、2018](#))、または非アルコール性などのいくつかの

状態に対する明確な利点はありません脂肪性肝疾患 ([Hadi et al.、2019](#)) ;しかし、肥満 (脂質プロファイル) ([Hadi et al.、2020](#))、高空腹時血糖 ([Nikbakht et al.、2018](#))、術後感染症 ([Yang et al.、2017](#))、およびいくつかの炎症マーカー ([Kazemi et al.、2020](#))。

プレバイオティクスやプロバイオティクスと同様に、特に高齢者を対象に実施された研究は限られています。いくつかの例について詳しく説明します。[表2](#)。シンバイオティクスは、特に治療終了後数週間も持続するビフィズス菌と乳酸桿菌の糞便量の有意な増加を誘発することにより、高齢者の腸内細菌叢の組成を変化させることが示されています ([Bartosch et al.、2005](#); [Bjorklund et al.、2012](#); [Ouwehand et al.、2009](#))。 [Bartosch et al. \(2005\)](#) を含むシンバイオティクスの効果を調べたビフィドバクテリウムビフィダムBB-02及び*B.ラクトリス*BL-01と一緒に投与イヌリンベースプラセボ4週間 (マルトオリゴ糖) のための18人の健康な古いボランティア (平均72歳) でプレバイオティック。 [Ouwehand et al. \(2009\)](#) および [Bjorklund et al. \(2012\)](#) *L.アシドフィルス*NCFM (ダニスコ) とラクチトールを47人の健康な高齢ボランティア (平均71歳) に使用し、非ステロイド性抗炎症薬を定期的に使用し、プラセボ (ショ糖) と比較して2週間使用しました。

高齢者の免疫機能への影響は、免疫老化との関連で頻繁に調査されてきました。 [Maneprat et al. \(2013\)](#) 単球および顆粒球の食作用活性 (病原体の除去における主要なメカニズム) の改善を、4週間のウォッシュアウトで区切られた4×3週間の*Bifidobacterium lactis* Bi-07 (10^9 CFU/d) で示しました。36人の健康な高齢者の期間 (平均67.2年)。ただし、結果は、シンバイオティクス治療 (プレバイオティクスとしてGOSを使用) とプロバイオティクス単独では改善されませんでした。 [ネトラ \(2013\)](#) シンバイオティクス (6グラムFOSで処理虚弱のリスクおよび10と9高齢者における炎症応答または体組成に影響見えていない 10^9 : のそれぞれについてのCFU *L.パラカゼイ*、*L.ラムノサス*、*L.アシドフィルス* および*B.ラクトリス*3ヶ月)。 [Macfarlane et al. \(2013\)](#) 2後の末梢血において減少炎症性サイトカインTNF- α を示し、シンバイオティクスの4週間 (2×10^{11} *B.ロンガム*43人の高齢者におけるプラセボ (マルトデキストリン) 対及び6グラムプレバイオティクスイヌリンベース)。さらに、微生物叢の組成に変化があり (ビフィズス菌、フィルミクテス菌、放線菌の増加とプロテオバクテリアの減少)、酪酸産生が増加しました。

最後に、高齢者の心血管危険因子に対するシンバイオティクスの影響が、最近のいくつかの研究で調査されています ([Cicero et al.、2020](#); [Costabile et al.、2017](#))。 [Costabile et al. \(2017\)](#) 40人の健康な高齢の参加者 (60-80歳) で3週間、シンバイオティック製剤 (*L.ラムノサス*GGと可溶性トウモロコシ繊維) による高コレステロール血症の減少を示しました。同様に、 [Cicero et al. \(2020\)](#) 3つの乳酸桿菌、イヌリンおよびFOSからなるシンバイオティクスで2ヶ月間治療された30人の高齢者におけるいくつかの心血管危険因子およびインスリン抵抗性のマーカーの顕著な改善を示しました。

最近の科学のおよび医学的進歩は、プロバイオティクス介入が全集団で成功しない可能性があることを示しており、応答は宿主と微生物叢の両方の特性によって駆動され、特定のことを考慮して、より良い健康のための個別の栄養戦略に向けて将来の研究手段をシフトすることを示唆しています宿主と微生物叢の特徴およびそれらの相利共生関係 ([Bashiardes et al.、2018](#); [Kolodziejczyk et al.、2019](#); [Lam et al.、2019](#); [Suez et al.、2020](#))。ホスト要因 (年齢や付随する病気など) を調整するのは簡単ではないかもしれませんが、マイクロバイオーム要因 (多様性と組成、種間競争) ([Patnode et al.、2019](#)) 個人に合わせた特定の食事療法を行うことで、より簡単に管理できる可能性があります ([Bashiardes et al.、2018](#))。

個人的に調整された食事介入の1つの関連する例は、[Zeevi et al. の研究です。\(2015\)](#)、人工知能を使用して、800人のマイクロバイオーム組成、血液検査、および人体測定を統合することにより、食後のブドウ糖反応を予測しました。別の最近の研究の方向性は、腸の制御されたプロバイオティクスコロニー形成を促進するために排他的な代謝ニッチ（すなわち、特定のプロバイオティクスが排他的にアクセスできる食物源）を利用することを目的としました（[Kearney et al.、2018](#)；[Shepherd et al.、2018](#)）。[シエパードら \(2018\)](#) 海洋多糖類、ポルフィラン、およびポルフィラン利用のためのまれな遺伝子クラスターを含む外因性バクテロイデス菌株を使用し、腸内の菌株の存在量を数桁にわたって微調整できることを示しました。[カーニーら。\(2018\)](#) は、特定の資源である海藻と一緒に細菌共生生物（すなわち、*Bacteroides plebeius* DSM 17135）を同時導入することで、マウス腸内細菌叢のコロニー形成を中央値1~10%で可能にすることを示しました。あるいは、別の最近の報告では、特定の細菌ファミリー（腸内細菌科）の拡大を化学的に阻害し、大腸炎のマウスモデルで腸の炎症を軽減する可能性が示されています（[Zhu et al.、2018](#)）。

コロニー形成抵抗性は、病理学的感染から私たちを保護するマイクロバイオータの重要な特徴です。同時に、同じメカニズムがプロバイオティクスのコロニー形成を妨げる可能性があり、このコロニー形成抵抗性は人に固有である可能性があります（[Zmora et al.、2018](#)）。抗生物質による前処理はプロバイオティクスのコロニー形成を改善する可能性がありますが（[Zmora et al.、2018](#)）、抗生物質投与後のプロバイオティクスの利点は腸粘膜の回復の低下によって打ち消される可能性があります（[Suez et al.、2018](#)）。プロバイオティクス（およびプレバイオティクス）の接着特性も考慮することが重要であり（[Monteagudo-Mera et al.、2019](#)）、将来の研究は合成生物学の最近の進歩から恩恵を受ける可能性があります、人工生菌治療への道を開きます（[Charbonneau et al.、2020](#)）。

3.2. 糞便微生物移植

クロストリジウム・ディフィシル感染症に対する実行可能な代替治療アプローチとして糞便微生物叢移植（FMT）を示すいくつかのRCTの結果に基づく（[Cammarota et al.、2015](#)；[Kelly et al.、2016](#)；[Lee et al.、2016](#)；[Van Nood et al. al.、2013](#)；[Youngster et al.、2014](#)）、米国の現在の臨床ガイドラインでは、「適切な抗生物質治療に失敗した*C. difficile*感染症が複数回再発した患者（強力な推奨、中程度の証拠品質）」（[マクドナルド](#)）に対してFMTを推奨しています（[et al.、2018](#)）。*C.ディフィシル*感染は、主に免疫老化、医療現場への曝露の増加、抗生物質とプロトンポンプ阻害剤の頻繁な使用により、高齢者に不均衡に影響を与えることが知られています（[Keller and Surawicz、2014](#)；[Smits et al.、2016](#)）（[Loo et al.、2011](#)）。

クロストリジウム・ディフィシル感染症に対するFMT介入は主に高齢者で行われていますが、この年齢層で特に実施された大規模コホート研究は限られています（[Agrawal et al.、2016](#)；[Luo et al.、2020](#)）。米国、カナダ、オーストラリアで実施された多施設での長期追跡調査において、[Agrawal et al. \(2016\)](#) 再発性、重度、または複雑な*C. difficile*感染症の146人の高齢患者（平均78.6年）におけるFMTの長期的な有効性と安全性を調査しました。一次および二次治癒率は、それぞれ82.9%（121/146）および95.9%（140/146）でした。したがって、FMTは*C.ディフィシル*の安全で効果的な治療オプションであることが証明されました高齢者の感染症（[Agrawal et al.、2016](#)）。別の最近の長期追跡調査では、75人の高齢患者（平均76.4歳）におけるFMTの有効性と安全性が調査され、そのうち34人（45.3%）が「高リスク」、つまり免疫不全であり、炎症性腸の病歴がありました。疾患、または重度または劇症の大腸炎を呈する（[Luo et al.、2020](#)）。この研究では、調整された一次治癒率はわずか67.2%であり、FMT

後のC.ディフィシル感染の再発率は29.9%でした。これらの結果は、特に高齢の患者において、疾患の進行と再発を回避するために、C.ディフィシル感染症の治療の初期にFMTを使用する必要があることを示唆しています ([Agrawal, 2020](#))。さらに、良好な結果を得るには、複数のFMT介入が必要になる場合があります。

クロストリジウム・ディフィシル感染症治療の成功に続いて、クローン病 ([Sokol et al., 2020](#))、過敏性腸症候群 ([Xu et al., 2019b](#))、肝硬変 ([Woodhouse et al., 2019](#)) に対するFMTの可能性も調査されました²)、さらには神経学のおよび行動的状态 ([Vendrik et al., 2020](#))。結果は有望ですが、それでも控えめです。FMTの成功における重要な側面の1つは、便ドナーの多様性と組成であり、これはレシピエントの代謝障害の回復に不可欠な役割を果たします ([Wilson et al., 2019](#))。

急速に出現している新しい治療法 ([Ooijselaar et al., 2019](#)) ですが、C.ディフィシル感染症治療以外のFMTの長期的な利点とそれに関連する安全性の問題を評価するために、さらに大規模な研究と管理された臨床試験が必要です。場合によっては、ドナーからの抗生物質耐性菌やその他の望ましくない表現型の移入 ([Alang and Kelly, 2015](#); [DeFilipp et al., 2019](#))、または病原性ウイルス ([Chehoud et al., 2016](#)) から意図しない結果が生じることがあります。ドナーのスクリーニングとサンプル検査は、SARS-CoV-2の現在のパンデミック状況で考慮することが特に重要です。この状況では、感染した個人の便サンプルにウイルスが長期間存在することが文書化されているため、FMTによる感染の潜在的なリスクが発生する可能性があります ([Wang et al., 2020](#); [Wu et al., 2020b](#))。この問題に対処するために、FDAは安全警告を発行し、SARS-CoV-2のドナーおよびドナーサンプルのスクリーニングやテストなど、FMTの臨床使用に必要な追加の予防措置を強調しました ([FDA, 2020](#))。

4.おわりに

私たちの腸内細菌叢は動的な生態系であり、ライフスタイル、栄養、衛生、および薬物への曝露の変化に継続的に適応します。私たちと腸内細菌叢との間の積極的な相互作用を確立し維持することは、私たちの健康にとって不可欠です。特定のストレスへの曝露が長ければ長いほど、変化はより重要になります。これは、最近の研究で、高齢者は若い人よりも微生物叢の多様性が少なく、病原菌が多いことがわかった理由を説明している可能性があります。高齢になると、特定の疾患の有病率も増加します。これは、マイクロバイオタの機能不全につながる虚弱のリスクの増加、したがって他の代謝性疾患の進行にも寄与する可能性があります。

私たちの食事は、腸内細菌叢の主な形成要因です。腸内細菌叢は、食事の重要な短期的変化に迅速に反応しますが、長期的な食習慣（世代を超えたパターンなど）は、個人の微生物叢の構成と多様性を形成する主な要因です。遠隔地の農村人口や狩猟採集民などの伝統的なライフスタイルの人口との比較では、マイクロバイオタの多様性が低く、繊維分解能力が低い（したがって、SCFAなどの関連代謝物の生成が少ない）ことが示されています。これらの変化は、主に食品産業（高度に加工された食品、脂肪と炭水化物が多く、繊維が少ない）、および医療部門（微生物叢の組成と機能に影響を与える広域抗生物質やその他の医薬品）の近代的な進歩に起因しています。

同様の食事の変化に対する反応は、個々のマイクロバイオタの特殊性のために個々に異なる可能性があります。個別の栄養介入の将来の重要性の根底にあります。食事療法とプレ、プロ、シンバイオティクスの補給を含む臨床試験は、主にこれらの個人差のために、複雑な集団に利益をもたらす単一の介入がないことを明らかにしました。将来の研究では、含まれる個人のベースラインの微生物叢の特徴

を考慮し、彼らのニーズに基づいて介入を調整する必要があります。そのような研究の結果は、高齢者の特定のグループ（例えば、慢性便秘の影響を受けた人々、肥満の個人）に特有の食品の合理的な設計のための科学的な手がかりを提供するはずで

す。高齢者、特に介護施設の居住者に関しては、脆弱性などの重大な状態の発生を軽減するために、マイクロバイオータを対象とした介入を早期かつ頻繁に行う必要があります。クロストリジウム・ディフィシルなどの危険な感染症の発生や他の日和見菌の増殖を防ぐために、長期の薬物曝露、特に抗生物質治療の後には、マイクロバイオータ修復療法を行う必要があります。

以下は、この記事に関連する補足データです。

補足表1：

人間の腸内細菌叢とその優勢な家族の6つの主要な門（種の例を含む）。

[表示するには、ここをクリックしてください。](#) (16K、docx) 補足表1

CRedit著者の貢献声明

ヴァシレ・コマン：概念化; 方法論; 執筆-オリジナルドラフト。

Dan Cristian Vodnar：資金調達; 監督; 執筆-レビューと編集。

競合する利益の宣言

著者は、利益相反がないことを宣言します。

謝辞

この作業は、UEFISCDI（プロジェクト番号PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017-0056; 2PCCDI）の支援を受けて開発された2015-2020-PNIIの国家研究開発およびイノベーションプログラムによって支援されました。

ノート

セクションエディター：Cheryl Conover

参考文献

1. 新たなプレバイオティクスとしてのAacharyAA、Prapulla SGキシロオリゴ糖（XOS）：微生物の合成、利用、構造特性、生物活性特性、およびアプリケーション。 *Compr. 食品科学牧師*。フードサフ。2011; 10：2-16。 [[Google Scholar](#)]
2. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C., Boccuto L., Salehi B., Sharifi-Rad J., Aiello V., Romano B., De Lorenzo A., Izzo AA, Capasso R. プロバイオティクスの役割。栄養素。2019; 11 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Agrawal G. 高リスクの高齢者におけるクロストリジウムディフィシルの糞便微生物叢移植：早期に治療し、頻繁に治療します。掘る。 *Dis. 科学* 2020 doi：10.1007 / s10620-020-06291-6。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Agrawal M., Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C., Freeman S., Surawicz C., Broussard E., Stollman N., Giovanelli A., Smith B., Yen E., Trivedi A., Hubble L., 花王D., ボロディT., フィンレイソンS., レイA., スミスR. 146人の高齢者における再発性、重度、および複雑なクロストリジウム・デیفシル感染症に対する糞便微生物叢移植の長期的な有効性と安全性。 *J.Clin. Gastroenterol*. 2016; 50 : 403–407. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Alang N., Kelly CR 糞便微生物叢移植後の体重増加。 *Forum Infect Dis* を開きます。 2015; 2 : ofv004. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Aron-Wisnewsky J., Clement K., Nieuwdorp M. 糞便微生物叢移植：肥満/糖尿病の将来の治療選択肢？ *Curr. Diab. Care*. 2019; 19 : 51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Arrieta MC, Walter J., Finlay BB ヒト微生物叢関連マウス：課題のあるモデル。セルホスト微生物。 2016; 19 : 575–578. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende DR, Fernandes GR, Tap J., Bruls T., Batto JM, Bertalan M., Borruel N., Casellas F., フェルナンデスL., ゴーティエL., ハンセンT., 服部M., 林T., クリーレベゼムM., 黒川K., ルクレールM., レベネスF., マニヤンC., ニールセンHB, ニールセンT., ポンスN., Poulain J., Qin J., Sicheritz-Ponten T., Tims S., Torrents D., Ugarte E., Zoetendal EG, Wang J., Guarner F., Pedersen O., De Vos WM, Brunak S., DoréJ., Weissenbach J., Ehrlich SD, Bork P. ヒト腸内微生物叢のエンテロタイプ。 *Nature*. 2011; 473 : 174–180. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper LV, Gou YK, Nagy A., Semenkovich CF, Gordon JI 脂肪貯蔵を調節する環境要因としての腸内細菌叢。 *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 : 15718–15723. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Bäckhed F., Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI 宿主-人間の腸における細菌の相利共生。 *Chem*. 2005; 307 : 1915–1920. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Barrès R., Zierath JRT 2DMの世代を超えたエピジェネティックな風景における食事と運動の役割。 *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 : 441–451. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Barroso I., McCarthy MI 代謝性疾患の遺伝的基礎。 *Cell*. 2019; 177 : 146–161. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Bartosch S., Fite A., Macfarlane GT, McMurdo MET リアルタイムPCRを使用した、健康な高齢ボランティアおよび入院中の高齢患者の糞便中の細菌群集の特性評価と、糞便微生物叢に対する抗生物質治療の効果。 *Appl. Environ. Microbiol*. 2004; 70 : 3575–3581. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Bartosch S., Woodmansey EJ, Paterson JCM, McMurdo MET, Macfarlane GT *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, およびオリゴフルクトースを含むシンバイオティクスを高齢者に摂取することによる微生物学的影響。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応と生菌数のカウントによって決定されます。 *Clin. Infect Dis*. 2005; 40 : 28–37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Bashardes S., Godneva A., Elinav E., Segal E. パーソナライズされた栄養のためのヒトゲノムと微生物叢の利用に向けて。 *Curr. Opin. Biotechnol*. 2018; 51 : 57–63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Baud D., Dimopoulou Agri V., Gibson GR, Reid G., Giannoni E. プロバイオティクスを使用してコロナウイルス病COVID-2019パンデミックの曲線を平坦化する。 *Front. Public Health*. 2020; 8 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., Nikkila J., Monti D., Satokari R., Franceschi C., Brigidi P., De Vos W., およびそれ以降：高齢者および百歳以上の人の腸内細菌叢および炎症状態。 *PLoS One*. 2010; 5 : e10667. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Biagi E., Candela M., Franceschi C., Brigidi P. 老化した腸内細菌叢：新しい視点。老化解像度。改訂2011; 10 : 428–429. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Biagi E., Franceschi C., Rampelli S., Severgnini M., Ostan R., Turrioni S., Consolandi C., Quercia S., Scurti M., Monti D., Capri M., Brigidi P., Candela M. 。腸内細菌叢と極端な寿命。 *Curr. Biol*. 2016; 26 : 1480–1485. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Biagi E., Rampelli S., Turrioni S., Quercia S., Candela M., Brigidi P. 百歳以上の腸内細菌叢：腸内細菌叢プロファイルにおける寿命の兆候。メカ。老化開発 2017; 165 : 180–184. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Bialek S., Boundy E., Bowen V., Chow N., Cohn A., Dowling N., Ellington S., Gierke R., Hall A., MacNeil J., Patel P., Peacock G., Pilishvili T. , Razzaghi H., Reed N., Ritchey M., Sauber-Schatz E. コロナウイルス病2019 (COVID-19) の患者における重篤な転帰-米国、2020年2月12日から3月16日。モータル。ウィークリー担当者2020; 69 : 343–346. [[Google Scholar](#)]
22. Bian G., Gloor GB, Gong A., Jia C., Zhang W., Hu J., Zhang H., Zhang Y., Zhou Z., Zhang J., Burton JP, Reid G., Xiao Y., Zeng Q., Yang K., Li J. 健康な高齢の中国人の腸内細菌叢は、健康な若者の腸内細菌叢と似ています。 *mSphere*. 2017; 2 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Bischoff SC マイクロバイオータと老化。 *Curr. 意見。クリン。Nutr. メタブ。ケア*. 2016; 19 : 26–30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Bjorklund M., Ouwehand AC, Forssten SD, Nikkila J., Tiihonen K., Rautonen N., Lahtinen SJ 健康な高齢NSAIDユーザーの腸内細菌叢は、ラクトバチルスアシドフィルスNCFMとラクチトールの投与により選択的に改変されます。年。2012; 34 : 987–999. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Blaser MJ 抗生物質の使用と通常のマクロバイオームに対するその結果。 *化学*. 2016; 352 : 544–545. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Blaser MJ, Falkow S. 人間の微生物叢が消えた結果はどうなりますか？ *ナット。微生物牧師*. 2009; 7 : 887–894. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Bliss ES, Whiteside E. 腸脳軸、ヒト腸内細菌叢、および肥満の発症におけるそれらの統合。 *フロント。生理*. 2018; 9 : 900. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Bonder MJ, Kurilshikov A., Tigchelaar EF, Mujagic Z., Imhann F., Vila AV, Deelen P., Vatanen T., Schirmer M., Smekens SP, Zhernakova DV, Jankipersadsing SA, Jaeger M., Oosting M., Cenit MC, Masclee AAM, Swertz MA, Li Y., Kumar V., Joosten L., Harmsen H., Weersma RK, Franke L., Hofker MH, Xavier RJ, Jonkers D., Netea MG, Wijmenga C., Fu J., Zhernakova A. 腸内細菌叢に対する宿主遺伝学の影響。 *ナット。ジェネット*. 2016; 48 : 1407–1412. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J., Nicholson JK, Dumas ME 炎症、肥満、代謝性疾患に対する腸内細菌叢の影響。 *ゲノムメッド*. 2016; 8 : 42. [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I., Vennaro OH, Llewellyn SR, Ng R., Li Z., Mortha A., Merad M., Das A., Gevers D., McGovern DPB, Singh N., Braun J., Jacobs JP, Clemente JC, Grinspan A., Sands BE, Colombel JF, Dubinsky MC, Faith JJ 炎症性腸疾患のヒト由来のマクロバイオー

- タGutTh17およびROR γ t (+) 制御性T細胞のバランスを変化させ、マウスの大腸炎を悪化させます。免疫。2019; e214 (50) : 212–224。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Cammarota G.、Masucci L.、Ianiro G.、BibbòS.、Dinoi G.、Costamagna G.、Sanguinetti M.、Gasbarrini A.感染。食物。Pharmacol。そこに。2015; 41 : 835–843。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Campbell JM、Bellman SM、Stephenson MD、Lisy K. Metforminは、糖尿病管理への影響とは関係なく、すべての原因による死亡率と加齢性疾患を軽減します。系統的レビューとメタアナリシス。老化解像度。2017年改訂; 40 : 31–44。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Cani PD、Jordan BF腸内細菌叢を介した肥満の炎症：胃腸癌との関連。ネイチャーレビュー消化器病学および肝臓学。2018; 15 : 671–682。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Cani PD、Amar J.、Iglesias MA、Poggi M.、Knauf C.、Bastelica D.、Neyrinck AM、Fava F.、Tuohy KM、Chabo C.、Waget A.、DelméeE.、Cousin B.、Sulpice T.、Chamontin B.、FerrièresJ.、Tanti JF、Gibson GR、Casteilla L.、Delzenne NM、Alessi MC、BurcelinR. 代謝性内毒素血症は肥満とインスリン抵抗性を開始します。糖尿病。2007; 56 : 1761–1772。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Cani PD、Bibiloni R.、Knauf C.、Waget A.、Neyrinck AM、Delzenne NM、Burcelin R.腸内細菌叢の変化は、マウスの高脂肪食誘発性肥満および糖尿病における代謝性内毒素血症誘発性炎症を制御します。糖尿病。2008; 57 : 1470–1481。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. CătoiAF、Corina A.、Katsiki N.、Vodnar DC、Andreicut AD、Stoian AP、Rizzo M.、Perez-MartinezP. 腸内細菌叢と老化-百歳以上の人に焦点を当てています。Biochim。生物物理学。アクタモル。基本Dis。2020; 1866 : 165765。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Chambers ES、Preston T.、Frost G.、MorrisonDJ代謝および心臓血管の健康における腸内細菌叢が生成する短鎖脂肪酸の役割。Curr Nutr Rep.2018 ; 7 : 198–206。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Chang Q.、Wang W.、Regev-Yochay G.、Lipsitch M.、Hanage WP農業における抗生物質と人間の健康へのリスク：私たちはどれほど心配すべきですか？Evol. Appl。2015; 8 : 240–247。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Charbonneau MR、Isabella VM、Li N.、KurtzCB人間の病気を治療するための新しいクラスの人工生菌治療法を開発しています。ナット。コムン。2020; 11 : 1738。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Chehoud C.、Dryga A.、Hwang Y.、Nagy-Szakal D.、Hollister EB、Luna RA、Versalovic J.、Kellermayer R.、BushmanFD糞便微生物叢移植中のヒト個体間のウイルス群集の移動。mBio。2016; 7 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Christodoulides S.、Dimidi E.、Fragkos KC、Farmer AD、Whelan K.、Scott SMメタアナリシスによる系統的レビュー：成人の慢性特発性便秘に対する繊維補給の効果。食物。Pharmacol。そこに。2016; 44 : 103–116。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Chung YC、Hsu CK、Ko CY、Chan YCキシロオリゴ糖の食事摂取は、高齢者の腸内細菌叢、糞便水分、およびpH値を改善します。Nutr。解像度 2007; 27 : 756–761。 [[Google Scholar](#)]
43. Cicero AFG、Fogacci F.、Bove M.、Giovannini M.、Borghi C.高齢患者のメタボリックシンドロームと全身性炎症に対する短期間のシンバイオティックサプリメントの影響：無作為化プラセボ対照臨床試験。ユーロ。J.Nutr。2020 doi : 10.1007 / s00394-020-02271-8。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Claesson MJ、Cusack S、O'Sullivan O、Greene-Diniz R、De Weerd H、Flannery E、Marchesi JR、Falush D、Dinan T、Fitzgerald G、Stanton C、Van Sinderen D、O'Connor M、Harnedy N、O'Connor K、Henry C、O'Mahony D、Fitzgerald AP、Shanahan F、Twomey C、Hill C、Ross RP、O'Toole PW高齢者の腸内細菌叢の組成、変動性、および時間的安定性。手順 国立 Acad. 科学 USA 2011; 108 : 4586–4591。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Claesson MJ、Jeffery IB、Conde S、Power SE、O'Connor EM、Cusack S、Harris HMB、Coakley M、Lakshminarayanan B、O'Sullivan O、Fitzgerald GF、Deane J、O'Connor M、Harnedy N、O'Connor K、O'Mahony D、Van Sinderen D、Wallace M、Brennan L、Stanton C、Marchesi JR、Fitzgerald AP、Shanahan F、Hill C、Paul R、O'Toole PW腸内細菌叢の組成は、高齢者の食事と健康と関連しています。自然。2012; 488 : 178–184。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Clarke SF、Murphy EF、O'Sullivan O、Lucey AJ、Humphreys M、Hogan A、Hayes P、O'Reilly M、Jeffery IB、Wood-Martin R、Kerins DM、Quigley E、Ross RP、O'Toole PW、Molloy MG、Falvey E、Shanahan F、Cotter PD運動、および関連する極端な食事は、腸内微生物の多様性に影響を与えます。腸。2014; 63 : 1913–1920。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Clegg A、Young J、Iliffe S、Rikkert MO、Rockwood K。高齢者のフレイル。ランセット。2013; 381 : 752–762。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. クレメンテ JC、アーセル LK、パーフリー LW、ナイト R。腸内細菌叢が人間の健康に与える影響：統合的な見方。細胞。2012; 148 : 1258–1270。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. クレメンツ SJ、カーディング SR、腸内細菌叢、および老化における免疫の健康。クリティカル。食品科学牧師。Nutr。2018; 58 : 651–661。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Coman V、Vodnar DC ヒドロキシ桂皮酸と人間の健康。最近の進歩。J.Sci。フードアグリック。2020; 100 : 483–499。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Cordain L、Eaton SB、Sebastian A、Mann N、Lindeberg S、Watkins BA、O'Keefe JH、Brand-Miller J。西洋型食生活の起源と進化：21世紀の健康への影響。午前。J.Clin。Nutr。2005; 81 : 341–354。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Costabile A、Bergillos-Meca T、Rasinkangas P、Korpela K、de Vos WM、Gibson GR 可溶性トウモロコシ繊維単独、またはLactobacillus rhamnosus GG および線毛欠損誘導体 GG-PB12 との併用による糞便微生物叢への影響、代謝、および免疫機能のマーカー：健康な高齢者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（Saines試験）。Immunol。2017; 8 : 1443。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Costello EK、Lauber CL、Hamady M、Fierer N、Gordon JI、Knight R。空間と時間にわたる人体生息地の細菌群集の変動。化学。2009; 326 : 1694–1697。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Cotillard A、Kennedy SP、Kong LC、Prifti E、Pons N、Le Chatelier E、Almeida M、Quinquis B、Levenez F、Galleron N、Gougis S、Rizkalla S、Batto JM、ルノー P、ドレ J、ザッカー JD、クレメント K、エーリッヒ SD、プロティエール H、ルクレール M、ジャスト C、デウターズ T、ルパージュ P、フーケレイ C、バスデヴァント A、ヘネガー C、Godard C、Fondacci M、Rohia A、Hajduch F、Weissenbach J、Pelletier E、Le Paslier D、Gauchi JP、Gibrat JF、Loux V、Carré W、Maguin E、Van De Guchte M、Jamet A、Boumezbear F、Layec S。腸の微生物遺伝子の豊富さに対する食事介入の影響。自然。2013; 500 : 585–588。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Couper KN、Blount DG、Riley EM IL-10：感染に対する免疫のマスターレギュレーター。
J.Immunol. 2008; 180 : 5771–5777。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Cryan JF、Dinan TG心を変える微生物：腸内細菌叢が脳と行動に及ぼす影響。ナット。*Neurosci*
牧師。2012; 13 : 701–712。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. de la Cuesta-Zuluaga J、Mueller NT、Corrales-Agudelo V、Velasquez-Mejia EP、Carmona JA、Abad
JM、Escobar JSメトホルミンは、ムチン分解性のAkkermansiamuciniphilaといくつかの短鎖脂肪酸
の相対的な存在量が高いことに関連しています-腸内で微生物叢を生成します。糖尿病ケア。
2017; 40 : 54–62。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Cutler DM、Rosen AB、Vijan S. 1960～2000年の米国における医療費の価値。ニューイングラン
ド *J.Med.* 2006; 355 : 920–927。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Dalile B、Van Oudenhove L、Vervliet B、Verbeke K。微生物叢-腸-脳コミュニケーションにおける
短鎖脂肪酸の役割。ナット。ガストロエンテロール牧師。ヘパトール。2019;16 : 461–478。
 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. David LA、Maurice CF、Carmody RN、Gootenberg DB、Button JE、Wolfe BE、Ling AV、Devlin
AS、Varma Y、Fischbach MA、Biddinger SB、Dutton RJ、Turnbaugh PJダイエットは、人間の腸内
細菌叢を迅速かつ再現性よく変化させます。自然。2014; 505 : 559–
563。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Davies J、Davies D。抗生物質耐性の起源と進化。微生物。モル。*Biol.* 改訂2010; 74 : 417–
433。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. De Filippo C、Cavalieri D、Di Paola M、Ramazzotti M、Poulet JB、Massart S、Collini S、
Pieraccini G、Lionetti P。子供の比較研究によって明らかにされた腸内細菌叢の形成における食事
の影響ヨーロッパとアフリカの田舎から。手順 国立 Acad。科学 USA 2010; 107 : 14691–
14696。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. De Vrese M、Schrezenmeier J。プロバイオティクス、プレバイオティクス、およびシンバイオティ
クス。In : Stahl U、Donalies UEB、Nevoigt E、編集者。アドバンス 生化学。エンジニアリン
グ バイオテクノロジー。2008. pp. 1–66。 [[Google Scholar](#)]
64. DeFilipp Z、Bloom PP、Soto MT、Mansour MK、Sater MRA、Huntley MH、Turbett S、Chung
RT、Chen YB、Hohmann EL 薬剤耐性大腸菌は糞便微生物叢移植によって感染します。ニューイン
グランド *J.Med.* 2019; 381 : 2043–2050。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Delzenne NM、Neyrinck AM、Bäckhed F、Cani PD 肥満における腸内細菌叢の標的化：プレバイ
オティクスとプロバイオティクスの影響。ナット。エンドクリオノール牧師。2011; 7 : 639–
646。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Dhar D、Mohanty A。Gut microbiota、Covid-19-考えられる関連性と影響。ウイルス解像度。
2020; 285 : 198018。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Duncan SH、Belenguer A、Holtrop G、Johnstone AM、Flint HJ、Lobley GE 肥満の被験者による炭
水化物の食事摂取量の減少は、糞便中の酪酸および酪酸産生細菌の濃度の低下をもたらします。
Appl. 環境。微生物。 2007; 73 : 1073–1078。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Duvallet C、Gibbons SM、Gurry T、Irizarry RA、Alm EJ 腸内細菌叢研究のメタアナリシスは、疾
患特異的で共有された反応を特定します。ナット。コミュン。2017; 8 :
1784。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

69. EUROSTAT、2019年。2007年から2017年の間に65歳以上の人口の割合が増加。
https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing#The_share_of_elderly_people_continues_to_increaseで入手可能。2020年1月5日にアクセス。
70. Evans CC、LePard KJ、Kwak JW、Stancukas MC、Laskowski S、Dougherty J、Moulton L、Glawe A、Wang Y、Leone V、Antonopoulos DA、Smith D、Chang EB、Ciancio MJ高脂肪食誘発性肥満のマウスモデルにおいて、体重が増加し、腸内細菌叢が変化します。 *PLoS One*。2014; 9 : e92193。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. FDA、2020年。移植のための糞便微生物叢：新しい安全情報-COVID-19のドナーのスクリーニングとSARS-CoV-2への曝露およびSARS-CoV-2の検査のための追加の保護に関する。
<https://www.fda.gov/safety>で入手できます。2020年6月17日にアクセス。
72. Fernandes J、Su W、Rahat-Rozenbloom S、Wolever TM、Comelli EM Adiposity、腸内細菌叢、および糞便中の短鎖脂肪酸は、成人のヒトで関連しています。 *Nutr*。糖尿病。2014; 4 : e121。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Ferrucci L、Fabbri E。Inflammageing：加齢、心血管疾患、および虚弱における慢性炎症。 *ナット*。カルディオオール牧師。2018; 15 : 505–522。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Fiedorova K、Radvansky M、Nemcova E、Grombirikova H、Bosak J、Cernochova M、Lexa M、Smajs D、Freiberger T。糞便の細菌および真菌の微生物群集の回復に対するDNA抽出法の影響。 *フロント*。微生物。2019; 10 : 821。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Finkel T、Holbrook NJ酸化剤、酸化ストレスおよび老化の生物学。 *自然*。2000; 408 : 239–247。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Finucane MM、Sharpton TJ、Laurent TJ、Pollard KS微生物叢における肥満の分類学的特徴？問題の根性に到達します。 *PLoS One*。2014; 9 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Firouzi S、Haghighatdoost F。プレバイオティクス、プロバイオティクス、およびシンバイオティクスのサプリメントが腎機能の血液パラメーターに及ぼす影響：系統的レビューと臨床試験のメタアナリシス。 *栄養*。2018; 51-52 : 104–113。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Flanagan E、Lamport D、Brennan L、Burnet P、Calabrese V、Cunnane SC、de Wilde MC、Dye L、Farrimond JA、Emerson Lombardo N、Hartmann T、Hartung T、Kalliomaki M、Kuhnle GG、La Fata G、Sala-Vila A、Samieri C、Smith AD、Spencer JPE、Thuret S、Tuohy K、Turrone S、Vanden Berghe W、Verkuijl M、Verzijden K、Yannakoulia M、Geurts L、Vauzour D。栄養と老化した脳：臨床応用への移行。 *老化解像度*。2020年改訂; 62 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Flowers SA、Evans SJ、Ward KM、McInnis MG、Ellingrod VL双極性障害コホートにおける非定型抗精神病薬と腸内細菌叢との相互作用。 *薬物療法*。2017; 37 : 261–267。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. フォード AC、ノースカロライナ州スアレス慢性特発性便秘における下剤と薬理的療法の効果：系統的レビューとメタアナリシス。 *腸*。2011; 60 : 209–218。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Ford AC、Moayyedi P、Lacy BE、Lembo AJ、Saito YA、Schiller LR、Soffer EE、Spiegel BM、Quigley EM American College of Gastroenterologyのモノグラフは、過敏性腸症候群と慢性特発性便秘の管理に関するものです。 *午前*。 *J.ガストロエンテロロジー*。2014; 109 (補足1) : S2–26。 (クイズS27) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

82. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P.過敏性腸症候群および慢性特発性便秘におけるプレバイオティクス、プロバイオティクス、およびシンバイオティクスの有効性：系統的レビューとメタ分析。午前。*J.ガストロエンテロロジー*。2014; 109 (1562) : 1547–1561。クイズ1546。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P.メタアナリシスによる系統的レビュー：過敏性腸症候群におけるプレバイオティクス、プロバイオティクス、シンバイオティクス、抗生物質の有効性。食物。*Pharmacol. そこに*。2018; 48 : 1044-1060。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Forslund K., Sunagawa S., Kultima JR, Mende DR, Arumugam M., Typas A., Bork P.国別の抗生物質の使用方法は、人間の腸のレジストームに影響を与えます。ゲノム解像度 2013; 23 : 1163–1169。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., Falony G., Le Chatelier E., Sunagawa S., Prifti E., Vieira-Silva S., Gudmundsdottir V., Krogh Pedersen H., Arumugam M., Kristiansen K. , Yvonne Voigt A., Vestergaard H., Hercog R., Igor Costea P., Roat Kultima J., Li J., Jørgensen T. , Levenez F., Dore J., BjørnNielsen H., Brunak S., Raes J., Hansen T., Wang J., Dusko Ehrlich S., Bork P., Pedersen O. ヒト腸内細菌叢における2型糖尿病とメトホルミン治療の特徴を解きほぐします。自然。2015; 528 : 262–266。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Forsythe P., Sudo N., Dinan T., Taylor VH, Bienenstock J. 気分と腸の感情。脳の振る舞い。免疫。2010; 24 : 9–16。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Fragiadakis GK, Smits SA, Sonnenburg ED, Van Treuren W., Reid G., Knight R., Manjurano A., Chagalucha J., Dominguez-Bello MG, Leach J., Sonnenburg JL 環境、食事、狩猟採集社会のつながり-採集者の微生物叢。腸内微生物。2019; 10 : 216–227。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Franceschi C., Bonafè M. , Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. インフラメイジング。免疫老化に関する進化論的展望。アン。*NY Acad. 科学* 2000; 908 : 244–254。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. フランシーノ MP 抗生物質とヒト腸内細菌叢：腸内毒素症と耐性の蓄積。フロント。微生物。2015; 6 : 1543。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ 人間の遺伝的変異とその複雑な特性への寄与。ナット。*Rev. Gen.* 2009; 10 : 241–251。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. 古澤恭子、小幡恭子、福田晋一、遠藤晃、中藤晃一、高橋大将、中西恭子、上武恭子、加藤健一、加藤隆一、高橋正明、福田NN、村上聡、宮内悦、日野聡、新和晃、小野和晋、藤村恭子、ロケット毅、クラークJM、トッピングDL、富田眞、堀聡、大原晃、森田毅、小関秀樹、菊池淳、本田晃、長谷晃、大野博。共生微生物由来の酪酸は、結腸の制御性T細胞の分化を誘導します。自然。2013; 504 : 446–450。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM 高齢者の慢性便秘。午前。*J.ガストロエンテロロジー*。2012; 107 : 18–25。 (クイズ26) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Geoba, 2020年。世界：平均余命 (2019年)。<http://www.geoba.se>で入手できます。2020年5月5日にアクセス。
94. Ghosh TS, Rampelli S., Jeffery IB, Santoro A., Neto M., Capri M., Giampieri E., Jennings A., Candela M., Turrone S., Zoetendal EG, Hermes GDA, Elodie C., Meunier N. , Brugere CM, Pujos-Guillot E., Berendsen AM, De Groot L., Feskens EJM, Kaluza J., Pietruszka B., Bielak MJ,

- Comte B., Maijo-Ferre M., Nicoletti C., De Vos WM, Fairweather-Tait S., Cassidy A., Brigidi P., Franceschi C., O'Toole PW地中海式食事療法は、高齢者の腸内微生物叢を変化させ、虚弱を減らし、健康状態を改善します。ヨーロッパの5カ国。腸。2020; 69 : 1218–1228。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J., Rastall RA, Roberfroid MBヒト結腸微生物叢の食事調節：プレバイオティクスの概念の更新。ナット。解像度 改訂2004; 17 : 259–275。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Gill SR, Pop M., DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KEヒト遠位腸内細菌叢のメタゲノム解析。化学。2006; 312 : 1355–1359。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O., Blekhman R., Beaumont M., Van Treuren W., Knight R., Bell JT, Spector TD, Clark AG, Ley REヒト遺伝学は腸内細菌叢を形成します。細胞。2014; 159 : 789–799。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M., Jackson MA, Knight R., Ober C., Spector TD, Bell JT, Clark AG, Ley RE英国の双子の腸内細菌叢の遺伝的決定因子。セルホスト微生物。2016; 19 : 731–743。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Gopalakrishnan V., Spencer CN, Nezi L., Reuben A., Andrews MC, Karpinets TV, Prieto PA, Vicente D., Hoffman K., Wei SC, Cogdill AP, Zhao L., Hudgens CW, Hutchinson DS, Manzo T., Petaccia De Macedo M., Cotechini T., Kumar T., Chen WS, Reddy SM, Szczepaniak Sloane R., Galloway-Pena J., Jiang H., Chen PL, Shpall EJ, Rezvani K., Alousi AM, Chemaly RF, Shelburne S., Vence LM, Okhuysen PC, Jensen VB, Swennes AG, McAllister F., Marcelo Riquelme Sanchez E., Zhang Y., Le Chatelier E., Zitvogel L., Pons N., Austin-Breneman JL, Haydu LE, Burton EM, Gardner JM, Sirmans E., Hu J., Lazar AJ, Tsujikawa T., Diab A., Tawbi H., Glitza IC, Hwu WJ, Patel SP, Woodman SE, Amaria RN, Davies MA, Gershenwald JE, Hwu P., Lee JE, Zhang J., Coussens LM, Cooper ZA, Futreal PA, Daniel CR, Ajami NJ, Petrosino JF, Tetzlaff MT, Sharma P., Allison JP, Jenq RR, Wargo JA腸内細菌叢は、黒色腫患者の抗PD-1免疫療法に対する反応を調節します。化学。2018; 359 : 97–103。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. グレゴールMF、ホタミスリギルGS肥満の炎症メカニズム。アンヌ。牧師*Immunol.* 2011 : 415–445。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Gui Q., Wang A., Zhao X., Huang S., Tan Z., Xiao C., Yang Y.健康な高齢者のナチュラルキラー細胞機能に対するプロバイオティクスサプリメントの効果：ランダム化比較試験のメタアナリシス。ユーロ。*J.Clin. Nutr.* 2020 doi : 10.1038 / s41430-020-0670-z。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Hadi A., Mohammadi H., Miraghajani M., Ghaedi E.非アルコール性脂肪肝疾患患者におけるシンバイオティックサプリメントの有効性：臨床試験の系統的レビューとメタアナリシス：シンバイオティックサプリメントとNAFLD。クリティカル。食品科学牧師。*Nutr.* 2019; 59 : 2494–2505。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Hadi A., Ghaedi E., Khalesi S.脂質プロファイルに対するシンバイオティック消費の影響：ランダム化比較臨床試験の系統的レビューとメタ分析。ユーロ。*J.Nutr.* 2020; 59 : 2857–2874。土井 : 10.1007 / s00394-020-02248-7。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

104. ハンTS、タジャーA、リーンMEJ肥満と高齢者の体重管理。 *Br. Med. Bull.* 2011; 97 : 169–196。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. ハーパーS.高齢化社会の経済的および社会的影響。 *化学*。 2014; 346 : 587–591。
 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Hill C、Guarner F、Reid G、Gibson GR、Merenstein DJ、Pot B、Morelli L、Canani RB、Flint HJ、Salminen S、Calder PC、Sanders ME エキスパートコンセンサスドキュメント。プロバイオティクスとプレバイオティクスの国際科学協会は、プロバイオティクスという用語の範囲と適切な使用に関するコンセンサスステートメントです。 *ナット。ガストロエンテロロル*。 2014; 11 : 506–514。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Hooper LV、Littman DR、Macpherson AJ 微生物叢と免疫系間の相互作用。 *化学*。 2012; 336 : 1268–1273。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. ホプキンスMJ、シャープR、マクファーレンGT細胞培養、16S rRNAの存在量、およびコミュニティの細胞脂肪酸プロファイルによって評価された腸内細菌集団の年齢と疾患に関連する変化。 *腸*。 2001; 48 : 198–205。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Hsiao EY、McBride SW、Hsien S、Sharon G、Hyde ER、McCue T、Codelli JA、Chow J、Reisman SE、Petrosino JF、Patterson PH、Mazmanian SK Microbiotaは、神経発達障害に関連する行動および生理学的異常を調節します。 *細胞*。 2013; 155 : 1451–1463。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Hu Y、Yang X、Qin J、Lu N、Cheng G、Wu N、Pan Y、Li J、Zhu L、Wang X、Meng Z、Zhao F、Liu D、Ma J、Qin N、Xiang C、Xiao Y、Li L、Yang H、Wang J、Yang R、Gao GF、Wang J、Zhu B。抗生物質のメタゲノム全体の分析 ヒト腸内細菌叢の大規模コホートにおける耐性遺伝子。 *ナット。コムン*。 2013; 4 : 2151。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. 健康なヒトマイクロバイオームの機能と多様性。 *Nature* 486、207–214。
112. Imhann F、Bonder MJ、Vila AV、Fu JY、Mujagic Z、Vork L、Tigchelaar EF、Jankipersadsing SA、Cenit MC、Harmsen HJM、Dijkstra G、Franke L、Xavier RJ、Jonkers D、Wijmenga C、Weersma RK、Zhernakova A。プロトンポンプ阻害剤は腸内細菌叢に影響を与えます。 *腸*。 2016; 65 : 740–748。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Infusino F、Marazzato M、Mancone M、Fedele F、Mastroianni CM、Severino P、Ceccarelli G、Santinelli L、Cavarretta E、Marullo AGM、Miraldi F、Carnevale R、Nocella C、Biondi-Zoccai G、Pagnini C、Schiavon S、Pugliese F、Fрати G、d'Ettore G. SARS-CoV-2感染症における食事補給、プロバイオティクス、栄養補助食品：スコーピングレビュー。 *栄養素*。 2020; 12 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. 岩内正明、堀米雄斗、石川健一、三国晃、中野正明、シャオJZ、小幡木隆、廣中聡。高齢者の口腔微生物叢と腸内細菌叢の関係。 *免疫。炎症。Dis*。 2019; 7 : 229–236。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Jackson MA、Goodrich JK、Maxan ME、Freedberg DE、Abrams JA、Poole AC、Sutter JL、Welter D、Ley RE、Bell JT、Spector TD、Steves CJ プロトンポンプ阻害剤は腸内細菌叢の組成を変化させます。 *腸*。 2016; 65 : 749–756。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Jafarnejad S、Shab-Bidar S、Speakman JR、Parastui K、Daneshi-Maskooni M、Djafarian K。プロバイオティクスは、成人（18–64歳）では抗生物質関連下痢のリスクを軽減しますが、高齢者（>65年）：メタ分析。 *Nutr. クリニ。練習する*。 2016; 31 : 502–513。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

117. Jedrusek-Golinska A., Gorecka D., Buchowski M., Wieczorowska-Tobis K., Gramza-Michalowska A., Szymandera-Buszka K. 高齢者向けの機能性食品の使用における最近の進歩：物語のレビュー。 *Compr Rev Food Sci F*. 2020; 19 : 835–856。 [[Google Scholar](#)]
118. Jeffery IB, Lynch DB, O'ToolePW 高齢者の腸内細菌叢の組成と時間的安定性。 *ISME J*. 2016; 10 : 170–182。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Jenkner E., Leive A. IMF 財政部; 2010年。先進国における医療費の問題。 [[Google Scholar](#)]
120. Jha AR, Davenport ER, Gautam Y., Bhandari D., Tandukar S., Ng KM, Fragiadakis GK, Holmes S., Gautam GP, Leach J., Sherchand JB, Bustamante CD, Sonnenburg JL 腸内細菌叢のライフスタイル勾配全体への移行ヒマラヤで。 *PLoS Biol*. 2018; 16 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Karlsson FH, Tremaroli V., Nookaew I., Bergström G., Behre CJ, Fagerberg B., Nielsen J., Bäckhed F. 正常、障害、糖尿病のブドウ糖制御を伴うヨーロッパの女性の腸メタゲノム。 *自然*. 2013; 498 : 99–103。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Kazemi A., Soltani S., Ghorabi S., Keshtkar A., Daneshzad E., Nasri F., Mazloomi SM 健康および疾患状態の炎症マーカーに対するプロバイオティクスおよびシンバイオティクスサプリメントの効果：臨床の系統的レビューおよびメタ分析トライアル。 *クリン。 Nutr*. 2020; 39 : 789–819。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Kearney SM, Gibbons SM, Erdman SE, Alm EJ 直交する食事のニッチは、腸内細菌の共生生物の可逆的な生着を可能にします。 *Cell Rep*. 2018; 24 : 1842–1851。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. ケラー JM、高齢者のスラウィッチ CM クロストリジウム デイフィシル 感染症。 *クリン。 老年医学*. 2014; 30 : 79–93。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Kelly CR, Khoruts A., Staley C., Sadowsky MJ, Abd M., Alani M., Bakow B., Curran P., McKenney J., Tisch A., Reinert SE, MacHan JT, Brandt LJ 糞便微生物叢の影響多重再発性 クロストリジウム・デイフィシル 感染症の再発に関する移植ランダム化試験。 *アン。 インターン。 Med*. 2016; 165 : 609–616。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A., Campisi J., Cuervo AM, Epel ES, Franceschi C., Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A., Schadt EE, Wyss-Coray T., Sierra F. ジェロサイエンス：老化と慢性疾患の関連付け。 *細胞*. 2014; 159 : 709–713。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Khalesi S., Sun J., Buys N., Jayasinghe R. 血圧に対するプロバイオティクスの効果：ランダム化比較試験の系統的レビューとメタアナリシス。 *高血圧*. 2014; 64 : 897–903。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Kobyliak N., Conte C., Cammarota G., Haley AP, Styriak I., Gaspar L., Fusek J., Rodrigo L., Kruzliak P. 肥満の予防と治療におけるプロバイオティクス：批判的な見解。 *Nutr. メタブ。 (Lond.)* 2016; 13:14。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Kolodziejczyk AA, Zheng D., Elinav E. ダイエットとマイクロバイオータの相互作用および個別の栄養。 *ナット。 微生物牧師*. 2019; 17 : 742–753。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Kong F., Hua Y., Zeng B., Ning R., Li Y., Zhao J. Gut の長寿の微生物叢の特徴。 *Curr. Biol*. 2016; 26 : R832–R833。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

131. Kwok CS、Arthur AK、Anibueze CI、Singh S.、Cavallazzi R.、Loke YK酸抑制薬および抗生物質によるクロストリジウムディフィシル感染のリスク：メタ分析。午前。*J.ガストロエンテロロジー*。2012; 107 : 1011-1019。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Lam KN、Alexander M.、Turnbaugh PJプレジジョンメデイシンは微視的になります：薬剤の結果を改善するためにマイクロバイームを設計します。セルホスト微生物。2019; 26 : 22–34。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Larsen N.、Vogensen FK、van den Berg FW、Nielsen DS、Andreasen AS、Pedersen BK、Al-Soud WA、Sorensen SJ、Hansen LH、Jakobsen M.。 *PLoSOne*。2010; 5 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Lathrop SK、Bloom SM、Rao SM、Nutsch K.、Lio CW、Santacruz N.、Peterson DA、Stappenbeck TS、HsiehCS結腸共生微生物による免疫系の末梢教育。自然。2011; 478 : 250–254。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Laxminarayan R.、Duse A.、Wattal C.、Zaidi AK、Wertheim HF、Sumpradit N.、Vlieghe E.、Hara GL、Gould IM、Goossens H.、Greko C.、So AD、Bigdeli M.、Tomson G.、Woodhouse W.、Ombaka E.、Peralta AQ、Qamar FN、Mir F.、Kariuki S.、Bhutta ZA、Coates A.、Bergstrom R.、Wright GD、Brown ED、CarsO. 抗生物質耐性-グローバルな必要性ソリューション。ランセット感染。 *Dis*。2013; 13 : 1057-1098。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Lee CH、Steiner T.、Petrof EO、Smieja M.、Roscoe D.、Nematallah A.、Weese JS、Collins S.、Moayyedi P.、Crowther M.、Ropeleski MJ、Jayaratne P.、Higgins D.、Li Y.、Rau NV、Kim PT凍結対新鮮な糞便微生物叢移植、および再発性クロストリジウム・ディフィシル感染症患者の下痢の臨床的解決：無作為化臨床試験。 *ジャマ*。2016; 315 : 142–149。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Lee P.、Yacyshyn BR、Yacyshyn MB腸内細菌叢と肥満：糞便微生物叢移植（FMT）糖尿病肥満を通じて肥満を変える機会。 *メタブ*。2019; 21 : 479–490。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Lefevre M.、Racedo SM、Ripert G.、Housez B.、Cazaubiel M.、Maudet C.、Justen P.、Marteau P.、UrdaciMCプロバイオティクス株 *Bacillus subtilis* CU1は、一般的な感染症期間中に高齢者の免疫系を刺激します。無作為化二重盲検プラセボ対照試験。 *免疫*。エージング。2015; 12 : 24。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Lei WT、Shih PC、Liu SJ、Lin CY、Yeh TL成人のインフルエンザワクチン接種に対する免疫応答に対するプロバイオティクスとプレバイオティクスの効果：系統的レビューとランダム化比較試験のメタアナリシス。 *栄養素*。2017; 9 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Ley RE、BäckhedF.、Turnbaugh P.、Lozupone CA、Knight RD、Gordon JI肥満は、腸内微生物生態学を変化させます。 *手順 国立 Acad. 科学 USA* 2005; 102 : 11070–11075。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Ley RE、Turnbaugh PJ、Klein S.、Gordon JI微生物生態学：肥満に関連する人間の腸内微生物。 *自然*。2006; 444 : 1022-1023。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Loo VG、Bourgault AM、Poirier L.、Lamothe F.、Michaud S.、Turgeon N.、Toye B.、Beaudoin A.、Frost EH、Gilca R.、Brassard P.、Dendukuri N.、BéliveauC.、Oughton M.、Brukner I.、DascalA. クロストリジウムディフィシル感染およびコロニー形成の宿主および病原体因子。 *ニューイングランド J.Med*。2011; 365 : 1693–1703。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. López-OtínC.、Blasco MA、Partridge L.、Serrano M.、KroemerG. 老化の特徴。 *細胞*。2013; 153 : 1194。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

144. López-Otín C.、Galluzzi L.、Freije JMP、Madeo F.、Kroemer G. 長寿の代謝制御。細胞。2016; 166 : 802–821。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Lozupone CA、Stombaugh JI、Gordon JI、Jansson JK、Knight R. 人間の腸内細菌叢の多様性、安定性、回復力。自然。2012; 489 : 220–230。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Luo Y.、Tixier EN、Grinspan AM 高リスクの高齢者におけるクロストリジウム・ディフィシルの糞便微生物叢移植は、早期再発と関連しています。掘る。Dis. 科学 2020 doi : 10.1007 / s10620-020-06147-z。 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. リンチ SV、ペダーセン O. 健康と病気におけるヒト腸内微生物叢。ニューイングランド *J. Med.*。2016; 375 : 2369–2379。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Macfarlane S.、Cleary S.、Bahrami B.、Reynolds N.、Macfarlane GT シンバイオティック消費は、高齢者の腸内細菌叢の代謝と組成を変化させ、炎症過程を変化させます：無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験。食物。Pharmacol. そこに。2013; 38 : 804–816。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Mach N.、Fuster-Botella D. 持久力運動と腸内細菌叢：レビュー。J. スポーツ健康科学。2017; 6 : 179–197。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Maes ML、Fixen DR、Linnebur SA 高齢者におけるプロトンポンプ阻害剤使用の有害作用：証拠のレビュー。薬物の安全性における治療の進歩。2017; 8 : 273–297。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Maffei VJ、Kim S.、Blanchard Et、Luo M.、Jazwinski SM、Taylor CM、Welsh DA 生物学的老化およびヒト腸内細菌叢。J. ジェロントール。Biol. 科学 Med. 科学 2017; 72 : 1474–1482。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Maher RL、Hanlon J.、Hajjar ER 高齢者における多剤併用の臨床的影響。専門家の意見。ドラッグサフ。2014; 13 : 57–65。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Maier L.、Pruteanu M.、Kuhn M.、Zeller G.、Telzerow A.、Anderson EE、Brochado AR、Fernandez KC、Dose H.、Mori H.、Patil KR、Bork P.、Typas A. 人間の腸内細菌に対する非抗生物質。自然。2018; 555 : 623–628。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. LJ、Allen JM、Buford TW、Fields CJ、Woods JA エクササイズ、および腸内細菌叢の郵送：証拠、潜在的なメカニズム、および人間の健康への影響のレビュー。エクササイズ。スポーツ科学。改訂2019; 47 : 75–85。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Manerat S.、Lehtinen MJ、Childs CE、Forssten SD、Alhoniemi E.、Tiphaine M.、Yaqoob P.、Ouweland AC、Rastall RA 健康な高齢者による *Bifidobacterium lactis* Bi-07 の消費は、単球および顆粒球の食作用を増強します。J. Nutr. 科学 2013; 2 : e44。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Mann T.、Heuberger R.、Wong H. 咀嚼および嚥下困難と高齢者の栄養状態との関連。オースト。凹み。J. 2013; 58 : 200–206。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Marchesi JR、Adams DH、Fava F.、Hermes GDA、Hirschfield GM、Hold G.、Quraishi MN、Kinross J.、Smidt H.、Tuohy KM、Thomas LV、Zoetendal EG、Hart A. 腸内細菌叢と宿主の健康：新しい臨床フロントティア。腸。2016; 65 : 330–339。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Martínez I.、Stegen JC、Maldonado-Gómez MX、Eren MA、Siba PM、Greenhill AR、Walter J. パプアニューギニア農村部の腸内細菌叢：組成、多様性パターン、および生態学的プロセス。Cell Rep. 2015 ; 11 : 527–538。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

159. Martinez-Martinez MI、Calabuig-Tolsa R.、Cauli O.高齢者の便秘の治療としてのプロバイオティクスの効果：系統的レビュー。アーチ。 *Gerontol.* 老年医学。2017; 71 : 142–149。
[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Mathus-Vliegen EM、欧州研究協会の肥満管理タスクフォース、O有病率、病態生理学、健康への影響、および高齢者における肥満の治療オプション：ガイドライン。肥満の事実。2012; 5 : 460–483。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Matson V.、Fessler J.、Bao R.、Chongsuwat T.、Zha Y.、Alegre ML、Luke JJ、Gajewski TF共生マイクロバイオーームは、転移性黒色腫患者における抗PD-1効果と関連しています。化学。2018; 359 : 104–108。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. 松本正明、井上亮、塚原徹、牛田健一、千司秀樹、松原直樹、原秀樹。自発的なランニング運動は、ラット盲腸の微生物叢組成を変化させ、n-酪酸濃度を上昇させる。バイオサイエンス。バイオテクノロジー。生化学。2008; 72 : 572–576。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
163. マクドナルドEG、ミリガンJ.、フレネットC.、リーTC継続的なプロトンポンプ阻害剤療法および再発性クロストリジウムディフィシル感染症の関連リスク。 *JAMA* インターン。 *Med.* 2015; 175 : 784–791。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. McDonald LC、Gerding DN、Johnson S.、Bakken JS、Carroll KC、Coffin SE、Dubberke ER、Garey KW、Gould CV、Kelly C.、Loo V.、Shaklee Sammons J.、Sandora TJ、Wilcox MH成人と子供におけるクロストリジウム・ディフィシル感染症：米国感染症学会（IDSA）および米国医療疫学協会（SHEA）クリニックによる2017年の更新。感染する。 *Dis.* 2018; 66 : e1–e48。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Miller LE、Lehtoranta L.、Lehtinen MJ健康な高齢者の細胞性免疫機能に対する *Bifidobacterium animalis ssp lactis* HN019の効果：系統的レビューとメタ分析。栄養素。2017; 9 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Miller LE、Lehtoranta L.、Lehtinen MJ短期間のプロバイオティクスサプリメントは、健康な高齢者の細胞性免疫機能を強化します：系統的レビューと対照研究のメタアナリシス。 *Nutr.* 解像度 2019; 64 : 1–8。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Milne AC、Potter J.、Vivanti A.、Avenell A.。栄養失調のリスクがある高齢者におけるタンパク質とエネルギーの補給。コクランデータベースシステム。改訂2009; 2土井 : 10.1002 / 14651858.CD003288.pub3。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Moeller AH縮小するヒト腸内細菌叢。 *Curr.* 意見。微生物。2017; 38 : 30–35。
[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Monda V.、Villano I.、Messina A.、Valenzano A.、Esposito T.、Moscatelli F.、Viggiano A.、Cibelli G.、Chieffi S.、Monda M.、Messina G.健康への影響。酸化メッド。細胞。ロンゲフ。2017; 2017 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Monteagudo-Mera A.、Rastall RA、Gibson GR、Charalampopoulos D.、Chatzifragkou A.。プロバイオティクスとプレバイオティクスによって媒介される癒着メカニズムとそれらが人間の健康に及ぼす潜在的な影響。 *Appl.* 微生物。バイオテクノロジー。2019; 103 : 6463–6472。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Moro-Garcia MA、Alonso-Arias R.、Baltadjieva M.、Benitez CF、Barrial MAF、RuisánchezED、Santos RA、SánchezMA、MijánJS、López-LarreaC。 *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 8481は、高齢者の全身免疫力を高めます。年。2013; 35 : 1311–1326。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

172. Mueller S., Saunier K., Hanisch C., Norin E., Alm L., Midtvedt T., Cresci A., Silvi S., Orpianesi C., Verdenelli MC, Clavel T., Koebnick C., Zunft HJF, DoréJ., Blaut M.年齢、性別、国に関連したヨーロッパのさまざまな研究集団における糞便微生物叢の違い：横断研究。 *Appl. 環境。微生物*。2006; 72 : 1027–1033。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F., Soriguer F., Queipo-Ortuno MI 1型糖尿病の子供における腸内細菌叢は、健康な子供とは異なります：症例対照研究。 *BMC Med*。2013; 11 : 46。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., Wang S., Singh R., Kavanagh K., Kitzman DW, Kushugulova A., Marotta F., Yadav H. *Nutr*。癒し。エージング。2018; 4 : 267–285。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Neto JV, de Melo CM, Ribeiro SML シンバイオティクスの3か月摂取が高齢者の炎症と体組成に及ぼす影響：パイロット研究。 *栄養素*。2013; 5 : 1276–1286。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Nicholson JK, Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. 宿主-腸内細菌叢の代謝相互作用。 *化学*。2012; 336 : 1262–1267。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Nikbakht E., Khalesi S., Singh I., Williams LT, West NP, Colson N. 血糖に対するプロバイオティクスとシンバイオティクスの効果：系統的レビューと対照試験のメタアナリシス。 *ユーロ。 J. Nutr*。2018; 57 : 95–106。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
178. O'Callaghan A., van Sinderen D. Bifidobacteria、およびヒト腸内細菌叢のメンバーとしてのそれらの役割。 *フロント。微生物*。2016; 7 : 925。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Ochman H., Lawrence JG, Grolsman EA 遺伝子の水平伝播と細菌の革新の性質。 *自然*。2000; 405 : 299–304。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao JZ, Abe F., Osawa R. 新生児から100歳までの腸内細菌叢組成の加齢変化：横断的研究。 *BMC Microbiol*。2016; 16 : 90。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Oeppen J., Vaupel JW 人口統計：平均余命の限界を破った。 *化学*。2002; 296 : 1029–1031。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
182. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L., Ou J., Carbonero F., Mohammed K., Posma JM, Kinross J., Wahl E., Ruder E., Vippera K., Naidoo V., Mtshali L., Tims S., Puylaert PG, DeLany J., Krasinskas A., Benefiel AC, Kaseb HO, Newton K., Nicholson JK, de Vos WM, Gaskins HR, Zoetendal EG アフリカ系アメリカ人および農村部のアフリカ人における脂肪、繊維および癌のリスク。 *ナット。 コミュン*。2015; 6 : 6342。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Olbe L., Carlsson E., Lindberg P. プロトンポンプ阻害剤の遠征：オメプラゾールとエソメプラゾールの病歴。 *ナット。 ドラッグディスコフ 牧師*。2003; 2 : 132–139。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ 臨床応用と糞便微生物移植の可能性。 *アンヌ。 メッド 牧師* 2019 : 335–351。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
185. O'Toole PW, Jeffery IB 腸内細菌叢および老化。 *化学*。2015; 350 : 1214–1215。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. O'Toole PW, Jeffery IB 微生物叢-高齢者の健康相互作用。 *細胞。 モル。 ライフサイエンス*。2018; 75 : 119–128。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

187. Ouwehand AC、Bergsma N、Parhiala R、Lahtinen S、Gueimonde M、Finne-Soveri H、Strandberg T、Pitkälä K、Salminen S. Bifidobacteriummicrobiotaおよび高齢者の免疫機能のパラメーター。 *FEMS Immunol. Med. 微生物*。2008; 53 : 18–25。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Ouwehand AC、Tiihonen K、Saarinen M、Putala H、Rautonen N. Lactobacillus acidophilus NCFM とラクチトールの組み合わせが健康な高齢者に及ぼす影響：腸と免疫のパラメーター。 *Br. J. Nutr.* 2009; 101 : 367–375。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Palmer C、Bik EM、DiGiulio DB、Relman DA、Brown PO ヒト乳児腸内細菌叢の発達。 *PLoS Biol.* 2007; 5 : 1556–1573。 [[Google Scholar](#)]
190. Pandey KR、Naik SR、Vakil BV プロバイオティクス、プレバイオティクス、シンバイオティクス レビュー。 *J. 食品科学 技術*。2015; 52 : 7577–7587。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Panek M、Cipcic Paljetak H、Baresic A、Peric M、Matijasic M、Lojkic I、Vranesic Bender D、Krznaric Z、Verbanac D、DNA抽出および次世代シーケンシングテクノロジー。 *科学 担当者* 2018; 8 : 5143。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
192. Parajuli A、Hui N、Puhakka R、Oikarinen S、Grönroos M、Selonen VAO、Siter N、Kramna L、Roslund MI、Vari HK、Nurminen N、Honkanen H、Hintikka J、Sarkkinen H、Romantschuk M、Kauppi M、Valve R、Cinek O、Laitinen OH、Rajaniemi J、Hyöty H、Sinkkonen A、グループ、庭の植生は腸内細菌叢の組成に関連しています。 *科学 トータルエンバイロン*。2020; 713 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Pascale A、Marchesi N、Govoni S、Coppola A、Gazzaruso C. 肥満、糖尿病、およびメトホルミンの効果における腸内細菌叢の役割：古い病気への新しい洞察。 *Curr. 意見。 薬*。2019; 49 : 1–5。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Pasolli E、Asnicar F、Manara S、Zolfo M、Karcher N、Armanini F、Beghini F、Manghi P、Tett A、Ghensi P、Collado MC、Rice BL、DuLong C、Morgan XC、Golden CD、Quince C、Huttenhower C、Segata N. 年齢、地理、ライフスタイルにまたがるメタゲノムからの15万を超えるゲノムによって明らかにされた、広範な未踏のヒトマイクロバイオームの多様性。 *セル* 2019 ; e620 : 649–662。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Patnode ML、Beller ZW、Han ND、Cheng J、Peters SL、Terrapon N、Henrissat B、Le Gall S、Saulnier L、Hayashi DK、Meynier A、Vinoy S、Giannone RJ、Hettich RL、Gordon JI 種間競争は、繊維由来のグリカンによるヒト腸内細菌の標的操作に影響を与えます。 *細胞*。2019; 179 : 59–73.e13。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
196. ペネド FJ、ダーン JR 運動と幸福：身体活動に関連する精神的および身体的健康上の利点のレビュー。 *Curr Opin 精神医学*。2005; 18 : 189–193。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Pernicova I、Korbonits M. Metformin-作用機序および糖尿病と癌の臨床的意義。 *ナット。 エンドクリオノール 牧師*。2014; 10 : 143–156。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
198. Petriz BA、Castro AP、Almeida JA、Gomes CP、Fernandes GR、Kruger RH、Pereira RW、Franco OL 肥満、非肥満、高血圧ラットにおける腸内細菌叢修飾の運動誘導。 *BMC ゲノミクス*。2014; 15 : 511。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Pokusaeva K、Fitzgerald GF、van Sinderen D. ビフィズス菌の炭水化物代謝。 *Genes Nutr.* 2011; 6 : 285–306。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Qin J、Li R、Raes J、Arumugam M、Burgdorf KS、Manichanh C、Nielsen T、Pons N、Levenez F、Yamada T、Mende DR、Li J、Xu J、Li S、Li D、Cao J、Wang B、Liang H、Zheng H、Xie Y、Tap J、Lepage P、Bertalan M、Batto JM、Hansen T、Le Paslier D、Linneberg A、

- Nielsen HB、Pelletier E、Renault P、Sicheritz-Ponten T、Turner K、Zhu H、Yu C、Li S、Jian M、Zhou Y、Li Y、Zhang X、Li S、Qin N、Yang H、Wang J、Brunak S、Doré J、Guarner F、Kristiansen K、Pedersen O、Parkhill J、Weissenbach J、Bork P、Ehrlich SD、Wang J、Antolin M、Artiguenave F、Blottiere H、Borrueil N、Bruls T、Casellas F、Chervaux C、Cultrone A、Delorme C、Denariariz G、Dervyn R、Forte M、Friss C、Van De Guchte M、Guedon E、Haimet F、Jamet A、Juste C、Kaci G、Kleerebezem M、Knol J、Kristensen M、Layec S、Le Roux K、Leclerc M、Maguin E、Melo Minardi R、Oozeer R、Rescigno M、Sanchez N、Tims S、Torrejon T、Varela E、De Vos W、Winogradsky Y、Zoetendal E. Aメタゲノムシーケンシングによって確立されたヒト腸内微生物遺伝子カタログ。自然。2010; 464 : 59–65。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Qin J、Li Y、Cai Z、Li S、Zhu J、Zhang F、Liang S、Zhang W、Guan Y、Shen D、Peng Y、Zhang D、Jie Z、Wu W、Qin Y、Xue W、Li J、Han L、Lu D、Wu P、Dai Y、Sun X、Li Z、Tang A、Zhong S、Li X、Chen W、Xu R、Wang M、Feng Q、Gong M、Yu J、Zhang Y、Zhang M、Hansen T、Sanchez G、Raes J、Falony G、奥田S、Almeida M、Lechatelier E、Renault P、Pons N、Batto JM、Zhang Z、Chen H、Yang R、Zheng W、Li S、Yang H、Ehrlich SD、Nielsen R、Pedersen O、Kristiansen K、Wang J.2型糖尿病における腸内細菌叢のメタゲノムワイド関連解析。自然。2012; 490 : 55–60。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Qu H、Zhang Y、Chai H、Gao ZY、Shi DZ高齢者の炎症反応に対するマイクロバイオータ駆動療法の効果：系統的レビューとメタ分析。PLoSOne。2019; 14 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Queipo-Ortuno MI、Seoane LM、Murri M、Pardo M、Gomez-Zumaquero JM、Cardona F、Casaneva F、TinahonesFJ異なる栄養状態および身体活動下の雄ラットモデルにおける腸内細菌叢組成および血清との関連レプチンとグレリンのレベル。PLoSOne。2013; 8 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Rampelli S、Schnorr SL、Consolandi C、Turroni S、Severgnini M、Peano C、Brigidi P、Crittenden AN、Henry AG、Candela M. *Curr. Biol.* 2015; 25 : 1682–1693。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
205. Rao SSC、Yu S、Fedewa A.系統的レビュー：便秘と過敏性腸症候群の管理における食物繊維とFODMAP制限食。食物。Pharmacol. そこに。2015; 41 : 1256–1270。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Razak PA、Richard KM、Thankachan RP、Hafiz KA、Kumar KN、Sameer KM老人の口腔衛生：総説。国際口腔衛生ジャーナル：JIOH。2014; 6 : 110–116。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
207. Ridaura VK、Faith JJ、Rey FE、Cheng J、Duncan AE、Kau AL、Griffin NW、Lombard V、Henrissat B、Bain JR、Muehlbauer MJ、Ilkayeva O、Semenkovich CF、Funai K、Hayashi DK、ライルBJ、マティーニMC、アーセルLK、クレメンテJC、ヴァントレレンW、ウォルターズWA、ナイトR、ニューガードCB、ヒースAC、ゴードンJI肥満に不一致の双子の腸内細菌叢は、マウスの代謝を調節します。化学。2013; 341 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Ridaura VK、Faith JJ、Rey FE、Cheng J、Duncan AE、Kau AL、Griffin NW、Lombard V、Henrissat B、Bain JR、Muehlbauer MJ、Ilkayeva O、Semenkovich CF、Funai K、Hayashi DK、ライルBJ、マティーニMC、アーセルLK、クレメンテJC、ヴァントレレンW、ウォルターズWA、ナイトR、ニューガードCB、ヒースAC、ゴードンJI肥満に不一致の双子の腸内細菌叢は、マウスの代謝を調節します。化学。2013; 341 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

209. Rios-Covian D.、Ruas-Madiedo P.、Margolles A.、Gueimonde M.、de Los Reyes-Gavilan CG、Salazar N.。腸の短鎖脂肪酸とそれらの食事および人間の健康との関連。フロント。微生物。2016; 7 : 185。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
210. Ritchie ML、Romanuk TN胃腸疾患に対するプロバイオティクスの有効性のメタ分析。PLoS One。2012; 7 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Rogers MAM、Aronoff DM腸内細菌叢に対する非ステロイド性抗炎症薬の影響。クリン。微生物。感染する。2016; 22 : 178.e171–178.e179。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Rothschild D.、Weissbrod O.、Barkan E.、Kurilshikov A.、Korem T.、Zeevi D.、Costea PI、Godneva A.、Kalka IN、Bar N.、Shilo S.、Lador D.、Vila AV、Zmora N.、Pevsner-Fischer M.、Israeli D.、Kosower N.、Malka G.、Wolf BC、Avnit-Sagi T.、Lotan-Pompan M.、Weinberger A.、Halpern Z.、Carmi S.、Fu J.、Wijmenga C.、Zhernakova A.、Elinav E.、Segal E.環境は、ヒト腸内細菌叢の形成において宿主遺伝学よりも支配的です。自然。2018; 555 : 210–215。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Round JL、Mazmanian SK腸内細菌叢は、健康と病気のための腸の免疫応答を形作ります。ナット。牧師*Immunol*。2009; 9 : 313–323。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Routy B.、Le Chatelier E.、Derosa L.、Duong CPM、Alou MT、Daillère R.、Fluckiger A.、Messaoudene M.、Rauber C.、Roberti MP、Fidelle M.、Flament C.、Poirier-Colame V.、Opolon P.、Klein C.、Iribarren K.、Mondragón L.、Jacquelot N.、Qu B.、Ferrere G.、Clémenson C.、Mezquita L.、Masip JR、Naltet C.、Brosseau S.、Kaderbhai C.、Richard C.、Rizvi H.、Levenez F.、Galleron N.、Quinquis B.、Pons N.、Ryffel B.、Minard-Colin V.、Gonin P.、Soria JC、Deutsch E.、Loriot Y.、Ghiringhelli F.、Zalcman G.、Goldwasser F.、Escudier B.、Hellmann MD、Eggermont A.、Raoult D.、Albiges L.、Kroemer G.、Zitvogel L.上皮性腫瘍に対する免疫療法。化学。2018; 359 : 91–97。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Sabater-Molina M.、Larqué E.、Torrella F.、Zamora S.。食事のフラクトオリゴ糖と健康への潜在的な利点。*J.Physiol*。生化学。2009; 65 : 315–328。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Saffrey MJ哺乳類の胃腸管の老化：複雑な器官系。年。2014; 36 : 1019–1032。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Salazar N.、Valdes-Varela L.、Gonzalez S.、Gueimonde M.、de Los Reyes-Gavilan CG Nutritionおよび高齢者の腸内細菌叢。腸内微生物。2017; 8 : 82–97。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
218. セールス VM、ファーガソン スミス AC、パティ ME 世代を超えた代謝性疾患の伝播のエピジェネティックなメカニズム。セルメタブ。2017; 25 : 559–571。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
219. San-Cristobal R.、Navas-Carretero S.、Martínez-González M.、Ordovas JM、Martínez JA 肥満への主要栄養素の寄与：精密栄養への影響。ナット。エンドクリノール牧師。2020; 16 : 305–320。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Sangeetha PT、Ramesh MN、Prapulla SG フラクトオリゴ糖の微生物生産、分析、および応用における最近の傾向。トレンド食品科学。技術。2005; 16 : 442–457。 [[Google Scholar](#)]
221. Sangwan V.、Tomar SK、Singh RRB、Singh AK、Ali B. ガラクトオリゴ糖：デザイナー食品の新しい成分。*J.食品科学* 2011; 76 : R103–R111。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
222. Sanna S.、van Zuydam NR、Mahajan A.、Kurilshikov A.、Vich Vila A.、Vösa U.、Mujagic Z.、Masclee AAM、Jonkers DMAE、Oosting M.、Joosten LAB、Netea MG、Franke L.、Zhernakova A.、Fu J.、Wijmenga C.、McCarthy MI 腸内細菌叢、短鎖脂肪酸、代謝性疾患の因果関係。ナット。ジ

- エネット。2019; 51 : 600–605。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Santoro A., Ostan R., Candela M., Biagi E., Brigidi P., Capri M., Franceschi C.腸内細菌叢は、人間の人生の極端な数十年で変化します：百歳以上の人に焦点を当てます。細胞。モル。ライフサイエンス。2018; 75 : 129–148。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
224. サラスワティS., シタラマンR.老化と人間の腸内細菌叢-相関関係から因果関係まで。フロント。微生物。2014; 5 : 764。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
225. Sarkar A., Pitchumoni CS消化管病態生理学における微生物叢：人間の健康、プレバイオティクス、プロバイオティクス、および腸内毒素症への影響。Elsevier Inc; 2017.老化過程における微生物叢の同定; pp. 37–56。 [[Google Scholar](#)]
226. Sarkar A., Harty S., Johnson KV, Moeller AH, Carmody RN, Lehto SM, Erdman SE, Dunbar RIM, BurnetPWJ社会的行動の神経生物学におけるマイクロバイオームの役割。Biol. Camb牧師フィロス。Soc。2020; 95 : 1131–1166。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
227. Scheid MM, Genaro PS, Moreno YM, Pastore GM凍結乾燥粉末ヨーコン：高齢者の血清グルコース、脂質、腸管通過に対するFOSの影響。ユーロ。J.Nutr。2014; 53 : 1457–1464。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
228. Schnorr SL, Candela M., Rampelli S., Centanni M., Consolandi C., Basaglia G., Turrioni S., Biagi E., Peano C., Severgnini M., Fiori J., Gotti R., De Bellis G., Luiselli D., Brigidi P., Mabulla A., Marlowe F., Henry AG, Crittenden AN Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers。ナット。コムン。2014; 5 : 3654。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
229. Schrezenmeir J., De Vrese M.プロバイオティクス、プレバイオティクス、およびシンバイオティクス-定義に近づいています。午前。J.Clin. Nutr。2001; 73 : 361S–364S。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Schwartz A., Taras D., SchäferK., Beijer S., Bos NA, Donus C., Hardt PD Microbiota, および痩せた太りすぎの健康な被験者のSCFA。肥満（シルバースプリング、メリーランド州）2010; 18 : 190–195。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G., Sutren M., Pochart P., Marteau P., Jian R., DoréJ. 結腸のクローン病患者における優勢な糞便細菌群の変化。腸。2003; 52 : 237–242。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Shaw AC, Joshi S., Greenwood H., Panda A., LordJM自然免疫系の老化。Curr. 意見。Immunol。2010; 22 : 507–513。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
233. Shepherd ES, Deloache WC, Pruss KM, Whitaker WR, Sonnenburg JL独自の代謝ニッチにより、腸内細菌叢への菌株の生着が可能になります。自然。2018; 557 : 434–438。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Skelly AN, Sato Y., Kearney S., HondaK. 微生物および代謝物ベースの免疫療法のためのマイクロバイオームのマイニング。ナット。牧師Immunol。2019; 19 : 305–323。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
235. Smith S., Newhouse JP, Freeland MS収入、保険、テクノロジー：なぜ医療費が経済成長を上回っているのですか？健康問題 2009; 28 : 1276–1284。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
236. Smith PM, Howitt MR, Panikov N., Michaud M., Gallini CA, Bohlooly-Y M., Glickman JN, Garrett WS微生物代謝物である短鎖脂肪酸は、結腸のTreg細胞の恒常性を調節します。化学。2013; 341 : 569–573。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

237. Smits WK、Lyra D、Lacy DB、Wilcox MH、Kuijper EJ クロストリジウムディフィシル感染症。
Nat Rev Dis Primers。2016; 2 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Smits SA、Leach J、Sonnenburg ED、Gonzalez CG、Lichtman JS、Reid G、Knight R、Manjurano A、Changalucha J、Elias JE、Dominguez-Bello MG、Sonnenburg JL タンザニアのハヅァ族の狩猟採集民。化学。2017; 357 : 802–805。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
239. So D、Whelan K、Rossi M、Morrison M、Holtmann G、Kelly JT、Shanahan ER、Staudacher HM、Campbell KL 健康な成人の腸内細菌叢組成に対する食物繊維介入：系統的レビューとメタ分析。午前。*J.Clin. Nutr*。2018; 107 : 965–983。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
240. Sokol H、Landman C、Seksik P、Berard L、Montil M、Nion-Larmurier I、Bourrier A、Le Gall G、Lalande V、De Rougemont A、Kirchgesner J、Dagueneil A。、Cachanado M、Rousseau A、Drouet E、Rosenzweig M、Hagege H、Dray X、Klatzman D、Marteau P、Saint-Antoine IBDN、Beaugerie L、Simon T。クローン病の寛解を維持する：パイロットランダム化比較試験。微生物叢。2020; 8 : 12。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
241. Sommer MOA、Dantas G、Church GM ヒト微生物叢の抗生物質耐性リザーバーの機能的特性。化学。2009; 325 : 1128–1131。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
242. Sonnenburg JL、Bäckhed F。人間の代謝のモデレーターとしての食事と微生物叢の相互作用。自然。2016; 535 : 56–64。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
243. Sonnenburg ED、Sonnenburg JL 先祖および工業化された腸内細菌叢と人間の健康への影響。ナット。微生物牧師。2019; 17 : 383–390。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
244. Sonnenburg JL、Sonnenburg ED 工業化された微生物叢の脆弱性。化学。2019; 366 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
245. Stavropoulou E、Bezirtzoglou E。老化と感染症におけるヒト微生物叢：レビュー。クリティカル。食品科学牧師。*Nutr*。2019; 59 : 537–545。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
246. Suez J、Zmora N、Zilberman-Schapiro G、Mor U、Dori-Bachash M、Bashiardes S、Zur M、Regev-Lehavi D、Ben-Zeev Brik R、Federici S、Horn M、Cohen Y、Moor AE、Zeevi D、Korem T、Kotler E、Harmelin A、Itzkovitz S、Maharshak N、Shibolet O、Pevsner-Fischer M、Shapiro H、Sharon I。、Halpern Z、Segal E、Elinav E。抗生物質投与後の腸粘膜微生物叢の再構成は、プロバイオティクスによって損なわれ、自家FMTによって改善されます。細胞。2018; 174 : 1406–1423。 (e1416) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
247. Suez J、Zmora N、Segal E、Elinav E。プロバイオティクスの長所、短所、および多くの未知数。ナット。*Med*。2019; 25 : 716–729。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
248. 次世代シーケンシング時代のスエズJ、ズモラN、エリナフE。プロバイオティクス。腸内微生物。2020; 11 : 77–93。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
249. サリバンA。人間の微生物叢の生態学的バランスに対する抗菌剤の効果。ランセット感染。*Dis*。2001; 1 : 101–114。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
250. Sze MA、Schloss PD ノイズの中の信号を探しています：肥満と微生物叢の再考。*mBio*。2016 : 7。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
251. 谷口秀樹、谷沢健一、Sun XM、久保建英、星野裕一、細川正明、竹山秀樹、樋口正明。短期持久力運動が高齢男性の腸内細菌叢に及ぼす影響。生理。担当者2018; 6 : 16。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

252. Tannock GW、Munro K、Harmsen HJ、Welling GW、Smart J、Gopal PK Lactobacillus rhamnosus DR20を含むプロバイオティクス製品を摂取している被験者の糞便マイクロフローラの分析。 *Appl. 環境。微生物。* 2000; 66 : 2578–2588。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
253. Torres DP、Gonçalves M、Teixeira JA、Rodrigues LR ガラクトオリゴ糖：生産、特性、用途、およびプレバイオティクスとしての重要性。 *Compr. 食品科学牧師。フードサフ。* 2010; 9 : 438–454。 [[Google Scholar](#)]
254. Tremaroli V、Bäckhed F。腸内細菌叢と宿主代謝の間の機能的相互作用。 *自然。* 2012; 489 : 242–249。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
255. Tropini C、Moss EL、Merrill BD、Ng KM、Higginbottom SK、Casavant EP、Gonzalez CG、Fremin B、Bouley DM、Elias JE、Bhatt AS、Huang KC、Sonnenburg JL 一時的な浸透圧摂動は、腸内細菌叢。 *細胞。* 2018; 173 : 1742–1754.e1717。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
256. Turnbaugh PJ、Ley RE、Mahowald MA、Magrini V、Mardis ER、Gordon JI エネルギー収穫能力が向上した肥満関連腸内微生物叢。 *自然。* 2006; 444 : 1027–1031。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
257. Turnbaugh PJ、Bäckhed F、Fulton L、Gordon JI 食餌誘発性肥満は、マウス遠位腸内微生物叢の顕著な可逆的な変化に関連しています。 *セルホストと微生物。* 2008; 3 : 213–223。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
258. Turnbaugh PJ、Hamady M、Yatsunenko T、Cantarel BL、Duncan A、Ley RE、Sogin ML、Jones WJ、Roe BA、Affourtit JP、Egholm M、Henrissat B、Heath AC、Knight R、Gordon JI 肥満と痩せた双子のコア腸内微生物叢。 *自然。* 2009; 457 : 480–484。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
259. Turnbaugh PJ、Ridaura VK、Faith JJ、Rey FE、Knight R、Gordon JI ヒト腸内微生物叢に対する食餌の影響：ヒト化ノトバイオームマウスにおけるメタゲノム分析。 *科学 翻訳 Med。* 2009; 1 : 6ra14。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
260. Turpin W、Espin-Garcia O、Xu W、Silverberg MS、Kevans D、Smith MI、Guttman DS、Griffiths A、Panaccione R、Otley A、Xu L、Shestopaloff K、Moreno-Hagelsieb G、Paterson AD、Croitoru K。大規模な健康なコホートにおける宿主ゲノムと腸内微生物組成との関連。 *ナット。ジェネット。* 2016; 48 : 1413–1417。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
261. Valentini L、Pinto A、Bourdel-Marchasson I、Ostan R、Brigidi P、Turrone S、Hrelia S、Hrelia P、Bereswill S、Fischer A、Leoncini E、Malaguti M、Blanc-Bisson C、Durrieu J、Spazzafumo L、Buccolini F、Pryen F、Donini LM、Franceschi C、Lochs H。炎症、栄養パラメーター、腸内細菌叢に対する個別食とプロバイオティクスサプリメントの影響-「RISTOMEDプロジェクト」：健康な高齢者を対象としたランダム化比較試験。 *クリン。Nutr。* 2015; 34 : 593–602。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
262. Valle Gottlieb MG、Closs VE、Junges VM、Schwanke CHA 腸内細菌叢に対する人間の老化と現代のライフスタイルの影響。 *クリティカル。食品科学牧師。Nutr。* 2018; 58 : 1557–1564。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
263. Valles-Colomer M、Falony G、Darzi Y、Tigchelaar EF、Wang J、Tito RY、Schiweck C、Kurilshikov A、Joossens M、Wijmenga C、Claes S、Van Oudenhove L、Zhernakova A、Vieira-Silva S、Raes J。生活の質とうつ病におけるヒト腸内細菌叢の神経活性の可能性。 *ナット。微生物。* 2019; 4 : 623–632。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

264. Van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal EG, De Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JFWM, Tijssen JGP, Speelman P., Dijkgraaf MGW, KellerJJ十二指腸へのドナー糞便注入再発性クロストリジウム・ディフィシルの場合。ニューイングランド *J.Med.* 2013; 368 : 407–415。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
265. Van Tongeren SP, Slaets JPJ, Harmsen HJM, WellingGW糞便微生物叢の組成と脆弱性。 *Appl. 環境。微生物。* 2005; 71 : 6438–6442。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
266. Vandeputte D., Falony G., Vieira-Silva S., Tito RY, Joossens M., Raes J.糞便の一貫性は、腸内細菌叢の豊富さと組成、エンテロタイプ、および細菌の増殖速度と強く関連しています。 *腸。* 2016; 65 : 57–62。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
267. Vangay P., Johnson AJ, Ward TL, Al-Ghalith GA, Shields-Cutler RR, Hillmann BM, Lucas SK, Beura LK, Thompson EA, Till LM, Batres R., Paw B., Pergament SL, Saenyakul P., Xiong M., Kim AD, Kim G., Masopust D., Martens EC, Angkurawaranon C., McGready R., Kashyap PC, Culhane-Pera KA, Knights D. 細胞。 2018; 175 : 962–972。
(e910) [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
268. VázquezMJ, Alonso JL, DomínguezH. , ParajóJCキシロオリゴ糖：製造と応用。 *トレンド食品科学。技術。* 2000; 11 : 387–393。 [[Google Scholar](#)]
269. Vemuri RC, Gundamaraju R., Shinde T., Eri R.高齢者の腸内毒素症および関連障害に対する治療的介入：抗生物質、プロバイオティクス、または糞便微生物叢移植？ *ベネフィック。微生物。* 2017; 8 : 179–192。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
270. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, Ducarmon QR, Keller JJ, Kuijper EJ, ContarinoMF神経障害における糞便微生物叢移植。 *フロント。細胞。感染する。微生物。* 2020; 10 : 98。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
271. Vich Vila A., Collij V., Sanna S., Sinha T., Imhann F., Bourgonje AR, Mujagic Z., Jonkers DMAE, Masclee AAM, Fu J., Kurilshikov A., Wijmenga C., Zhernakova A., WeersmaRK腸内細菌叢の組成と代謝機能に対する一般的に使用される薬剤の影響。 *ナット。コミュニケーション。* 2020; 11 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
272. Villanueva-MillánMJ, Pérez-MatuteP. , Oteo JA腸内細菌叢：健康と病気のキープレイヤー。 *肥満に焦点を当てたレビュー。 J.Physiol. 生化学。* 2015; 71 : 509–525。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
273. Vos, T., Abajobir, AA, Abbafati, C., Abbas, KM, Abate, KH, Abd-Allah, F., Abdulle, AM, Abebo, TA, Abera, SF, Aboyans, V., Abu-Raddad, LJ, Ackerman, IN, Adamu, AA, Adetokunboh, O., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, SK, Aggarwal, R., Agrawal, A., Agrawal, S., Ahmad Kiadaliri, A. , Ahmadi, H., Ahmed, MB, Aichour, AN, Aichour, I., Aichour, MTE, Aiyar, S., Akinyemi, RO, Akseer, N., Al Lami, FH, Alahdab, F., Al-Aly, Z., Alam, K., Alam, N., Alam, T., Alasfoor, D., Alene, KA, Ali, R., Alizadeh-Navaei, R., Alkerwi, A., Alla, F., Allebeck, P., Allen, C., Al-Maskari, F., Al-Raddadi, R., Alsharif, U., Alsowaidi, S., Altirkawi, KA, Amare, AT, Amini, E., Ammar, W. , Amoako, YA, Andersen, HH, Antonio, CAT, Anwari, P., Ärnlöv, J., Artaman, A., Aryal, KK, Asayesh, H., Asgedom, SW, Assadi, R., Atey, TM, アトナフ, NT, Atre, SR, Avila-Burgos, L., Avokpaho, EFGA, Awasthi, A., Ayala Quintanilla, BP, Ba Saleem, HO, Bacha, U., Badawi, A., Balakrishnan, K., Banerjee, A. , Bannick, MS, Barac, A. , Barber, RM, Barker-Collo, SL, Bärnighausen, T. , Barquera, S. , Barregard, L. , Barrero, LH, Basu,

S.、 Battista, B.、 Battle、 KE、 Baune、 BT、 Bazargan-Hejazi、 S.、 Beardsley、 J.、 Bedi、 N.、 Beghi、 E.、 Béjot、 Y.、 Bekele、 BB、 Bell、 ML、 Bennett、 DA、 Bensenor、 IM、 Benson、 J.、 Berhane、 A.、 Berhe、 DF、 Bernabé、 E.、 Betsu、 BD、 Beuran、 M.、 Beyene、 AS、 Bhala、 N.、 Bhansali、 A.、 Bhatt、 S.、 Bhutta、 ZA、 Biadgilign、 S.、 Bienhoff、 K.、 Bikbov、 B.、 Birungi、 C.、 Biryukov、 S.、 Bisanzio、 D.、 Bizuayehu、 HM、 Boneya、 DJ、 Boufous、 S.、 Bourne、 RRA、 Brazinova、 A.、 Brugha、 TS、 Buchbinder、 R.、 Bulto、 LNB、 Bumgarner、 BR、 Butt、 ZA、 Cahuana-Hurtado、 L.、 キャメロン、 E.、 カー、 M.、 カラビン、 H.、 カラペティス、 JR、 カルデナス、 R.、 カーペンター、 DO、 カレロ、 JJ、 カーター、 A.、 カルヴァリョ、 F.、 ケーシー、 DC、 カソ、 V.、 Castañeda-Orjuela、 CA、 Castle、 CD、 Catalá-López、 F.、 Chang、 HY、 Chang、 JC、 Charlson、 FJ、 Chen、 H.、 Chibalabala、 M.、 Chibueze、 CE、 Chisumpa、 VH、 Chittheer、 AA、 クリストファー、 DJ、 Ciobanu、 LG、 Cirillo、 M.、 Colombara、 D.、 Cooper、 C.、 Cortesi、 PA、 Criqui、 MH、 Crump、 JA、 Dadi、 AF、 Dalal、 K.、 Dandona、 L.、 Dandona、 R.、 Das Neves、 J.、 Davitoliu、 DV、 De Courten、 B.、 De Leo、 D.、 Degenhardt、 L.、 Deiparine、 S.、 Dellavalle、 RP、 Deribe、 K.、 Des Jarlais、 DC、 Dey、 S.、 Dharmaratne、 SD、 Dhillon、 PK、 Dicker、 D.、 Ding、 EL、 Djalalinia、 S.、 Do、 HP、 Dorsey、 ER、 Dos Santos、 KPB、 Douwes-Schultz、 D.、 Doyle、 KE、 Driscoll、 TR、 Dubey、 M.、 Duncan、 BB、 El-Khatib、 ZZ、 Ellerstrand、 J.、 Enayati、 A.、 Endries、 AY、 Ermakov、 SP、 Erskine、 HE、 Eshrati、 B.、 Eskandarieh、 S.、 Esteghamati、 A.、 Estep、 K.、 Fanuel、 FBB、 Farinha、 CSES、 Faro、 A.、 Farzadfar、 F.、 Fazeli、 MS、 Feigin、 VL、 Fereshtehnejad、 SM、 Fernandes、 JC、 Ferrari、 AJ、 Feyissa、 TR、 Filip、 I.、 Fischer、 F.、 Fitzmaurice、 C.、 Flaxman、 AD、 Flor、 LS、 Foigt、 N.、 Foreman、 KJ、 Franklin、 RC、 Fullman、 N.、 Fürst、 T.、 Furtado、 JM、 Futran、 ND、 Gakidou、 E.、 Ganji、 M.、 Garcia-Basteiro、 AL、 Gebre、 T.、 Gebrehiwot、 TT、 Geleto、 A.、 Gemechu、 BL、 Gesesew、 HA、 Gething、 PW、 Ghajar、 A.、 Gibney、 KB、 Gill、 PS、 Gillum、 RF、 Ginawi、 IAM、 Giref、 AZ、 Gishu、 MD、 Giussani、 G.、 Godwin、 WW、 Gold、 AL、 Goldberg、 EM、 Gona、 PN、 Goodridge、 A.、 Gopalani、 SV、 Goto、 A.、 Goulart、 AC、 Griswold、 M.、 Gughani、 HC、 Gupta、 R.、 Gupta、 R.、 Gupta、 T.、 Gupta、 V.、 Hafezi-Nejad、 N.、 Hailu、 AD、 Hailu、 GB、 Hamadeh、 RR、 Hamidi、 S.、 Handal、 AJ、 Hankey、 GJ、 Hao、 Y.、 Harb、 HL、 Hareri、 HA、 Haro、 JM、 Harvey、 J.、 Hassanvand、 MS、 Havmoeller、 R.、 Hawley、 C.、 Hay、 RJ、 Hay、 SI、 Henry、 NJ、 Heredia-Pi、 IB、 Heydarpour、 P.、 Hoek、 HW、 Hoffman、 HJ、 Horita、 N.、 Hosgood、 HD、 Hostiuc、 S.、 Hotez、 PJ、 Hoy、 DG、 Htet、 AS、 Hu、 G.、 Huang、 H.、 Huynh、 C.、 Iburg、 KM、 Igumbor、 EU、 池田、 C.、 Irvine、 CMS、 Jacobsen、 KH、 Jahanmehr、 N.、 Jakovljevic、 MB、 Jassal、 SK、 Javanbakht、 M.、 Jayaraman、 SP、 Jeemon、 P.、 Jensen、 PN、 Jha、 V.、 Jiang、 G.、 John、 D.、 Johnson、 CO、 Johnson、 SC、 Jonas、 JB、 Jürisson、 M.、 Kabir、 Z.、 Kadel、 R.、 Kahsay、 A.、 Kamal、 R.、 Kan、 H.、 Karam、 NE、 Karch、 A.、 Karema、 CK、 Kasaeian、 A.、 Kassa、 GM、 Kassaw、 NA、 Kassebaum、 NJ、 Kastor、 A.、 Katikireddi、 SV、 Kaul、 A.、 Kawakami、 N.、 Keiyoro、 PN、 Kengne、 AP、 Keren、 A.、 Khader、 YS、 Khalil、 IA、 Khan、 EA、 Khang、 YH、 Khosravi、 A.、 Khubchandani、 J.、 Kielling、 C.、 Kim、 D.、 Kim、 P.、 Kim、 YJ、 Kimokoti、 RW、 Kinfu、 Y.、 Kisa、 A.、 Kissimova-Skarbek、 KA、 Kivimaki、 M.、 Knudsen、 AK、 Kokubo、 Y.、 Kolte、 D.、 Kopec、 JA、 Kosen、 S.、 Koul、 PA、 Koyanagi、 A.、 Kravchenko、 M.、 Krishnaswami、 S.、 Krohn、 KJ、 Kuate Defo、 B.、 Kucuk Bicer、 B.、 Kumar、 GA、 Kumar、 P.、 Kumar、 S.、 Kyu、 HH、 Lal、 DK、 Laloo、 R.、 Lambert、 N.、 Lan、 Q.、

Larsson, A., Lavados, PM, Leasher, JL, Lee, JT, Lee, PH, Leigh, J., Leshargie, CT, Leung, J., Leung, R., Levi, M., Li, Y., Li, Y., LiKappe, D., Liang, X., Liben, ML, Lim, SS, Linn, S., Liu, A., Liu, PY, Liu, S., Liu, Y., Lodha, R., Logroscino, G., London, SJ, Looker, KJ, Lopez, AD, Lorkowski, S., Lotufo, PA, Low, N., Lozano, R., Lucas, TCD, Macarayan, ERK, Magdy Abd El Razek, H., Magdy Abd El Razek, M., Mahdavi, M., Majdan, M., Majdzadeh, R., Majeed, A., Malekzadeh, R., Malhotra, R., Malta, DC, Mamun, AA, Manguerra, H., Manhertz, T., Mantilla, A., Mantovani, LG, Mapoma, CC, Marczak, LB, Martinez-Raga, J., Martins-Melo, FR, Martopullo, I., März, W., Mathur, MR, Mazidi, M., McAlinden, C., McGaughey, M., McGrath, JJ, McKee, M., McNellan, C., Mehata, S., Mehndiratta, MM, Mekonnen, TC, Memiah, P., Memish, ZA, Mendoza, W., Mengistie, MA, Mengistu, DT, Mensah, GA, Meretoja, A., Meretoja, TJ, Mezgebe, HB, Micha, R., Miller, A., Miller, TR, Mills, EJ, Mirarefin, M., Mirzakhimov, EM, Misganaw, A., Mishra, SR, Mitchell, PB, Mohammad, KA, Mohammadi, A., モハメッド, KE, モハメッド, S., モハンティ, SK, モクダッド, AH, Mollenkopf, SK, Monasta, L., Hernandez, JM, Montico, M., Moradi-Lakeh, M., Moraga, P., Mori, R., Morozoff, C., Morrison, SD, Moses, M., Mountjoy -Venning, C., Mruts, KB, Mueller, UO, Muller, K., Murdoch, ME, Murthy, GVS, Musa, KI, Nachega, JB, Nagel, G., Naghavi, M., Naheed, A., Naidoo, KS, Naldi, L., Nangia, V., Natarajan, G., Negasa, DE, Nego, I., Nego, RI, Newton, CR, Ngunjiri, JW, Nguyen, CT, Nguyen, G., Nguyen, M., Nguyen, QL, Nguyen, TH, Nichols, E., Ningrum, DNA, Nolte, S., Nong, VM, Norrving, B., Noubiap, JJN, O'Donnell, MJ, Ogbo, FA, Oh, IH, Okoro, A., Oladimeji, O., Olagunju, AT, Olagunju, TO, Olsen, HE, Olusanya, BO, Olusanya, JO, Ong, K., Opio, JN, Oren, E., Ortiz, A., Osgood-Zimmerman, A., Osman, M., Owolabi, MO, Pa, M., Pacella, RE, Pana, A., Panda, BK, Papachristou, C., Park, EK, Parry, CD, Parsaeian, M., Patten, SB, Patton, GC, Paulson, K., Pearce, N., Pereira, DM, Perico, N., Pesudovs, K., Peterson, CB, Petzold, M., Phillips, MR, Pigott, DM, Pillay, JD, Pinho, C., Plass, D., Pletcher, MA, Popova, S., Poulton, RG, Pourmalek, F., Prabhakaran, D., Prasad, N., Prasad, NM, Purcell, C., Qorbani, M., Quansah, R., Rabiee, RHS, Radfar, A., Rafay, A., Rahimi, K., Rahimi-Movaghar, A., Rahimi-Movaghar, V., Rahman, M., Rahman, MHU, Rai, RK, Rajsic, S., Ram, U., Ranabhat, CL, Rankin, Z., Rao, PV, Rao, PC, Rawaf, S., Ray, SE, Reiner, RC, Reinig, N., Reitsma, MB, Remuzzi, G., Renzaho, AMN, Resnikoff, S., Rezaei, S., Ribeiro, AL, Ronfani, L., Roshandel, G., Roth, GA, Roy, A., Rubagotti, E., Ruhago, GM, Saadat, S., Sadat, N., Safdarian, M., Safi, S., Safiri, S., Sagar, R., Sahathevan, R., Salama, J., Salomon, JA, Salvi, SS, Samy, AM, Sanabria, JR, Santomauro, D., Santos, IS, Santos, JV, Santric Milicevic, MM, Sartorius, B., Satpathy, M., Sawhney, M., Saxena, S., Schmidt, MI, Schneider, IJC, Schöttker, B., Schwebel, DC, Schwendicke, F., Seedat, S., Sepanlou, SG, Servan-Mori, EE, Setegn, T., Shackelford, KA, Shaheen, A., Shaikh, MA, Shamsipour, M., Shariful Islam, SM, Sharma, J., Sharma, R., She, J., Shi, P., Shields, C., Shigematsu, M., Shinohara, Y., Shiri, R., Shirkoohi, R., Shirude, S., Shishani, K., Shrim, MG, Sibai, AM, Sigfusdottir, ID, Silva, DAS, Silva, JP, Silveira, DGA, Singh, JA, Singh, NP, Sinha, DN, Skiadaresi, E., Skirbekk, V.,

- Slepek, EL, Sligar, A., Smith, DL, Smith, M., Sobaih, BHA, Sobngwi, E., Sorensen, RJD, Sousa, TCM, Sposato, LA, Sreeramareddy, CT, Srinivasan, V., Stanaway, JD, Stathopoulou, V., Steel, N., Stein, DJ, Stein, MB, Steiner, C., Steiner, TJ, Steinke, S., Stokes, MA, Stovner, LJ, Strub, B., Subart, M., Sufiyan, MB, Suliankatchi Abdulkader, R., Sunguya, BF, Sur, PJ, Swaminathan, S., Sykes, BL, Sylte, DO, Tabarés-Seisdedos, R., Taffere, GR, Takala, JS, Tandon, N., Tavakkoli, M., Taveira, N., Taylor, HR, Tehrani-Banihashemi, A., Tekelab, T., Temam Shifa, G., Terkawi, AS, Tesfaye, DJ, Tessema, B., Thamsuwan, O., Thomas, KE, Thrift, AG, Tiruye, TY, Tobe-Gai, R., Tollanes, MC, Tonelli, M., Topor-Madry, R., Tortajada, M., Touvier, M., Tran, BX, Tripathi, S., Troeger, C., Truelsen, T., Tsoi, D., Tuem, KB, Tuzcu, EM, Tyrovolas, S., Ukwaja, KN, Undurraga, EA, Uneke, CJ, Updike, R., Uthman, OA, Uzochukwu, BSC, Van Boven, JFM, Varughese, S., Vasankari, T., Venkatesh, S., Venketasubramanian, N., Vidavalur, R., Violante, FS, Vladimirov, SK, Vlassov, VV, Vollset, SE, Wadilo, F., Wakayo, T., Wang, YP, Weaver, M., Weichenthal, S., Weiderpass, E., Weintraub, RG, Werdecker, A., Westerman, R., Whiteford, HA, Wijeratne, T., Wiysonge, CS, Wolfe, CDA, Woodbrook, R., Woolf, AD, Workicho, A., Wulf Hanson, S., Xavier, D., Xu, G., Yadgir, S., Yaghoubi, M., Yakob, B., Yan, LL, Yano, Y., Ye, P., Yimam, HH, Yip, P., Yonemoto, N., Yoon, SJ, Yotebieng, M., Younis, MZ, Zaidi, Z., Zaki, MES, Zegeye, EA, Zenebe, ZM, Zhang, X., Zhou, M., Zipkin, B., Zodpey, S., Zuhlke, LJ, Murray, CJL, 2017年。、有病率、1990年から2016年までの195か国で328の疾病と負傷で障害を抱えて暮らした年数：2016年の疾病研究の世界的負担に関する体系的な分析。Lancet390、1211–1259。
274. Vulevic J., Juric A., Walton GE, Claus SP, Tzortzis G., Toward RE, Gibson GRガラクトオリゴ糖混合物 (B-GOS) が腸内細菌叢、免疫パラメーター、および高齢者の代謝に及ぼす影響。Br. J.Nutr. 2015; 114 : 586–595。 [PubMed] [Google Scholar]
275. Wallace CJK, Milev R.人間の抑うつ症状に対するプロバイオティクスの効果：系統的レビュー。アン。一般精神医学。2017; 16:14。 [PMC無料記事] [PubMed] [Google Scholar]
276. Walter J., Armet AM, Finlay BB, Shanahan F.腸内細菌叢の因果関係の確立または誇張：ヒト微生物叢に関連するげっ歯類からの教訓。細胞。2020; 180 : 221–232。 [PubMed] [Google Scholar]
277. Walters WA, Xu Z., KnightR.肥満およびIBDに関連するヒト腸内微生物のメタ分析。フェブスレター若手 2014; 588 : 4223–4233。 [PMC無料記事] [PubMed] [Google Scholar]
278. Wang F., Yu T., Huang G., Cai D., Liang X., Su H., Zhu Z., Li D., Yang Y., Shen P., Mao R., Yu L., Zhao M., Li Q.腸内細菌叢のコミュニティと、中国の百歳以上の人の年齢と食事に関連するその集合体。J.Microbiol. バイオテクノロジー。2015; 25 : 1195–1204。 [PubMed] [Google Scholar]
279. Wang L., Yang H., Huang H., Zhang C., Zuo HX, Xu P., Niu YM, Wu SSイヌリンタイプのフルクタンサプリメントは、前糖尿病および2型糖尿病集団の血糖コントロールを改善します：GRADE-の結果33件のランダム化比較試験の系統的レビューと用量反応メタアナリシスを評価しました。J.Transl. Med. 2019; 17 : 410。 [PMC無料記事] [PubMed] [Google Scholar]
280. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., TanW.さまざまなタイプの臨床検体におけるSARS-CoV-2の検出。ジャマ。2020; 323 : 1843–1844。 [PMC無料記事] [PubMed] [Google Scholar]

281. WHO、2017年。老化と健康に関するファクトシート。
<http://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/>で入手できます。2020年1月5日にアクセス。
282. WHO、2018年。抗生物質消費の監視に関する報告。2016～2018年の早期実装。
https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/で入手できます。
2020年1月5日にアクセス。
283. WHO、2019年。高齢者のための栄養。<https://www.who.int/nutrition/topics/ageing/en/>で入手できます。
2020年1月5日にアクセス。
284. WHO、2020年。肥満と太りすぎ。<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>で入手できます。2020年4月1日にアクセス。
285. Wilson BC、Vatanen T、Cutfield WS、O'Sullivan JM 糞便微生物叢移植におけるスーパードナー現象。フロント。細胞。感染する。微生物。2019; 9 :
2。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
286. Woodhouse C、Kronsten V、Zamalloa A、Hatton G、Patel VC、Goldenberg S、Shawcross DL
PROFIT：肝硬変中間分析における糞便微生物叢移植の前向き無作為化プラセボ対照実現可能性
試験。午前。J.ガストロエンテロロジー。2019; 114 : S5–S7。 [[Google Scholar](#)]
287. Woodmansey EJ、McMurdo MET、Macfarlane GT、Macfarlane S。若年成人と抗生物質治療および
非抗生物質治療の高齢者における糞便マイクロバイオータの組成と代謝活性の比較。Appl。環
境。微生物。2004; 70 : 6113–6122。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
288. Wu GD、Chen J、Hoffmann C、Bittinger K、Chen YY、Keilbaugh SA、Bewtra M、Knights D、
Walters WA、Knight R、Sinha R、Gilroy E、Gupta K、Baldassano R、Nessel L、Li H、
Bushman FD、Lewis JD 長期的な食事パターンと腸の微生物エンテロタイプとの関連付け。化学。
2011; 334 : 105–108。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
289. Wu H、Esteve E、Tremaroli V、Khan MT、Caesar R、Mannerås-Holm L、Ståhlman M、Olsson
LM、Serino M、Planas-Fèlix M、Xifra G、Mercader JM、Torrents D、Burcelin R、Ricart W、
Perkins R、Fernández-Real JM、Bäckhed F。Metforminは、治療歴のない2型糖尿病患者の腸内微生物
叢を変化させ、薬剤の治療効果に貢献します。ナット。Med。2017; 23 : 850–858。
 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
290. Wu C、Chen X、Cai Y、Xia J、Zhou X、Xu S、Huang H、Zhang L、Zhou X、Du C、Zhang
Y、Song J、Wang S、Chao Y、Yang Z、Xu J、Zhou X、Chen D、Xiong W、Xu L、Zhou
F、Jiang J、Bai C、Zheng J、Song Y。Risk 中国の武漢でのコロナウイルス病2019肺炎患者の急性
呼吸窮迫症候群と死亡に関連する要因。JAMA インターン。Med。2020; 180 : 934–
943。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
291. Wu Y、Guo C、Tang L、Hong Z、Zhou J、Dong X、Yin H、Xiao Q、Tang Y、Qu X、Kuang
L、Fang X、Mishra N、Lu J、Shan H、Jiang G、Huang X。糞便サンプル中のSARS-CoV-2 ウ
イルスRNAの長期存在。ランセットガストロエンテロロジーヘパトロジー。2020; 5 : 434–
435。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
292. Xu C、Zhu H、Qiu P。ヒト腸内細菌叢の老化の進行。BMC Microbiol。2019; 19 :
236。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
293. Xu D、Chen VL、Steiner CA、Berinstein JA、Eswaran S、Waljee AK、Higgins PDR、Owyang C。過
敏性腸症候群における糞便微生物叢移植の有効性：系統的レビューとメタ分析。午前。J.ガスト
ロエンテロロジー。2019; 114 : 1043–1050。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

294. Yang Z., Wu Q., Liu Y., Fan D.胃腸手術後の術後感染症に対する周術期プロバイオティクスとシンバイオティクスの効果：メタアナリシスによる系統的レビュー。J.親。入力。Nutr。2017; 41 : 1051–1062。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
295. Yatsunenkeno T., Rey FE, Manary MJ, Trehan I., Dominguez-Bello MG, Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B., Reeder J., Kuczynski J. , Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C., Clemente JC, Knights D., Knight R., GordonJI年齢と地理を超えて見たヒト腸内微生物叢。自然。2012; 486 : 222–227。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
296. Youngster I., Russell GH, Pindar C., Ziv-Baran T., Sauk J., Hohmann EL経口、再発性クロストリジウム・ディフィシル感染症のためのカプセル化された凍結糞便微生物叢移植。ジャマ。2014; 312 : 1772–1778。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
297. Zeevi D., Korem T., Zmora N., Israeli D., Rothschild D., Weinberger A., Ben-Yacov O., Lador D., Avnit-Sagi T., Lotan-Pompan M., Suez J., Mahdi JA, Matot E., Malka G., Kosower N., Rein M., Zilberman-Schapira G., DohnalováL. , Pevsner-Fischer M., Bikovsky R., Halpern Z., Elinav E., Segal E.血糖反応の予測による個別の栄養。細胞。2015; 163 : 1079–1094。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
298. Zhang L., Huang Y., Zhou Y., Buckley T., Wang HH抗生物質の投与経路は、腸内細菌叢の抗生物質耐性のレベルに大きく影響します。抗菌剤。エージェントケモザー。2013; 57 : 3659–3666。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
299. Zhang Z., Mocanu V., Cai C., Dang J., Slater L., Deehan EC, Walter J., MadsenKL肥満およびメタボリックシンドロームに対する糞便微生物叢移植の影響-系統的レビュー。栄養素。2019; 11 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
300. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam YY, Wang X., Fu H., Xue X., Lu C., Ma J., Yu L., Xu C., Ren Z. , Xu Y., Xu S., Shen H., Zhu X., Shi Y., Shen Q., Dong W., Liu R., Ling Y., Zeng Y., Wang X., Zhang Q., Wang J., Wang L., Wu Y., Zeng B., Wei H., Zhang M., Peng Y., Zhang C.食物繊維によって選択的に促進される腸内細菌は、2型糖尿病を軽減します。化学。2018; 359 : 1151–1156。 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
301. Zhao X., Zhang Z., Hu B., Huang W., Yuan C., ZouL. 持久力運動によって誘発された代謝物の変化に対する腸内細菌叢の反応。フロント。微生物。2018; 9 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
302. Zhu W., Winter MG, Byndloss MX, Spiga L., Duerkop BA, Hughes ER, BüttnerL. , DeLimaRomãoE. , Behrendt CL, Lopez CA, Sifuentes-Dominguez L., Huff-Hardy K., Wilson RP , Gillis CC, TükelÇ. , Koh AY, Burstein E., Hooper LV, BäumlAJ, WinterSE腸内細菌叢の精密編集は大腸炎を改善します。自然。2018; 553 : 208–211。 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
303. Zhu Q., Jiang S., DuG. 高齢者の腸内細菌叢に対する運動頻度の影響。MicrobiologyOpen。2020; 9 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
304. Zimmermann M., Zimmermann-Kogadeeva M., Wegmann R., GoodmanAL薬物動態および毒性に対する宿主と微生物叢の寄与を分離します。化学。2019; 363 [[PMC無料記事](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

305. Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashirdes S., Kotler E., Zur M., Regev-Lehavi D., Brik RBZ, Federici S., Cohen Y., Linevsky R., Rothschild D., Moor AE, Ben-Moshe S., Harmelin A., Itzkovitz S., Maharshak N., Shibolet O., Shapiro H., Pevsner-Fischer M., Sharon I., Halpern Z., Segal E., Elinav E. 経験的プロバイオティクスに対する個人化された腸粘膜コロニー形成抵抗性は、独特の宿主および微生物叢の特徴と関連しています。細胞。2018; 174 : 1388–1405。 (e1321) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
306. Zmora N., Suez J., Elinav E. あなたはあなたが食べるものです：食事、健康、そして腸内細菌叢。ナット。 gastroenterology 牧師。ヘパトール。2019; 16 : 35–56。
[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]