(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年9月19日(19.09.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/190849 A1

(51) 国際特許分類:
G16H 50/30 (2018.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *G16H 10/00* (2018.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/009907

(22) 国際出願日： 2024年3月14日(14.03.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-040956 2023年3月15日(15.03.2023) JP
特願 2023-204275 2023年12月1日(01.12.2023) JP

(71) 出願人: 株式会社明治 (**MEIJI CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1048306 東京都中央区京橋二丁目２番１号 Tokyo (JP).

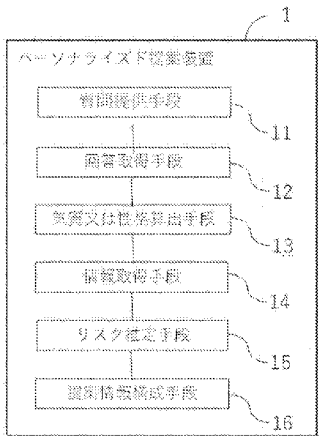
(72) 発明者: 高杉 諭 (**TAKASUGI Satoshi**); 〒1920919 東京都八王子市七国一丁目２９番１号 株式会社明治 研究本部内 Tokyo (JP). 安田 雅 (**YASUDA Miyabi**); 〒1920919 東京都八王子市七国一丁目２９番１号 株式会社明治 研究本部内 Tokyo (JP). 森藤 雅史 (**MORIFUJI Masashi**); 〒1920919 東京都八王子市七国一丁目２９番１号 株式会社明治 研究本部内 Tokyo (JP). 飯村 周平 (**IIMURA Shuhei**); 〒1928577 東京都八王子市丹木町一丁目２３６番地 学校法人創価大学内 Tokyo (JP).

WO 2024/190849 A1

(54) **Title:** METHOD FOR ESTIMATING RISK OF INFLAMMATION-RELATED DISEASE OR CONDITION AND RISK OF VULNERABILITY IN INTESTINAL BARRIER, AND USE THEREOF

(54) 発明の名称： 炎症関連疾患又は状態のリスク及び腸管バリアの脆弱性リスクを推定する方法、及びその利用

[図21]



1 Personalized proposal device
11 Query providing means
12 Answer acquiring means
13 Temperament or character calculating means
14 Information acquiring means
15 Risk estimating means
16 Proposal information constituting means

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing a method for estimating the risk of a disease or condition associated with the level of C-reactive protein (CRP), or the risk of vulnerability in an intestinal barrier in a subject. The temperament or character of a subject is analyzed. The analysis of the temperament or character is preferably an analysis of sensory processing sensitivity (SPS). This makes it possible to non-invasively estimate the risk of a disease or condition associated with the level of CRP and the risk of vulnerability in an intestinal barrier. Since the effect of a significant interaction between the diversity of intestinal bacterial floras and the level of SPS is observed in the levels of CRP and LBP in a subject, it is possible to propose maintenance or improvement of the diversity of intestinal bacterial floras according to the types of subjects, and to make an intervention for maintaining or improving the diversity of intestinal bacterial floras.

[続葉有]

(74) 代理人：弁理士法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.)；〒1040031 東京都中央区京橋一丁目８番７号 京橋日殖ビル８階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能)：ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則5.2(a)）

(57) 要約：被験者の、C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び腸管バリアの脆弱性リスクのいずれかを推定する方法を提供することを課題とする。被験者の気質又は性格を分析する。気質又は性格の分析は、好ましくは感覚処理感受性（Sensory Processing Sensitivity; SPS）の分析である。これにより、非侵襲的にCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び腸管バリアの脆弱性リスクが推定できる。また被験者におけるCRP及びLBPのレベルには、腸内菌叢の多様性とSPSの程度の有意な交互作用の影響が認められるため、被験者のタイプに合わせて、腸内菌叢の多様性を維持又は改善することの提案、及び腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入を行うことができる。

明　細　書

発明の名称 ：

炎症関連疾患又は状態のリスク及び腸管バリアの脆弱性リスクを推定する方法、及びその利用

技術分野

[0001] 本発明は、炎症関連疾患又は状態のリスク及び腸管バリアの脆弱性リスクを推定する方法、及びそれを利用したパーソナライズド提案装置等に関する。

背景技術

[0002] 性格の一つに感覚処理感受性（Sensory Processing Sensitivity, SPS）がある。SPSが高いヒトは、Highly Sensitive Person（HSP）と呼ばれ、海外の報告では、15～20%が該当するといわれている(非特許文献1)。HSPの特徴としては、ささいな刺激への感受性が高いことや、過剰に刺激を受けやすいこと、心配症な傾向があること、美や芸術への感受性や、共感力、正義感、倫理観が高い傾向にあることが知られている(非特許文献1, 2)。SPSの程度は、消化器症状尺度（Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS）の独立した正の説明因子であることが報告されている(非特許文献3）。

[0003] 一方、腸内菌叢を制御する方法や、腸内細菌から個体の状態を予測する方法がいくつか知られている。例えば特許文献1には、マイクロバイオーム制御因子を含む組成物を含む投与剤形であって、前記投与剤形が、実質的に胃、小腸、または大腸のうちの１つ以上における前記組成物の放出を標的とし、ｉ）前記マイクロバイオーム制御因子が、糖、糖アルコール、アミノ酸、ペプチド、微量栄養素、脂肪酸、もしくはポリフェノールを含むか、ｉｉ）前記マイクロバイオーム制御因子が、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ハロゲン、アシル、チオール、シアノ、ニトロ、もしくはスルホニル部分を含まないか、ｉｉｉ）前記マイクロバイオーム制御因子が、約１２個未満の炭素原子及び約１２個未満のヘテロ原子を

有する分子を含み、前記ヘテロ原子が、酸素、窒素、硫黄、もしくはリンから選択されるか、またはｉｖ）前記組成物が、約５０％（ｗ／ｗ）を超えるマイクロバイオーム制御因子を含む、投与剤形が記載されている。特許文献2には、個体の健康状態及び／又は腸内微生物相バランスを決定及び／又は監視する方法として、前記方法は、次の工程：個体から単離されたサンプル、好ましくは糞便サンプルに存在する細菌集団をタイプ分けする工程であって、前記集団が個体の腸内微生物相を代表する工程と、個体の健康状態に関する情報を提供する微生物相の一連の指数を測定する工程と、により特徴付けられる方法が記載されている。特許文献3及び4には、腸の健康を促進する組成物であって、シアニジングリコシド及びデルフィニジングリコシドの組み合わせを前記組成物の５ｗｔ％～５０ｗｔ％の量で有し、腸透過性を抑制し、かつ腸透過性を維持する組成物、及び腸の健康を促進する組成物であって、腸透過性を治療するのに十分な量で、シアニジン及びデルフィニジンの組み合わせを有する組成物が記載されている。特許文献5には、ａ）任意の抗ＴＮＦα処置の前に（ＭＯ）、患者の糞便試料においてバークホルデリア目（Burkholderiales）のレベルＬＭを測定するステップ、及び　ｂ）スコアＳ１＝ＬＭ／Ｌｒｅｆを計算するステップ、を含み、ここで：・Ｓ１＞１であれば、前記患者が抗ＴＮＦα処置への臨床応答を有する可能性があると見なされる、又は・Ｓ１≦１であれば、前記患者が抗ＴＮＦα処置への臨床応答を有する可能性がないと見なされる、抗ＴＮＦαへの応答を、この処置が一般に適応される炎症性疾患の患者において予測するためのエクスビボ方法であって、Ｌｒｅｆが、一方でＴＮＦαによる処置後に臨床改善を有した患者の群（１）と、他方でＴＮＦαでの処置後に任意の臨床改善を示さなかった患者の群（２）と、を含み、前記群（１）及び（２）のそれぞれが少なくとも患者６０名を含む患者試料で、これらの群のそれぞれでＭＯのバークホルデリア目のレベルを測定すること、及びＬｒｅｆ値を群（２）の患者の群（１）から患者を分別する平均値として決定すること、により前記Ｌｒｅｆが確定される、方法が記載されている。特許文献6には、ヒトを含め動物の腸の健

康の改善に使用するための、リボフラビン、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、葉酸、β－カロテン、ビタミンＢ１、ナイアシン、ビタミンＢ５、ビタミンＢ６、ビオチン、ビタミンＢ１２、ω－３脂肪酸及びこれらの組合せからなる群から選択される活性物質において、前記改善が、ｉ．前記腸管内の少なくとも１つの短鎖脂肪酸若しくはその塩の濃度の増加、ｉｉ．前記腸管内の微生物叢多様性の増加、ｉｉｉ．前記腸管内の有益細菌の存在量の増加、ｉｖ．前記腸管内の酪酸合成経路の促進又は増加、ｖ．前記腸管のバリア機能の向上、ｖｉ．前記腸管の酸化還元電位の低下、ｖｉｉ．前記腸管内で生成されるガスの量の減少、及び／又はｖｉｉｉ．前記腸管免疫応答の刺激を含むか、又はそれらから構成され、ここで、前記使用は、前記動物にａ）有効量の活性物質を含む製剤であって、前記活性物質は、大腸に送達される、製剤；又はｂ）前記活性物質の少なくとも有効量が、前記動物の腸管内に存在するような、超生理学的用量の活性成分を投与することを含み；但し、ナイアシンが存在する場合、それは唯一の活性物質ではなく；リボフラビンが存在する場合、それは、フィーカリバクテリウム・プラウスニッツイ（Ｆａｅｃａｌｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｐｒａｕｓｎｉｔｚｉｉ）の量を増加する以外の改善効果を有する、活性物質が記載されている。特許文献7には、腸微生物叢の複数の細菌種の増殖を操作する方法であって、複数の細菌種を少なくとも１つのプロトコールに供する工程を含み、前記プロトコールが、あらかじめ定義された条件の組を含み、条件の組が、４００ｎｍ～９００ｎｍの範囲の波長での少なくとも１回の照明のエピソードを含む、方法が記載されている。

特許文献8には、ポリフェノール及びポリフェノール酸化酵素を有効成分として含む、腸内細菌改善剤が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：ＷＯ２０１６／１７２６５８（特表２０１８－５１３１９６号公報）

特許文献2：ＷＯ２０１７／１１８９２４（特表２０１９－５００９０５号公報）

特許文献3：ＷＯ２０１８／０８０５１０（特表２０１９－５３４３３１号公報、特許第７０１１８８５号）

特許文献4：特開２０２２－３６９９０号公報（特許文献３の分割出願）

特許文献5：ＷＯ２０１９／０１２０１８（特表２０２０－５３０９８３号公報）

特許文献6：ＷＯ２０２０／０４３７９７（特表２０２１－５３５０８６号公報）

特許文献7：ＷＯ２０２０／１７８８１９（特表２０２２－５２３５６５号公報）

特許文献8：ＷＯ２０２２／１３８６９８

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Aron & Aron, 1997, J Pers Soc Psychol, 73: 345-368.

非特許文献2：Aron, 2010, Psychotherapy and the Highly Sensitive Person: Improving Outcomes for That Minority of People Who Are the Majority of Clients, New York: Routledge.

非特許文献3：Iimura & Takasugi, Int J Environ Res Public Health, 2022, 19: 9893.

非特許文献4：Radford et al., 1989, 実験社会心理学研究, 28: 115-122.

非特許文献5：松田博子, 1997, 繊維製品消費科学, 38: 22-26.

非特許文献6：那須野真衣ら, 2016, 日本建築学会研究報告. 九州支部. 3, 計画系, 55: 61-64.

非特許文献7：Smaardijk et l., 2019, J Am Heart Assoc, 8:e010859.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 性格は、ヒトの意思決定(非特許文献4)、嗜好性(非特許文献5,6)、疾患発症(非特許文献7)に影響を及ぼすことが知られている。SPSにおいても、その

程度は、消化器症状尺度（Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS）の独立した正の説明因子であることが報告されている(非特許文献3）。一方で、非特許文献3では、主観的な症状との関連しか報告されておらず、これまでに、SPSと消化器症状の生体指標との関連についての報告はない。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、健常成人（41.9±10.0歳）88名（男性44名、女性44名）を対象とし、Highly Sensitive Person Scale日本語版（HSPS-J10）非特許文献13)を指標として分類したSPSの程度と各種生体指標の関連を評価した。その結果、SPSの程度は、CRP（炎症指標）及びLPS結合タンパク質（LBP）の正の独立した予測因子であることが明らかとなった。さらに、腸内菌叢の多様性（α多様性）とSPSの程度の交互作用を評価した結果、CRP及びLBPには、腸内菌叢の多様性とSPSの程度の有意な交互作用の影響が認められることを見出し、本発明を完成した。

[0008] さらに、腸内細菌の占有率とSPSの程度の交互作用を評価した結果、CRP及びLBPには、特定の腸内細菌の占有率とSPSの程度の有意な交互作用の影響が認められることを見出し、本発明を完成した。

[0009] ［１］ 被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者の

・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・腸管バリアの脆弱性リスク

のいずれかを推定する方法。

［２］ 気質又は性格の分析が、環境感受性の分析である、１に記載の方法。

［３］ 気質又は性格の分析が、感覚処理感受性（Sensory Processing Sensitivity; SPS）の分析である、１又は２に記載の方法。

［４］ 推定が、基準値に基づき行われる、１から３のいずれか１項に記載の方法。

［５］ 基準値が、平均値、中央値、又は所定のパーセンタイルに位置する

値に基づき定められた値である、４に記載の方法。

［６］　気質又は性格の分析が、SPSの分析であり、

基準値が、HSP（Highly Sensitive Person）尺度得点が4.4、LST（Low Sensory Threshold、低感覚閾）尺度得点が4.4、及びEOE（Ease of Excitation、易興奮性）尺度得点が4.2からなる群より選択されるいずれかである、１から５のいずれか１項に記載の方法。

［７］　CRPのレベルに関連する疾患又は状態が、動脈硬化、高血圧、糖尿病、腎臓病、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知機能の低下、心血管疾患、抑うつ、うつ病、注意欠如・多動症（ADHD）、自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害、てんかん、過敏性腸症候群（IBS）、及び炎症性腸疾患（IBD）からなる群より選択されるいずれかである、１から６のいずれか１項に記載の方法。

［８］　推定が、被験者に対して

腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が望ましいか否か、

腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入が望ましいか否か、

腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入が好ましいか否か、及び

腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入が望ましいか否か、

から選択されるいずれかを判定するために行われる、１から７のいずれか１項に記載の方法。

［９］　介入が、

腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物を摂取させること、又は腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取を提案すること

腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物を摂取させること、又は腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物の摂取を提案すること、

腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物を摂取させること、又は腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物の摂取を提案すること、及び

腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物を摂取させること、又は腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物の摂取を提案すること、

から選択されるいずれかを含む、８に記載の方法。

［１０］　被験者の感覚処理感受性の、

・被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・被験者の腸管バリアの脆弱性リスク

の少なくとも一方の指標としての使用。

［１１］　腸内菌叢の多様性が低い被験者における、気質又は性格の、CRPレベル、及びリポ多糖結合タンパク質（LBP）のレベルのいずれかの指標としての使用。

［１２］　腸内菌叢多様化剤を含む、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置のための、組成物。CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置のための方法において使用するための、腸内菌叢多様化剤を含む組成物。腸内菌叢多様化剤の、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置のための組成物の製造における使用。腸内菌叢多様化剤を対象に投与する工程を含む、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置のための方法又は非治療的方法。腸内菌叢多様化剤の、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置における使用又は非治療的使用。

［１３］　被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者に対して下記のいずれかを行う、方法又は非治療的方法：

・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスクに関

する情報の提供、

・腸管バリアの脆弱性リスクに関する情報の提供、

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善することの提案、及び

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入。

［１４］　腸内菌叢の多様性を維持又は改善すること、及び腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取である、１３に記載の方法又は非治療的方法。

［１５］　被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得手段、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示すデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクを推定するリスク推定手段

を備える、リスク推定装置。

[0010] ［１６］　被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得手段、

取得した気質又は性格情報に基づき、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成するが、このとき行動又は商品は、

腸内菌叢の多様性を維持又は向上させるもの、

腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させるもの、

腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるもの、及び

腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるもの、

から選択されるいずれかである、提案情報構成手段

を備える、パーソナライズド提案装置。

［１７］　リスク推定手段を含み、

提案情報構成手段が、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、提案すべき行動又

は商品の関係を示す行動又は商品データベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成するか、又は

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示すデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクをリスク推定手段により推定し、推定したリスク情報に基づいて、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する、１６に記載の装置。

［１８］　下記をさらに含む、１６に記載の装置：

被験者への所定の質問を提供する、質問提供手段、

質問に対する被験者からの回答を取得する、回答取得手段、及び

回答に基づき、被験者の気質又は性格情報を算出する、算出手段。

［１９］　情報取得手段が、下記からなる群より選択されるいずれかの情報をさらに取得する、１６に記載の装置：

・被験者の、性別、及び年齢からなる群より選択されるいずれかを含む属性情報；

・被験者の、身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかを含む、身体・健康状態に関する検査結果情報；

・被験者の、飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間からなる群より選択されるいずれかを含む、生活習慣の調査結果情報；及び

・被験者の、自覚症状、ストレス、既往歴、業務歴、及び好みからなる群より選択されるいずれかを含む、その他の調査結果情報。

［２０］　構成された提案情報が、通信手段を介して接続された端末に表示されるものである、１５から１９のいずれか１項に記載の装置。

[0011] ［２１］　コンピュータに、

被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得ステップ、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、提案すべき行動又

は商品の関係を示す行動又は商品データベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する、提案情報構成ステップ
を実行させる、パーソナライズド提案プログラム。

［２２］　行動又は商品データベースが、

　腸内菌叢の多様性を維持又は向上させる行動又は商品の情報、

腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させる行動又は商品の情報、

腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる行動又は商品の情報、及び

腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる行動又は商品の情報、
から選択されるいずれかを含む、２１に記載のプログラム。

［２３］　コンピュータに、さらに下記を実行させる、２１又は２２に記載のプログラム：

被験者への所定の質問を提供する、質問提供ステップ、

質問に対する被験者の回答を取得する、回答取得ステップ、及び

回答に基づき、被験者の気質又は性格情報を算出する、算出ステップ。

［２４］　２２又は２３に記載のコンピュータプログラムが記録された、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

[0012]　また、本発明は以下を提供する：

［１］　被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者の
・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び
・腸管バリアの脆弱性リスク
のいずれかを推定する方法。

［２］　気質又は性格の分析が、環境感受性の分析である、１に記載の方法。

［３］　気質又は性格の分析が、感覚処理感受性（Sensory Processing Sens

itivity; SPS）の分析である、１又は２に記載の方法。

［４］　推定が、基準値に基づき行われる、１から３のいずれか１項に記載の方法。

［５］　基準値が、平均値、中央値、又は所定のパーセンタイルに位置する値に基づき定められた値である、４に記載の方法。

［６］　気質又は性格の分析が、SPSの分析であり、

基準値が、HSP（Highly Sensitive Person）尺度得点が4.4、LST（Low Sensory Threshold、低感覚閾）尺度得点が4.4、及びEOE（Ease of Excitation、易興奮性）尺度得点が4.2からなる群より選択されるいずれかである、５に記載の方法。

［７］　CRPのレベルに関連する疾患又は状態が、動脈硬化、高血圧、糖尿病、腎臓病、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知機能の低下、心血管疾患、抑うつ、うつ病、注意欠如・多動症（ADHD）、自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害、てんかん、過敏性腸症候群（IBS）、及び炎症性腸疾患（IBD）からなる群より選択されるいずれかである、１から６のいずれか１項に記載の方法。

［８］　推定が、被験者に対して腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が望ましいか否かを判定するために行われる、１から７のいずれか１項に記載の方法。

［９］　介入が、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物を摂取させること、又は腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取を提案することを含む、８に記載の方法。

［１０］　被験者の気質又は性格の、

・被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・被験者の腸管バリアの脆弱性リスク

の少なくとも一方の指標としての使用。

［１１］　腸内菌叢の多様性が低い被験者における、気質又は性格の、CRPレベル、及びリポ多糖結合タンパク質（LBP）のレベルのいずれかの指標として

の使用。

［１２］　腸内菌叢多様化剤を含む、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置のための、組成物。

［１３］　被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者に対して下記のいずれかを行う、方法：

・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスクに関する情報の提供、

・腸管バリアの脆弱性リスクに関する情報の提供、

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善することの提案、及び

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入。

［１４］　腸内菌叢の多様性を維持又は改善すること、及び腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取である、１３に記載の方法。

[0013] ［１５］　被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得手段、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示すデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクを推定する推定手段

を備える、リスク推定装置。

［１６］　被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得手段、

取得した気質又は性格情報に基づき、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する、提案情報構成手段

を備える、パーソナライズド提案装置。

［１７］　提案情報構成手段が、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、提案すべき行動又は商品の関係を示す行動又は商品データベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成するか、又は

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、CRPのレベルに関連

する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示すデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクを推定し、推定したリスク情報に基づいて、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する、１５又は１６に記載の装置。

［１８］　下記をさらに含む、１５から１７のいずれか１項に記載の装置：

被験者への所定の質問を表示する、質問表示手段、

質問に対する被験者からの回答を取得する、回答取得手段、及び

回答に基づき、被験者の気質又は性格情報を算出する、算出手段。

［１９］　情報取得手段が、下記からなる群より選択されるいずれかの情報をさらに取得する、１５から１８のいずれか１項に記載の装置：

・被験者の、性別、及び年齢からなる群より選択されるいずれかを含む属性情報；

・被験者の、身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかを含む、身体・健康状態に関する検査結果情報；

・被験者の、飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間からなる群より選択されるいずれかを含む、生活習慣の調査結果情報；及び

・被験者の、自覚症状、ストレス、既往歴、業務歴、及び好みからなる群より選択されるいずれかを含む、その他の調査結果情報。

［２０］　構成された提案情報が、被験者又はその管理者の端末に表示されるものである、１５から１９のいずれか１項に記載の装置。

［２１］　コンピュータに、

被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得ステップ、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、提案すべき行動又は商品の関係を示す行動又は商品データベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する、提案情報構成ステップ

を実行させる、パーソナライズド提案プログラム。

［２２］　コンピュータに、さらに下記を実行させる、２１に記載のプログラム：

被験者への所定の質問を表示する、質問表示ステップ、

質問に対する被験者の回答を取得する、回答取得ステップ、及び

回答に基づき、被験者の気質又は性格情報を算出する、算出ステップ。

［２３］　２１又は２２に記載のコンピュータプログラムが記録された、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

[0014] ［３１］　被験者の、

属性（性別、及び年齢等からなる群より選択されるいずれかの情報）；

身体・健康状態に関する検査結果（身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかの検査結果）；

生活習慣の調査結果（飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）；及び

その他の調査結果（自覚症状、ストレス、既往歴、業務歴、及び好み等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）

からなる群より選択されるいずれかの情報の処理と共に実施する、被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者の

・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・腸管バリアの脆弱性リスク

のいずれかを推定する、１から９のいずれか１項に記載の方法。

［３２］　被験者の、

属性（性別、及び年齢等からなる群より選択されるいずれかの情報）；

身体・健康状態に関する検査結果（身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかの検

査結果）；

生活習慣の調査結果（飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）；及び

その他の調査結果（自覚症状、既往歴、業務歴、及び好み等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）

からなる群より選択されるいずれかの情報の処理と共に実施する、被験者の気質又は性格の、

・被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方の指標としての使用。

［３３］　被験者の、

属性（性別、及び年齢等からなる群より選択されるいずれかの情報）；

身体・健康状態に関する検査結果（身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかの検査結果）；

生活習慣の調査結果（飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）；及び

その他の調査結果（自覚症状、既往歴、業務歴、及び好み等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）

からなる群より選択されるいずれかの情報の処理と共に実施する、腸内菌叢の多様性が低い被験者における、気質又は性格の、CRPレベル、及びリポ多糖結合タンパク質（LBP）のレベルのいずれかの指標としての使用。

［３４］　被験者の、

属性（性別、及び年齢等からなる群より選択されるいずれかの情報）；

身体・健康状態に関する検査結果（身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかの検

査結果）；

生活習慣の調査結果（飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）；及び

その他の調査結果（自覚症状、既往歴、業務歴、及び好み等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）

からなる群より選択されるいずれかの情報の処理と共に用いられる、被験者に摂取させるための、腸内菌叢多様化剤を含む、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置ための、組成物。

［３５］　被験者の、

属性（性別、及び年齢等からなる群より選択されるいずれかの情報）；

身体・健康状態に関する検査結果（身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかの検査結果）；

生活習慣の調査結果（飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）；及び

その他の調査結果（自覚症状、既往歴、業務歴、及び好み等からなる群より選択されるいずれかの調査結果）

からなる群より選択されるいずれかの情報の処理と共に実施する、被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者に対して下記のいずれかを行う、方法：

・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスクに関する情報の提供、

・腸管バリアの脆弱性リスクに関する情報の提供、

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善することの提案、及び

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入。

［２６］　腸内菌叢の多様性を維持又は改善すること、及び腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が、腸内菌叢の多様性を維持又は改善する

ための組成物の摂取である、３５に記載の方法。

発明の効果

[0015] 本発明の一態様により、非侵襲的な手段で、C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び腸管バリアの脆弱性リスクが推定できる。

本発明の一態様により、対象（被験者）のタイプに合わせて、腸内菌叢の多様性を維持又は改善することの提案、及び腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入を行うこと、腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させることの提案、腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入、腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させることの提案、腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入、及び腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させることの提案、腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入ができる。

本発明の一態様により、腸内細菌多様化剤、Marinifilaceae科に属する細菌の維持又は増殖剤、Butyricimonas科に属する細菌の維持又は増殖剤、Family XIII AD3011 group属に属する細菌の維持又は増殖剤、を含む食品等を提供することができる。

本発明の一態様により、科学的根拠に基づき、対象（被験者）に、行動を促すこと、製品の摂取を提案すること、製品を提供すること等を行うことができ、また対象（被験者）のタイプに合わせてパーソナライズ化された（パーソナライズドということもある。）、行動の促進、製品の摂取の提案、製品の提供等を行うことができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]HSP尺度得点によるCRP（log）の予測

[図2]EOE尺度得点によるCRP（log）の予測

[図3]LST尺度得点によるCRP（log）の予測

[図4]AES尺度得点によるCRP（log）の予測

[図5]α多様性（Observed OTUs）の調整効果　目的変数：CRP（対数変換）、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性、HSP-J10×alpha多様性

[図6]α多様性（Shannon）の調整効果　目的変数：CRP（対数変換）、予測変数：ステップ（1）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon、ステップ（2）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon、HSP-J10×shannon

[図7]α多様性（Faith_pd）の調整効果　目的変数：CRP（対数変換）、予測変数：ステップ（1）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd、ステップ（2）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd、HSP-J10×faith_pd

[図8]α多様性（Observed OTUs）の調整効果　目的変数：CRP（対数変換）、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性、LST-J10×alpha多様性

[図9]α多様性（Observed OTUs）の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性、HSP-J10×alpha多様性

[図10]α多様性（Shannon）の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon、HSP-J10×shannon

[図11]α多様性（Faith_pd）の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd、HSP-J10×faith_pd

[図12]α多様性（Observed OTUs）の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性、LST-J10×alpha多様性

[図13]α多様性（Observed OTUs）の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、EOE-J10、alpha多様性、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、EOE-J10、alpha多様性、EOE-J10×alpha多様性

[図14]Marinifilaceae科の調整効果　目的変数：CRP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科の占有率、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科、HSP-J10×Marinifilaceae科の占有率

[図15]Marinifilaceae科の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科の占有率、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科、HSP-J10×Marinifilaceae科の占有率

[図16]Butyricimonas属の調整効果　目的変数：CRP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属の占有率、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属、HSP-J10×Butyricimonas属の占有率

[図17]Butyricimonas属の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属の占有率、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属、HSP-J10×Butyricimonas属の占有率

[図18]Family XIII AD3011 group属の調整効果　目的変数：CRP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属の占有率、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属、HSP-J10×Family XIII AD3011 group属の占有率

[図19]Family XIII AD3011 group属の調整効果　目的変数：LBP、予測変数：ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属の占有率、ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属、HSP-J10×Family XIII AD3011 group属の占有率

[図20]パーソナライズド提案システムの一態様を示す概念図である。

[図21]分析された気質又は性格情報に基づき、被験者に対して行動の促進、製品の摂取の提案等を行うパーソナライズド提案システムの概略構成を示すブロック図である。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明は、被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者における下記のいずれかを推定する方法に関する:

・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・腸管バリアの脆弱性リスク

[0018] 本発明は、また、被験者の気質又は性格の、下記の少なくとも一方の指標としての使用に関する：

・被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・被験者の腸管バリアの脆弱性リスク

[0019] なお本発明に関し、いずれかというときは、種類、及び数の双方において任意であることを指す。例えば、被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクのいずれかというときは、被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスクを指す場合、被験者の腸管バリアの脆弱性リスクを指す場合、被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスクと被験者の腸管バリアの脆弱性リスクとの双方を指す場合を含む。

[0020] ［気質又は性格の分析、指標としての使用］

一態様では、後述するリスク推定等を行うために、被験者の気質又は性格を分析する。被験者は、対象者と言い換えることもできる。本発明に関し、気質（又は性格ということもある）とは、遺伝子などの生得的な要因によって特徴づけられる行動あるいは心理的特性のことを指す。一般に、対象者の年齢によって気質と性格とを使い分ける場合がある。幼児期を対象にする場合は気質、青年期以降は性格と表記する傾向がある。また後述する感覚処理感受性は、気質あるいは性格的な特性であると理解されている。本発明に関し、気質について説明することがあるが、その説明は、性格についても当てはまる。

[0021] 気質又は性格は、被験者に、用意された質問に回答してもらうこと（質問

紙法）等により、被験者の身体に負担を与えず、非侵襲的に分析することができる。

[0022] 一態様では、披験者の気質又は性格の分析による推定は、基準値に基づき行うことができる。すなわち推定は、予め求めた基準値と、被験者から得た気質又は性格の分析値とを比較することにより、行うことができる。基準値は、平均値、中央値、又は所定のパーセンタイルに位置する値とすることができる。所定のパーセンタイルは、例えば、85パーセンタイル、80パーセンタイル、70パーセンタイル、60パーセンタイル、40パーセンタイル、30パーセンタイル、20パーセンタイル、10パーセンタイル、5パーセンタイルである。平均値、中央値、又は所定のパーセンタイルに位置する値は、分析項目が良く知られたものである場合は、知られた平均値、中央値、又は所定のパーセンタイルに位置する値としてもよい。平均値、中央値、又は所定のパーセンタイルに位置する値はまた、適切な母集団に対して気質又は性格の分析値を求め、算出してもよい。

[0023] 気質又は性格の分析は、様々な方法で行うことができる。質問紙法の代表的なものとして、MMPI（ミネソタ多面人格目録）、東大式エゴグラム（TEG）、YG性格検査（矢田部ギルフォード性格検査）、MPI（モーズレイ性格検査）、NEO-PI-R、STAI（状態不安-特性不安検査）、MAS（顕在性不安検査）、BDI（ベック抑うつ質問表）、SDS（うつ性自己評価尺度）、又はGHQ精神健康調査票が挙げられる。

[0024] 質問紙法以外の方法として、下記が挙げられる。

・専門家による観察ベースの評定方法：Lionetti, F., Aron, E. N., Aron, A., Klein, D. N., & Pluess, M. (2019). Observer-Rated Environmental Sensitivity Moderates Children’s Response to Parenting Quality in Early Childhood. Developmental Psychology, 55(11), 2389-2402. https://doi.org/10.1037/dev0000795.supp

・保護者による評定：Sperati, A., Spinelli, M., Fasolo, M., Pastore, M., Pluess, M., & Lionetti, F. (2022). Investigating sensitivity throu

gh the lens of parents: validation of the parent-report version of th e Highly Sensitive Child scale. Development and Psychopathology, 1-14 . https://doi.org/10.1017/S0954579422001298

[0025] 一態様では、気質又は性格の分析は、感覚処理感受性（Sensory Processin g Sensitivity; SPS）の分析により行うことができる。SPSは、感覚処理の個人差を表す概念として、Aronらにより提唱されたものである(非特許文献5, 6)。SPSは、易興奮性、低感覚閾、美的感受性という3つの型にまとめられる。SPSは、Highly Sensitive Person Scale日本語版（HSPS-J19、HSPS-J10）非特許文献13, 32)などの質問紙により、興奮しやすさ、感覚閾値の低さ、美的感受性の3つの型毎に2～8問、合計10～19問の質問に回答することで簡易に分析できる。本発明者らの検討により、SPSの程度は、CRP（炎症指標）及びLPS結合タンパク質（LBP）の正の独立した予測因子であることが明らかとなっている。

[0026] 日本語以外の質問紙の例として、下記が挙げられる。

・英語：Aron, E. N., & Aron, A. (1997). Sensory-processing sensitivit y and its relation to introversion and emotionality. Journal of Perso nality and Social Psychology, 73(2), 345-368. https://doi.org/10.1037 /0022-3514.73.2.345

・ドイツ語：Konrad, S., & Herzberg, P. Y. (2017). Psychometric Proper ties and Validation of a German High Sensitive Person Scale (HSPS-G). European Journal of Psychological Assessment: Official Organ of the European Association of Psychological Assessment, 1, 1-15. https://do i.org/10.1027/1015-5759/a000411

・イタリア語：Nocentini, A., Menesini, E., & Pluess, M. (2018). The p ersonality trait of environmental sensitivity predicts children’s po sitive response to school-based antibullying intervention. Clinical P sychological Science, 6(6), 848-859. https://doi.org/10.1177/21677026 18782194

・オランダ語：Weyn, S., Van Leeuwen, K., Pluess, M., Lionetti, F., Greven, C. U., Goossens, L., Colpin, H., Van Den Noortgate, W., Verschueren, K., Bastin, M., Van Hoof, E., De Fruyt, F., & Bijttebier, P. (2019). Psychometric properties of the Highly Sensitive Child scale across developmental stage, gender, and country. Current Psychology. https://doi.org/10.1007/s12144-019-00254-5

・トルコ語：Sengul-Inal, G., & Sumer, N. (2017). Exploring the Multidimensional Structure of Sensory Processing Sensitivity in Turkish Samples. Current Psychology, 1(2007), 1-13. https://doi.org/10.1007/s12144-017-9751-0

[0027] 一態様では、被験者が成人以外の年代の者であり、被験者の年代に応じ、下記のいずれかの質問紙により、気質又は性格の分析を行うことができる。

・日本語版青年前期用敏感性尺度（HSCS-A）：岐部、平野，パーソナリティ研究，2019 第28 巻 第 2 号 108-118

・中学生用感覚感受性尺度：飯村周平（2016）．中学生用感覚感受性尺度（SSSI）作成の試み、パーソナリティ研究，25，154-157.

・成人用感覚感受性尺度：船橋亜希（2013）．成人用感覚感受性尺度作成の試み、中京大学心理学研究科・心理学部紀要，12，29-36.

・日本語版幼児用HSC尺度：鈴木亜由美（2017）「幼児用 Highly Sensitive Child Scale 日本語版作成の試み」日本教育心理学会第 59 回総会発表論文集，353

・児童期幼敏感性尺度：岐部智恵子・平野真理（2020）「日本語版児童期用敏感性尺度（HSCS－C）の作成」、日本パーソナリティ心理学会，29（1），8－10.

[0028] 世代別の日本語以外の質問紙の例として、下記を参照できる。

・英語：Dev Psychol. 2018 Jan;54(1):51-70. doi: 10.1037/dev0000406. Epub 2017 Sep 21. Environmental sensitivity in children: Development of the Highly Sensitive Child Scale and identification of sensitivity

groups. Michael Pluess 1, Elham Assary 1, Francesca Lionetti 1, Kathryn J Lester 2, Eva Krapohl 3, Elaine N Aron 4, Arthur Aron 4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933890/

・英語：Assessment. 2022 Jun;29(4):607-629. doi: 10.1177/1073191120983894. Epub 2021 Jan 10. Improving the Measurement of Environmental Sensitivity in Children and Adolescents: The Highly Sensitive Child Scale-21 Item Version. Sofie Weyn 1, Karla Van Leeuwen 1, Michael Pluess 2, Francesca Lionetti 2 3, Luc Goossens 1, Guy Bosmans 1, Wim Van Den Noortgate 1 4 5, Dries Debeer 4 5, Anne Sophie Brohl 1, Patricia Bijttebier 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33426925/

・スペイン語：Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 6;19(5):3101. doi: 10.3390/ijerph19053101. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Highly Sensitive Child Scale: The Parent Version. Borja Costa-Lopez 1, Nicolas Ruiz-Robledillo 1, Natalia Albaladejo-Blazquez 1, Monika Baryla-Matejczuk 2, Rosario Ferrer-Cascales 1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35270793/

[0029] SPSを分析する際、基準値として、Highly Sensitive Person (HSP) 尺度得点、低感覚閾 (Low Sensory Threshold, LST) 尺度得点、及び易興奮性 (Ease of Excitation, EOE) 尺度得点からなる群より選択されるいずれかに関する値を用いることができる。本発明者らの検討によると、HSP尺度得点、LST尺度得点、及びEOE尺度得点は、いずれもCRP及びLBPを正に予測するものである。

[0030] SPSの分析は、より具体的には、Highly Sensitive Person Scale日本語版（HSPS-J19、HSPS-J10）の質問紙（下記）を用い、質問紙に示した内容について、被験者にどのぐらい当てはまるかを7段階で回答してもらうことにより行うことができる。

[0031]

[表1]

以下の内容について、あなたはどれくらい当てはまりますか？			
		HSPS-J19	HSPS-J10
1.	大きな音や雑然とした光景のような強い刺激がわずらわしいですか？	低感覚閾(LST)	低感覚閾(LST)
2.	大きな音で不快になりますか？		
3.	一度にたくさんのことが起こっていると不快になりますか？		
4.	いろいろなことが自分の周りで起きていると、不快な気分が高まりますか？		
5.	明るい光や強いにおい、ごわごわした布地、近くのサイレンの音などにゾッとしやすいですか？		LST
6.	忙しい日々が続くと、ベッドや暗くした部屋などプライバシーが得られ、刺激の少ない場所に逃げこみたくなりますか？		
7.	一度にたくさんのことを頼まれるとイライラしますか？		
8.	短時間にしなければならないことが多いとオロオロしますか？	易興奮性(EOE)	易興奮性(EOE)
9.	他人の気分に左右されますか？		
10.	ビクッとしやすいですか？		
11.	競争場面や見られていると、緊張や動揺のあまり、いつもの力を発揮できなくなりますか？		EOE
12.	強い刺激に圧倒されやすいですか？		
13.	痛みに敏感になることがありますか？		
14.	子供の頃、親や教師はあなたのことを「敏感だ」とか「内気だ」と見ていましたか？		
15.	生活に変化があると混乱しますか？		EOE
16.	繊細で繊細な香り・味・音・芸術作品などを好みますか？	美的感受性(AES)	AES
17.	自分に対して誠実ですか？		
18.	美術や音楽に深く感動しますか？		AES
19.	豊かな内面生活を送っていますか？		

[0032] [表2]

1.	全く当てはまらない
2.	当てはまらない
3.	やや当てはまらない
4.	どちらともいえない
5.	やや当てはまる
6.	当てはまる
7.	非常によく当てはまる

[0033] 被験者の回答に基づき、HSP尺度得点、LST尺度得点、及びEOE尺度得点それぞれについて、HSP、LST、EOEに該当する質問項目の平均値により算出することができる。なおSPSの分析においては、HSP尺度得点、LST尺度得点、及びEOE尺度得点について、HSP、LST、EOEに該当する質問項目の合計得点を算出することもある。通常、合計得点から平均得点に換算することが容易にできる。なお以下で、被験者から得た、又は基準値に関し、HSP尺度得点、LST尺度得点、及びEOE尺度得点について述べるときは、特に記載した場合を除き、合計ではなく平均した得点である。

[0034] 被験者のSPSの分析を、HSPS-J19又はHSPS-J10の質問紙により得た、HSP尺度得点、LST尺度得点、及びEOE尺度得点のいずれかについて行う場合、被験者の得点と、基準値を比較し、被験者の得点が基準値以上である場合に、所定のリスクが高いと推定することができる。また、被験者の得点が基準値未

満である場合に、所定のリスクが低いと推定してもよい。

[0035] 推定を、被験者のHSP尺度得点、LST尺度得点、及びEOE尺度得点のいずれかにより行う場合、基準値は、母集団の平均値（Mean）とすることができる。基準値はまた、中央値（median）としてもよく、60パーセンタイルに位置する値（60パーセンタイル値）、70パーセンタイル値、80パーセンタイル値であってもよい。基準値はまた、平均値プラス標準偏差（SD）（Mean+1SD）としてもよく、Mean+2SDとしてもよい。

[0036] 一態様では、被験者のHSP尺度得点を求め、基準値を4.4とすることができる。基準値はまた、4.5としてもよく、4.7としてもよく、4.9としてもよく、5.2としてもよい。基準値は、被験者のリスクがより高いかどうかを推定するために5.3とすることができ、リスクがさらに高いかどうかを推定するために6.4とすることができる。

[0037] 一態様では、被験者のLST尺度得点を求め、基準値を4.4とすることができる。基準値はまた、4.7としてもよく、5.0としてもよく、5.3としてもよく、5.7としてもよい。基準値は、被験者のリスクがより高いかどうかを推定するために5.9とすることができる。

[0038] 一態様では、被験者のEOE尺度得点を求め、基準値を4.2とすることができる。基準値はまた、4.3としてもよく、4.6としてもよく、4.8としてもよく、5.0としてもよい。基準値は、被験者のリスクがより高いかどうかを推定するために5.4とすることができ、リスクがさらに高いかどうかを推定するために6.6とすることができる。

[0039] 一態様では、分析は、被験者の性別、年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及びボディマス指数（Body Mass Index, BMI）からなる群より選択されるいずれかの属性の調査と共に実施してもよい。

[0040] ［用途］

（疾患等のリスク推定、バイオマーカーとしての使用）

本発明者らの検討により、気質又は性格を分析することで、様々な疾患の原因となるCRPのレベル、及び腸管バリアの状態の脆弱性の指標となるLPS結

合タンパク質（LBP）のレベルが高くなる可能性が高い人を選抜できることが判明している。すなわち、上述のように被験者の気質又は性格を分析することにより、被験者におけるC反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者におけるLBPのレベルに関連した疾患又は状態のリスクを推定することができる。また、被験者の気質又は性格を、被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者のLBPのレベルに関連する疾患又は状態のリスクの指標（バイオマーカー）として使用することができる。なお、疾患又は状態のリスクとは、その疾患又は状態が発症又は発現の率に関係する。

[0041]（関連する疾患又は状態）

CRPのレベルに関連する疾患又は状態の例として、動脈硬化、高血圧、糖尿病、腎臓病、認知機能の低下、心血管疾患、抑うつ、及び過敏性腸症候群（IBS）が挙げられる。CRPは、一般的には、感染症などで増加する急性期の炎症マーカーとして知られているが、不顕性の動脈硬化の指標(非特許文献14）や、高血圧(非特許文献15, 16）、糖尿病(非特許文献17)、腎臓病(非特許文献18, 19)、認知機能の低下(非特許文献20, 21）,心血管疾患(非特許文献22-27)、抑うつ(非特許文献28)、過敏性腸症候群（IBS）（非特許文献29）などのリスク因子となることが知られている。

[0042] CRPのレベルに関連する疾患又は状態の例として、さらに以下が挙げられる。

うつ病(非特許文献33)、ADHD(非特許文献34)、自閉スペクトラム症(非特許文献35)、アルツハイマー病(非特許文献36)、パーキンソン病(非特許文献37)、統合失調症(非特許文献38)、双極性障害(非特許文献39)、てんかん(非特許文献40、41)、炎症性腸疾患（IBD）(非特許文献42)

[0043] LBPのレベルに関連する疾患又は状態の例として、腸管バリアが脆弱であることが挙げられる。腸管バリアが脆弱であると、腸内菌叢由来のLPSが体内に入り、LBPが増加すると考えられる。LBPはLPSと結合し、LPSモノマーをCD14に運ぶたんぱく質であり(非特許文献30)、腸管バリアの指標としても用いら

れている(非特許文献31)。

[0044] (腸内菌叢の多様性の維持又は改善)

本発明者らの検討により、被験者におけるCRP及びLBPのレベルには、腸内菌叢の多様性とSPSの程度の有意な交互作用の影響が認められ、腸内菌叢の多様性が低い場合、SPSの高さがCRP及びLBPの高さを予測することが判明している。すなわち、上述のような推定は、被験者に対して腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が望ましいか否かを判定するために行うことができる。

[0045] 介入の例として、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物を摂取させること(投与すること)、又は腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取(投与)を提案することが挙げられる。なお本発明に関し、投与は、医薬品を対象に投与する場合のほか、医薬品以外の食品等を対象に摂取させる意味でも用いられる。

[0046] 腸内菌叢の多様性が低いとは、糞便サンプル中について16S rRNA 遺伝子のアンプリコンのシーケンスデータを解析し、α多様性指標である、Observed operational taxonomic units (OTUs)、Shannon index、及びFaith's Phylogenetic Diversityのいずれかを算出した場合に、その値が下記のいずれかであることをいう。

・母集団の平均値 (Mean) 以下、好ましくは平均値から標準偏差 (SD) を減じた値 (Mean-1SD) 以下

・母集団の中央値より低い、例えば40パーセンタイル値以下、30パーセンタイル値以下、20パーセンタイル値以下、10パーセンタイル値以下、5パーセンタイル値以下

・母集団において高いとはいえない、例えば80パーセンタイル値以下、70パーセンタイル値以下、60パーセンタイル値以下

[0047] 一態様では、Observed OTUs、Shannon Index、及びFaith's Phylogenetic Diversityのいずれかが、集団の分布の下位86.4%未満の人 (Mean+SD)、下位80%未満の人 (80パーセンタイル)、下位70%未満の人 (70パーセンタイル)、

下位60%未満の人（60パーセンタイル）、下位50%未満の人（Median）、下位40%未満の人（40パーセンタイル）、下位30%未満の人（30パーセンタイル）、下位20%未満の人（20パーセンタイル）、又は下位13.6%未満の人（Mean-SD）を、腸内菌叢の多様性が低いと判断してもよい。

[0048] 一態様では、被験者のObserved OTUsが、314未満（Mean+SD）、291未満（80パーセンタイル）、278未満（70パーセンタイル）、261未満（60パーセンタイル）、240未満（Mean）、207未満（40パーセンタイル）、185未満（30パーセンタイル）、173未満（20パーセンタイル）、又は165未満（Mean-SD)である場合に、腸内菌叢の多様性が低いと判断してもよい。

[0049] 一態様では、被験者のShannon Indexが、6.20未満（Mean+SD）、6.12未満（80パーセンタイル）、6.02未満（70パーセンタイル）、5.85未満（60パーセンタイル）、5.65未満（Mean）、5.59未満（40パーセンタイル）、5.40未満（30パーセンタイル）、5.18未満（20パーセンタイル）、又は5.11未満（Mean-SD)である場合に、腸内菌叢の多様性が低いと判断してもよい。

[0050] 一態様では、被験者のFaith’s Phylogenetic Diversityが、20.09未満（Mean+SD）、19.09未満（80パーセンタイル）、17.97未満（70パーセンタイル）、17.04未満（60パーセンタイル）、15.92未満（Mean）、14.05未満（40パーセンタイル）、13.13未満（30パーセンタイル）、12.11未満（20パーセンタイル）、又は11.75未満（Mean-SD）である場合に、腸内菌叢の多様性が低いと判断してもよい。

[0051]（腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖）

本発明者らの検討により、被験者におけるCRP及びLBPのレベルには、腸内菌叢における特定の細菌の占有率とSPSの程度の有意な交互作用の影響が認められ、特定の細菌の占有率が低い場合、SPSの高さがCRP及びLBPの高さを予測することが判明している。すなわち、上述のような推定は、被験者に対して腸内菌叢の特定の細菌の占有率を維持又は増加させるための介入が望ましいか否かを判定するために行うことができる。

[0052] 特定の細菌とは、Marinifilaceae科に属する細菌、Butyricimonas属に属す

る細菌、Family XIII AD3011 group属に属する細菌から選択されるいずれかである。本発明に関し、Marinifilaceae科に属する細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Marinifilaceae科に属する細菌であると同定される細菌をいう。またButyricimonas属に属する細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Butyricimonas属に属する細菌であると同定される細菌をいう。また、Family XIII AD3011 group属に属する細菌というときは、16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析により、Family XIII AD3011 group属に属する細菌であると同定される細菌をいう。16S rRNA遺伝子に基づく分子系統解析による属の判断基準は当業者にはよく知られている（Stackebrandt E, Ebers J. Taxonomic parameters revisited: tarnished gold standards. Microbiol Today 2006;33:152-155.）。

[0053] 介入の例として、腸内菌叢の特定の細菌の占有率を維持又は増加させるための組成物を摂取させること（投与すること）、又は腸内菌叢の特定の細菌の占有率を維持又は増加させるための組成物の摂取（投与）を提案することが挙げられる。なお本発明に関し、投与は、医薬品を対象に投与する場合のほか、医薬品以外の食品等を対象に摂取させる意味でも用いられる。介入の別の例として、対象が目的の細菌を保有していない場合には、目的の細菌含むプロバイオティクスを摂取させること、目的の細菌を含む糞便移植を行うこと、目的の細菌含むプロバイオティクスの摂取を提案すること、目的の細菌を含む糞便移植を提案することが挙げられる。

[0054] 腸内菌叢における特定の細菌の占有率が低いとは、糞便サンプル中について16S rRNA 遺伝子のアンプリコンのシーケンスデータを解析し、その細菌の占有率を求めたときに、その値が下記のいずれかであることをいう。

・母集団の平均値（Mean）以下、好ましくは平均値から標準偏差（SD）を減じた値（Mean-1SD）以下

・母集団の中央値より低い、例えば40パーセンタイル値以下、30パーセンタイル値以下、20パーセンタイル値以下、10パーセンタイル値以下、5パーセンタイル値以下

・母集団において高いとはいえない、例えば80パーセンタイル値以下、70パーセンタイル値以下、60パーセンタイル値以下

[0055] Marinifilaceae科に属する細菌に関しては、一態様では、被験者の糞便サンプルにおけるMarinifilaceae科に属する細菌の占有率が、0.20%以下、0.16%以下、0.12%以下、又は0.08%以下である場合に、腸内菌叢におけるMarinifilaceae科に属する細菌の占有率が低いと判断してもよい。

[0056] Butyricimonas属に属する細菌に関しては、一態様では、被験者の糞便サンプルにおけるButyricimonas属に属する細菌の占有率が、0.07%以下、0.06%以下、0.05%以下、又は0.04%以下である場合に、腸内菌叢におけるButyricimonas属に属する細菌の占有率が低いと判断してもよい。

[0057] Family XIII AD3011 group属に属する細菌に関しては、一態様では、被験者の糞便サンプルにおけるFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率が、0.20%以下、0.16%以下、0.12%以下、又は0.08%以下である場合に、腸内菌叢におけるFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率が低いと判断してもよい。

[0058] [組成物]

上述したとおり、気質又は性格に基づく疾患等のリスク推定は、被験者に対して腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が望ましいか否かを判定するために行うことができ、介入の例として、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物を摂取させること、そのような組成物の摂取を提案することを挙げた。またリスク推定は、被験者に対して腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させるための介入が望ましいか否かを判定するために行うことができ、介入の例として、腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させるための組成物を摂取させること、そのような組成物の摂取を提案することを挙げた。本実施形態は、このような組成物や、腸内菌叢多様化剤又は腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させる機能を有する成分を含む、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置のための組成物に関する。

[0059] 本発明に関し、疾患又は状態について処置というときは、発症リスクの低減、発症の遅延、予防、治療、進行の停止、遅延を含む。治療は、根治療法（原因を取り除く治療）、及び対症療法（症状を改善する治療）を含む。改善又は処置のための行為には、医師及び医師の指示を受けた看護師、助産師などが行う医療行為と、医師以外の者、例えば薬剤師、栄養士（管理栄養士、スポーツ栄養士を含む）、保健師、助産師、看護師、臨床検査技師、スポーツ指導員、医薬品製造者、医薬品販売者、食品製造者、食品販売者等が行う、非治療的行為を含む。さらに予防又は発症リスクの低減は、特定の食品の摂取の提案、栄養指導（傷病者に対する療養のために必要な栄養の指導、及び健康の保持増進のための栄養の指導を含む）を含む。

[0060]（有効成分）

一態様では、組成物の有効成分は、腸内菌叢多様化剤である。腸内菌叢多様化剤とは、腸内菌叢の多様性を増加する作用、及び腸内菌叢の多様性が高い状態を維持する作用のいずれかを有する成分をいう。

[0061] 有効成分は、プロバイオティクス、プレバイオティクス、又はシンバイオティクスであってもよい。

[0062] より詳細には、有効成分は、下記のいずれかでありうる。

・乳酸菌、ビフィズス菌、又はプロピオン酸菌
・ビタミン類、ω－３脂肪酸
・ポリフェノール及びポリフェノールオキシダーゼ
・オリゴ糖及び食物繊維
・Ｎ－アセチルグルコサミン

[0063] 乳酸菌、ビフィズス菌、又はプロピオン酸菌

一態様では、有効成分は、ラクトバチラス属に属する乳酸菌であり得る。有効成分は、より特定すると、ラクトバチラス・ガセリＯＬＬ２７１６（ＦＥＲＭ　ＢＰ－６９９９）（最近、ラクトバチラス・パラガセリ（Lactobacillus paragasseri）に分類されなおした。）であり得る。これらの乳酸菌には、上部消化管内菌叢改善が知られている（国際公開ＷＯ２０１７／２２１

７９９）。

[0064] 一態様では、有効成分は、ビフィズス菌であり得る。ビフィズス菌は、より特定すると、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（Bifidobacterium bifidum）であり、さらに特定すると、ビフィドバクテリウム・ビフィダムＯＬＢ６３７８菌株（Bifidobacterium bifidum、受託番号:NITE BP-31）である。ビフィズス菌及び乳酸菌は、排便を促進する作用を有するプロバイオティクスとして知られている（特開２０２２－１５７４６５）。

[0065] 一態様では、有効成分は、コタラ・ヒムブツ（サラシア属植物、Salacia reticulate, Salacia oblonga）の抽出物または微粉砕物、及び乳酸菌及び／またはビフィズス菌であり得る。乳酸菌は、より特定すると、アシドフィルス菌、ラムノスス菌、カゼイン菌、ブルガリクス菌、テルモフィルス連鎖球菌、ラクチス菌、ラクリス菌、ラブレ菌、ケフィーラファシエンス菌からなる群から選択される１種以上である。ビフィズス菌は、より特定すると、ロンガム菌、ビフィダム菌、ブレーベ菌からなる群から選択される１種以上である。難消化性オリゴ糖は、より特定すると、フラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ラクトスクロースである。このような組み合わせが腸内環境改善作用を有することが知られている（特開２００７－０３１３４５）。

[0066] 一態様では、有効成分は、プロピオン酸菌又は乳酸菌、培養液、培養物、処理物；１，４－ナフトキノン誘導体；ナフタレン誘導体から選ばれる少なくともひとつであり得る。これらの成分は、ビフィズス菌によるオリゴ糖利用能を改善させることが知られており、腸内において特にビフィズス菌を増殖させることが知られている（特開２０００－２５６２０１）。

[0067] 一態様では、有効性成分は、プロピオン酸菌による乳清発酵物であり得る。プロピオン酸菌は、より特定すると、プロピオニバクテリウム・フロイデンライヒ（Propionibacterium freudenreichii）である。このような成分は、腸管内でラクトバチルス属乳酸菌の減少を抑制できることが知られている（特開２０１８－０６２４９１）。

[0068] 一態様では、有効成分は、ラクトバチルス・ムコサエであり得る。ラクトバチルス・ムコサエは、短鎖脂肪酸増加促進作用や、多様性増加促進作用が知られている（特開２０２２－５２７１５）。

[0069] ビタミン類、ω－３脂肪酸

一態様では、組成物の有効成分は、ビタミンＢ２類、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＥ、ビタミンＫ、葉酸、β－カロテン、ビタミンＢ１、ナイアシン、ビタミンＢ５、ビタミンＢ６、ビオチン、ビタミンＢ１２、ω－３脂肪酸、及びこれらのいずれかの組み合わせであり得る。これらの成分のいずれかの投与により、腸管内の微生物叢の多様性が増加することが知られている（特許文献６）。好ましい態様では、有効成分は下記である：

ビタミンＢ２（リボフラビン）、ビタミンＢ２－５－リン酸（フラビンモノヌクレオチド）、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ビタミンＤ、ビタミンＡ、ビタミンＢ２＋ビタミンＣ、葉酸、ビタミンＫ１、ＤＨＡ、ＤＨＡ＋ＥＰＡ、ＥＰＡ

[0070] ポリフェノール及びポリフェノールオキシダーゼ

一態様では、組成物の有効成分は、ポリフェノール及びポリフェノールオキシダーゼである。ポリフェノールとポリフェノールオキシダーゼを組み合わせることによって生成するポリフェノールキノン体が、腸内環境の変化、あるいは腸内細菌叢や宿主自身の状態変化を引き起こし、腸内細菌叢が改善されると考えられている（特許文献８）。

[0071] ポリフェノールの例として、カカオポリフェノール、アピゲニン、アピゲニン配糖体、アカセチン、イソラムネチン、イソラムネチン配糖体、イソクエルシトリン、エピカテキン、エピカテキンガレート、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、エスキュレチン、エチルプロトカテキュ酸塩、エラグ酸、カテコール、ガンマ酸、カテキン、ガルデニン、ガロカテキン、カフェ酸、カフェ酸エステル、クロロゲン酸、ケンフェロール、ケンフェロール配糖体、ケルセチン、ケルセチン配糖体、ケルセタゲニン、ゲニセチン

、ゲニセチン配糖体、ゴシペチン、ゴシペチン配糖体、ゴシポール、４－ジヒドロキシアントラキノン、１，４－ジヒドロキシナフタレン、シアニジン、シアニジン配糖体、シネンセチン、ジオスメチン、ジオスメチン配糖体、３，４’－ジフェニルジオール、シナピン酸、ステアリル－β－（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシフェニル）プロピオネート、スピナセチン、タンゲレチン、タキシホリン、タンニン酸、ダフネチン、チロシン、デルフィニジン、デルフィニジン配糖体、テアフラビン、テアフラビンモノガレート、テアフラビンビスガレート、トリセチニジン、Ｌ－ドーパ、ドーパミン、ナリンゲニン、ナリンジン、ノルジヒドログアヤレチック酸、ノルアドレナリン、ヒドロキノン、バニリン、パチュレチン、ハーバセチン、バニリルアルコール、バニトロープ、バニリンプロピレングリコールアセタール、バニリン酸、ビス（４－ヒドロキシフェニル）スルホン酸、ビスフェノールＡ、ピロカテコール、ビテキシン、４，４’－ビフェニルジオール、４－ｔ－ブチルカテコール、２－ｔ－ブチルヒドロキノン、プロトカテキュ酸、フロログルシノール、フェノール樹脂、プロシアニジン、プロデルフィニジン、フロレチン、フロレチン配糖体、フィゼチン、フォリン、フェルバセチン、フラクセチン、フロリジン、ペオニジン、ペオニジン配糖体、ペルオルゴニジン、ペルアグゴニジン配糖体、ペチュニジン、ペチュニジン配糖体、ヘスペレチン、ヘスペレジン、没食子酸、没食子酸エステル（没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸ドデシル、没食子酸ラウリル、没食子酸プロピル、没食子酸ブチル、没食子酸オクチル等）、マンジフェリン、マルビジン、マルビジン配糖体、ミリセチン、ミリセチン配糖体、２，２’－メチレンビス（４－メチル－６－ｔ－ブチルフェノール）、２，２’－メチレンビス（４－エチル－６－ｔ－ブチルフェノール）、２，２’－メチレンビス（４－メチル－６－ｔ－ブチルフェノール）、２，２’－メチレンビス（４－エチル－６－ｔ－ブチルフェノール）、メチルアトラレート、４－メチルカテコール、５－メチルカテコール、４－メトキシカテコール、５－メトキシカテコール、メチルカテコール－４－カルボン酸、２－メチルレゾルシノール

、５－メチルレゾルシノール、モリン、リモシトリン、リモシトリン配糖体、リモシトロール、ルテオリン、ルテオリン配糖体、ルテオリニジン、ルテオリニジン配糖体、ルチン、レゾルシン、レスベラトロール、レゾルシノール、ロイコシアニジン、ロイコデルフィニジン、ロスマリン酸等が挙げられる。

[0072] ポリフェノールは、ポリフェノールを含有する植物又はその抽出物として含まれていてもよい。本発明に関し、植物というときは、植物体の全部又は一部、例えば、葉、花、実、茎、皮及び（球）根等を指し、乾燥物、又はその粉砕物であってもよく、生の状態、又はその粉砕物であってもよい。抽出物は、植物体を、水、例えば、蒸留水やイオン交換水で、又は親水性若しくは疎水性有機溶媒で抽出した液自体又は抽出液の（凍結）乾燥物を含む。抽出方法は、溶剤抽出に限らず、超臨界抽出等でもよい。

[0073] 植物の例として、カカオ（生）豆、コーヒー（生）豆、アロエ、アニスシード、エルダー、エレウテロコック、オオバコ、オレンジフラワー、オールスパイス、オレガノ、カノコソウ、カモミル、カプシカムペッパー、カルダモン、カシア、ガーリック、キャラウエイシード、クローブ、クミンシード、コーラ、コリアンダーシード、五倍子、サフラン、サンショウ、ジュニパーベリー、シナモン、ジンジャー、スターアニス、セントジョーンズウオルト、セロリーシード、セサミ（ゴマ）、ダイオウ、タラゴン、ターメリック、チィスル、デイルシード、ナツメグ、ネットル、ハイビスカス、ハマメリス、バーチ、バジル、ビターオレンジ、フェンネル、プリムローズ、フェヌグリーク、ベルベナ、ベイローレル、ホップ、ボルドー、ホースラデイッシュ、ポピーシード、没食子、マリーゴールド、マロー、マジョラム、マスタード、ミルフォイル、ミントリーブス、メリッサ、メース、リンデン、リンドウ、ローズヒップ、ローズマリー、マンネンロウ、ひまわり種子、ブドウ果皮、リンゴ、ニンジン葉、バナナ、イチゴ、アンズ、モモ、プラム、パイナップル、ナシ、カキ、サクランボ、パパイヤ、マンゴー、アボガド、メロン、ビワ、イチジク、キウイ、プルーン、ブルーベリー、ブラックベリー、

ラスベリー、ツルコケモモ、ブドウ種子、グレープフルーツ種子、ペカンナッツ、カシューナッツ、クリ、ココナッツ、ピーナツ、クルミ、緑茶葉、紅茶葉、ウーロン茶葉、苦丁茶、マテ茶、ルイボス茶、タバコ、シソ葉、ニワタイム、セージ、ラベンダー、スペアミント、ペパーミント、サントリソウ、ヒソップ、メボウキ、マリーゴールド、タンポポ、アーチチョーク、ドイツカミツレ、キンミズヒキ、カンゾウ、アニス、ノコギリソウ、ユーカリ、ワームウッド、香油、シシウド、コロハ、シシトウガラシ、ウイキョウ、トウガラシ、コエンドロ種子、ヒメウイキョウ種子、ウイキョウ種子、ショウガ、西洋ワサビ、マヨラナ、ハナハッカ、ニホンハッカ、カラシナ、パセリ、コショウ、セイヴォリー、タラゴン、ウコン、ワサビ、イノンド種子、柑橘果実、西洋ナシ、タイム等や、ニンジン、ゴボウ、ピーマン、カブ、ジャガイモなどの野菜類全般が挙げられる。ポリフェノール含有植物は、１種のみを用いてもよく、複数種を組み合わせて用いてもよい。

[0074] ポリフェノール酸化酵素は、ポリフェノールを、キノン構造を有する化合物に酸化する作用を有する酵素、又はその作用と共に、フェノール性水酸基を付加させ、キノンに酸化させる作用を有する酵素をいう。ポリフェノール酸化酵素の例として、カテコールオキシダーゼ、ポリフェノールオキシダーゼ、チロシナーゼ、ラッカーゼ、グルコースオキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、アスコルビン酸オキシダーゼが挙げられる。

[0075] ポリフェノール酸化酵素は、ポリフェノール酸化酵素を含有する植物、菌類、又はその抽出物として含まれていてもよい。ポリフェノール酸化酵素を含有する植物の例として、リンゴ、バナナ、ナシ、西洋ナシ、イチゴ、カキ、パイナップル、ブドウ、アンズ、モモ、プラム、パパイヤ、マルメロ、アボガド、マンゴー、サクランボ、アプリコット、メロン、ビワ、イチジク、プルーン、キウイ、ブルーベリー、ブラックベリー、ラスベリー、ツルコケモモ、スグリ、ゴボウ、ナス、トマト、ヨモギ、ハスの根、レタス、キャベツ、甜菜、ホップ、パースニップ、ほうれん草、大根、カブ、カリフラワー、チコリ、タマネギ、セロリ、ニンジン、アスパラガス、西洋ワサビ、ショ

ウガ、アロエ、ピーマン、大麦、小麦、トウモロコシ、アルファルファ、モルト、ソラマメ、大豆、アズキ、インゲン、サヤインゲン、ヤエナリ、バレイショ、サツマイモ、サトウキビ、タロイモ、茶、タバコ、オリーブ、ナツメグ、キクが挙げられる。ポリフェノール酸化酵素を含有する菌類の例として、マッシュルームなどのアガリクス属のキノコ、及びポリルチーニ等のボレタス属のキノコが挙げられる。ポリフェノール酸化酵素を含有する植物、菌類は、１種のみを用いてもよく、複数種を組み合わせて用いてもよい。

[0076] オリゴ糖及び食物繊維

一態様では、有効成分は、オリゴ糖及び食物繊維から選ばれる３種以上の難消化性炭水化物であり得る。オリゴ糖及び食物繊維から選ばれる３種以上の難消化性炭水化物が、腸内菌叢多様性の向上のために有用であることが知られている（特開２０２０－１７８６８４）。オリゴ糖の例として、ラフィノース、スタキオース、ガラクトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、乳果オリゴ糖、ラクチュロース、キシロオリゴ糖、アガロオリゴ糖、マンノオリゴ糖又はフラクトオリゴ糖が挙げられる。食物繊維の例として、イヌリン、ペクチン、ペクチン加工物、グアーガム、グアーガム分解物、サイリウムシードガム、カラヤガム、トラガントガム、アラビアガム、難消化性スターチ、難消化性デキストリン、イソマルトデキストリン、ポリデキストロース、セルロース、ヘミセルロース、大豆多糖類、β－グルカン、グルコマンナン、ガラクトマンナン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、レバン、リグニン、アルギン酸及びその塩、アガロース又はキトサンが挙げられる。

[0077] 一態様では、有効成分は、Ｎ－アセチルグルコサミン、グルコサミン及びその塩から選ばれた少なくとも１種であり得る。Ｎ－アセチルグルコサミンやグルコサミンには、腸内菌叢を多様化させたり善玉菌を相対的に増加させたりする作用効果のあることが知られている（特開２０１６－１６９１７５）。

[0078] 特定細菌の占有率の維持又は増加のための成分

一態様では、組成物の有効成分（機能性関与成分ということもある。）は

、腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増加させる機能を有する成分である。特定の細菌とは、Marinifilaceae科に属する細菌、Butyricimonas属に属する細菌、Family XIII AD3011 group属に属する細菌から選択されるいずれかである。

[0079] 腸内菌叢におけるMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させる成分としては、シロキクラゲ（Tremella fuciformis）（Xu Y., et al., Front. Immunol. 2021;12:648162.）、核酸（Ding et al., Front Nutr. 2022; 9: 820799.）、酵母（Spatz et al., Front Med (Lausanne). 2023; 10: 1087715.）、イザヨイバラ（Rosa roxburghii）果実の抽出物（Wang et al., Foods. 2022 Jun; 11(12): 1747.）、Lactobacillus reuteri（Li et al., Front Pharmacol. 2023; 14: 1149185.）やBifidobacterium animalis subsp. Lactisなどのプロバイオティクス素材（Niu et al., Front Nutr. 2022; 9: 992947.）、レジスタントスターチ（Smith et al., Front Nutr. 2022; 9: 782667.）、キジツ（Aurantii Fructus immaturus）の抽出物（Chen et al., Front Nutr. 2022; 9: 1013899.）等を用いることができる。

[0080] 腸内菌叢におけるButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる成分として、サナギタケ（Cordyceps militaris）（Huang R, et al., Food Res Int. 2022; 157:111197.）やヤナギマツタケ（Agrocybe cylindracea）（Zhu Z, et al., Int J Biol Macromol. 2022; 209:1430-8.）などの菌類の多糖、GLP-1受容体作動物質（Zhang Q et al., Exp Biol Med (Maywood). 2018; 243(1):34-44. ）、Lactobacillus plantarum（Huang et al., Nutrients. 2020;12: 2315.）などの乳酸菌や、Bifidobacterium bifidum、Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus brevis, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactisなどのプロバイオティクスの混合物（Mirjam Bloemendaal et al.,Transl Psychiatry. 2021; 11: 300.）や、シンバイオティクス（Sergeev, et al., Nutrients. 2020;12: 222.）、雑穀混合物（キビ、トウモロコシ、オート麦、大豆、紫芋）（Ji et al., Food Chem. Toxicol. 2021;147:111901.）等を用いること

ができる。

[0081] 腸内菌叢におけるFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる成分として、オレガノエッセンシャルオイル（Hall et al. Animal Microbiome. 2021; 3:2)などのファイトジェニック素材、カルバクロールやチモールなどのモノテルペン誘導体を含む原料、Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus brevis, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis,などのプロバイオティクス（Mirjam Bloemendaal et al.,Transl Psychiatry. 2021; 11: 300.)、デキストリン、グアーガム分解物などのプレバイオティクス（Obermuller et al., Nutrients. 2020; 12: 2029.)等を用いることができる。

[0082] （食品組成物等）

組成物は、食品組成物又は医薬組成物とすることができる。食品及び医薬品は、特に記載した場合を除き、ヒトのためのもののみならず、ヒト以外の動物のためのものを含む。食品は、特に記載した場合を除き、一般食品、機能性食品、栄養組成物を含み、また治療食（治療の目的を果たすもの。医師が食事箋を出し、それに従い栄養士等が作成した献立に基づいて調理されたもの。）、食事療法食、成分調整食、介護食、治療支援用食品を含む。食品は、特に記載した場合を除き、固形物のみならず、液状のもの、例えば飲料、ドリンク剤、流動食、及びスープを含む。機能性食品とは、生体に所定の機能性を付与できる食品をいい、例えば、特定保健用食品（条件付きトクホ［特定保健用食品］を含む）、機能性表示食品、栄養機能食品を含む保健機能食品、特別用途食品、栄養補助食品、健康補助食品、サプリメント（例えば、錠剤、被覆錠、糖衣錠、カプセル、液剤等の各種の剤型のもの）、美容食品（例えば、ダイエット食品）等の、健康食品の全般を包含している。また、本発明において「機能性食品」とは、コーデックス（FAO/WHO合同食品規格委員会）の食品規格に基づく健康強調表示（Health claim）が適用される健康食品を包含している。

[0083]（投与経路等）

組成物は、経口的に投与してもよく、非経口的に、例えば経管的（胃瘻、腸瘻）に投与してもよいし、経鼻的に投与してもよいが、経口的に投与することが好ましい。

[0084] 組成物は、繰り返し対象に投与することができ、また長期間にわたり継続して対象に投与することができる。期間は特に限定されないが、効果が十分に認められるためには、比較的長い期間、例えば３日以上、１週間以上、２週間以上、１カ月以上、３か月以上、６カ月以上、１年以上で継続して投与するとよい。

[0085] 組成物は、日常的に投与してもよく、リスクが高いときなどに前もって投与してもよく、又は必要が生じた場合に投与してもよい。組成物は、食事として投与してもよく、食前、食後、食間に投与してもよく、組成物により改善したい疾患又は状態が生じたときに投与してもよい。

[0086]（用量、含有量）

組成物の投与量は、目的の効果が発揮される量であればよい。投与量は、対象の年齢、体重、症状等の種々の要因を考慮して、適宜設定することができる。

[0087] 組成物の１日あたりの投与量は、有効成分量として、0.1 mg以上となるようにすることができ、0.3 mg以上とすることが好ましく、0.6 mg以上とすることがより好ましく、1 mg以上とすることがさらに好ましい。一日あたりの有効成分の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、10g以下とすることができ、5g以下とすることができ、1g以下とすることができ、100 mg以下とすることができ、60 mg以下としてもよく、30 mg以下としてもよく、15 mg以下としてもよい。なお、組成物中に有効成分が複数含まれる場合は、有効成分の量とは、含まれる有効成分の合計量をいう。

[0088] 投与は、一日１回でもよく、１日複数回、例えば2～10回に分けてもよい。１回あたりの有効成分の投与量は、例えば0.01 mg以上とすることができ、0.03 mg以上とすることが好ましく、0.06 mg以上とすることがより好ましく、0

.1 mg以上とすることがさらに好ましい。一回あたりの有効成分の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、3g以下とすることができ、1g以下とすることができ、100mg以下とすることができ、33 mg以下とすることができ、20 mg以下としてもよく、10 mg以下としてもよく、5 mg以下としてもよい。

[0089] 組成物中の有効成分の含有量は、組成物の形態に応じて適宜とすることができる。例えば、組成物の固体分あたりの有効成分の含有量は、0.1 %以上とすることができ、0.3 %以上とすることが好ましく、0.6 %以上とすることがより好ましく、1 %以上とすることがさらに好ましい。固体分あたりの有効成分の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、50 %以下とすることができ、30 %以下とすることができ、20 %以下としてもよく、10 %以下としてもよく、5 %以下としてもよい。なお本発明に関し、%は、特に記載した場合を除き、質量%の意である。

[0090] 組成物が液体である場合、有効成分の含有量は、例えば0.01 %以上とすることができ、0.03 %以上とすることが好ましく、0.06 %以上とすることがより好ましく、0.1 %以上とすることがさらに好ましい。液体である場合の有効成分の含有量の上限値は、下限値がいずれの場合であっても、5 %以下とすることができ、3 %以下とすることができ、2 %以下としてもよく、1 %以下としてもよく、0.5 %以下としてもよい。

[0091] （他の成分、添加剤）

本組成物は、食品又は医薬品として許容可能な他の有効成分や栄養成分を含んでいてもよい。そのような成分の例は、脂質（例えば、乳脂肪、植物油脂、中鎖脂肪酸含有油脂）、たんぱく質（例えば、乳たんぱく質、乳たんぱく質濃縮物（ＭＰＣ）、乳清たんぱく質濃縮物（ＷＰＣ）、乳清たんぱく質単離物（ＷＰＩ）、α－ラクトアルブミン（α－Ｌａ）、β－ラクトグロブリン（β－Ｌｇ）、熱変性ホエイたんぱく質及び酵素処理ホエイたんぱく質）、アミノ酸類（例えば、リジン、アルギニン、グリシン、アラニン、グルタミン酸、ロイシン、イソロイシン、バリン）、糖質（グルコース、ショ糖、果糖、麦芽糖、トレハロース、エリスリトール、マルチトール、パラチノ

ース、キシリトール、デキストリン）、電解質（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム）等である。

[0092] 組成物は、有効成分以外のプロバイオティクス、及びプレバイオティクスを含んでいてもよい。有効成分以外のプロバイオティクス、及びプレバイオティクスは、組成物に含まれる有効成分の効果を妨げない限り、特に制限されない。

[0093] また組成物は、食品又は医薬品として許容される添加物をさらに含んでいてもよい。そのような添加物の例は、不活性担体（固体や液体担体）、賦形剤、界面活性剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、溶解補助剤、懸濁化剤、コーティング剤、着色剤、保存剤、緩衝剤、pH調整剤、乳化剤、安定剤、甘味料、酸化防止剤、香料、酸味料、天然物である。より具体的には、水、他の水性溶媒、製薬上で許容される有機溶媒、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、水溶性デキストリン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、キサンタンガム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、スクラロース、ステビア、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、クエン酸、乳酸、りんご酸、酒石酸、リン酸、酢酸、果汁、野菜汁等である。

[0094] （剤型・形態）

食品組成物は、固体、液体、混合物、懸濁液、粉末、顆粒、ペースト、ゼリー、ゲル、カプセル等の任意の形態に調製されたものであってよい。また、本発明に係る食品組成物は、乳製品、サプリメント、菓子、飲料、ドリンク剤、調味料、加工食品、惣菜、スープ等の任意の形態にすることができる。より具体的には、組成物は、流動食、半流動食、ゼリー、ゲル、粉末、調製粉乳、調製液状乳、妊産婦・授乳婦用粉乳・液状乳、発酵乳、バー、ムース、チョコレート、ビスケット、アイスクリーム、発酵乳、乳酸菌飲料、乳

性飲料、乳飲料、清涼飲料、タブレット、チーズ、パン、ビスケット、クラッカー、ピッツァクラスト、病者用食品、栄養食品、冷凍食品、加工食品等の形態とすることができ、また飲料や食品に混合して投与するための、顆粒、粉末、ペースト、濃厚液等の形態とすることができる。顆粒、粉末は、キューブ状、又はスティック状（１回分の量を分包したもの）とすることができる。本発明に関し、調製粉乳とは、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（以下「乳等省令」と略する。）」で定義されているように、生乳、牛乳、特別牛乳若しくは生水牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え粉末状にしたものをいう。本発明に関し、調製液状乳とは、乳等省令で定義されているように、生乳、牛乳、特別牛乳若しくは生水牛乳又はこれらを原料として製造した食品を加工し、又は主要原料とし、これに乳幼児に必要な栄養素を加え液状にしたものをいう。

[0095] 調製粉乳又は調製液状乳（これらをまとめて調製粉乳類ということがある。また調製粉乳類の説明において、調製粉乳を例に説明することがあるが、その説明は、調製液状乳にも当てはまる。）は、乳児用、フォローアップ用（離乳食の補完用）、低出生体重児用、小児用、成人用、妊産婦用、授乳婦用、高齢者用、アレルギーを有する者用、乳糖不耐症の者用、先天代謝異常の者用とすることができる。調製粉乳類の好ましい例は、乳児用、フォローアップ用、低出生体重児用、小児用のものである。

[0096] 医薬組成物は、経口投与に適した、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、カプセル剤等の固形製剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤等の液体製剤、ジェル剤、エアロゾル剤等の任意の剤型にすることができる。

[0097]（その他）

組成物の製造において、有効成分の配合の段階は、適宜選択することができる。有効成分の特性を著しく損なわない限り配合の段階は特に制限されない。例えば、有効成分を原材料に混合して配合することができる。あるいは、有効成分を製造の最終段階で添加し、有効成分を含む組成物を製造するこ

とができる。

[0098] 組成物には、使用目的（用途）を表示することができ、また特定の対象に対して投与を薦める旨を表示することができる。

[0099] 組成物には、組成物又は有効成分により、腸管内の菌叢の多様化ができること、腸管内の菌叢の多様化を助けること、腸管内の菌叢の多様化により改善される疾患又は状態を処置できること、そのような処置を助けること；腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖ができること、腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖を助けること、腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖により改善される疾患又は状態を処置できること、そのような処置を助けること；プロバイオティクスとして用いうること、プレバイオティクスとして用いうること、シンバイオティクスとして用いうること、又は関連の疾患を処置できる旨を表示することができ、また特定の対象に対して投与を薦める旨を表示することができる。表示は、直接的に又は間接的にすることができ、直接的な表示の例は、製品自体、パッケージ、容器、ラベル、タグ等の有体物への記載であり、間接的な表示の例は、ウェブサイト、店頭、パンフレット、展示会、メディアセミナー等のセミナー、書籍、新聞、雑誌、テレビ、ラジオ、郵送物、電子メール、音声等の、場所又は手段による、広告・宣伝活動を含む。

[0100] ［パーソナライズド提案システム等］

一態様では、被験者の気質又は性格情報に基づき、被験者のリスクを推定するリスク推定装置、及び被験者の気質又は性格情報に基づき、行動や商品の提案を行う、パーソナライズド提案システムが提供される。気質又は性格情報は、感覚処理感受性情報であってもよい。本発明、本実施形態、及び実施態様に関し、気質又は性格情報と記載されている箇所は、感覚処理感受性情報と読み替えることができる。

[0101] 図２０は、本実施の形態におけるパーソナライズド提案システムの概念図である。パーソナライズド提案システムは、パーソナライズド提案装置１、及び１又は２以上の端末装置２を備える。

[0102] パーソナライズド提案装置１の種類は、特に限定されない。パーソナライズド提案装置１は、サーバであってもよい。パーソナライズド提案装置１は、例えば、アプリケーションサービスプロバイダ（Application Service Provider, ASP）サーバ、クラウドサーバ等である。

[0103] 端末装置２は、被験者又はその管理者（ユーザーということもある。）が使用する端末である。ユーザーは、気質又は性格情報が由来する被験者である場合があり、また被験者に指導や助言を行う立場の者（管理者という。）である場合がある。１又は２以上の端末装置２は、パーソナライズド提案装置１から提案される行動又は商品の情報を閲覧する端末であってもよく、またパーソナライズド提案装置１から提案される行動又は商品の情報を送信する端末であってもよい。端末装置２は、パーソナライズド提案装置１と通信手段を介して接続されていてもよい。

[0104] 端末装置２の種類は特に限定されない。端末装置２は、例えば、いわゆるパーソナルコンピュータ、タブレット端末、スマートフォン等である。

[0105] 図２１は、本実施の形態におけるパーソナライズド提案装置１のブロック図である。

[0106] パーソナライズド提案装置１は、情報取得手段１４、及び提案情報構成手段１６を備える。

[0107] パーソナライズド提案装置１を構成する情報取得手段１４は、被験者の気質又は性格情報を取得する。

[0108] 情報取得手段１４は、被験者の気質又は性格情報に加えて、被験者の各種の情報を取得する。各種の情報は、例えば下記のいずれかである。

・被験者の、性別、及び年齢からなる群より選択されるいずれかを含む属性情報；

・被験者の、身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかを含む、身体・健康状態に関する検査結果情報；

・被験者の、飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間からなる群より選択されるいずれかを含む、生活習慣の調査結果情報；及び

・被験者の、自覚症状、ストレス、既往歴、業務歴、及び好みからなる群より選択されるいずれかを含む、その他の調査結果情報

上記の各種の情報は、CRP、及び各種の疾患又は状態、例えば動脈硬化、高血圧、糖尿病、腎臓病、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知機能の低下、心血管疾患、抑うつ、うつ病、注意欠如・多動症（ADHD）、自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害、てんかん、過敏性腸症候群（IBS）、及び炎症性腸疾患（IBD）と関係しうる。

[0109] 情報取得手段１４が取得する被験者の気質又は性格情報は、所定の質問に対する被験者の回答から算出したものであってもよい。

[0110] すなわち、パーソナライズド提案装置１は、質問提供手段１１、回答取得手段１２、及び算出手段を有してもよい。

[0111] パーソナライズド提案装置１が有してもよい質問提供手段１１は、被験者への所定の質問を提供する。提供される質問の例は、前掲［気質又は性格の分析、指標としての使用］の項で述べたものである。

[0112] パーソナライズド提案装置１が有してもよい回答取得手段１１は、質問に対する被験者からの回答を取得する。回答は、前掲［気質又は性格の分析、指標としての使用］の項で述べたように、被験者にどのぐらい当てはまるかを7段階で回答してもらったものであってもよい。

[0113] パーソナライズド提案装置１が有してもよい回答取得手段１２は、被験者の回答に基づき、被験者の気質又は性格情報を算出する。

[0114] 提案情報構成手段１６は、情報取得手段１４から取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、提案すべき行動又は商品の関係を示す行動又は商品データベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する。

あるいは、提案情報構成手段１６は、情報取得手段１４から取得した気質又は性格情報を、被験者のリスクを推定する推定手段を経て、推定したリス

ク情報に基づいて、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成してもよい。すなわち、パーソナライズド提案装置１は、ヒトの気質又は性格と、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示すデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクを推定する推定手段１５をさらに含んでもよい。

提案情報構成手段１６はまた、情報取得手段１４から気質又は性格情報以外に各種の情報を取得した場合は、取得した気質又は性格情報とそれ以外の各種の情報とを総合して、所定のデータベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を総合的に構成することができる。ここでいうデータベースは、例えば、ヒトの気質又は性格及びそれ以外の各種の情報と、提案すべき行動又は商品の関係を総合的に示す、行動又は商品データベースである。

あるいは、提案情報構成手段１６はまた、情報取得手段１４から気質又は性格情報以外に各種の情報を取得した場合は、取得した気質又は性格情報とそれ以外の各種の情報とを総合して、所定のデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクをリスク推定手段により推定し、推定したリスク情報に基づいて、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成することができる。ここでいうデータベースは、例えば、ヒトの気質又は性格及びそれ以外の各種の情報と、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示す、データベースである。

[0115] 推定手段１５によるリスク推定は、前掲［気質又は性格の分析、指標としての使用］の項で述べたように、基準値に基づき行うことができる。

[0116] 推定手段１５により推定されるリスクは、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、例えば動脈硬化、高血圧、糖尿病、腎臓病、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知機能の低下、心血管疾患、抑うつ、うつ病、注意欠如・多動症（ADHD）、自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害、てんかん、過敏性腸症候群（IBS）、及び炎症性腸疾患（IBD）からなる群より選択され

るいずれか、のリスク、及び腸管バリアの脆弱性リスクからなる群より選択されるいずれかである。

[0117] 提案情報構成手段１６が提示する情報は、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための行動、及び腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取である。あるいは腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させるための行動、及び腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させるための組成物の摂取である。本発明者らの検討によると、ヒトの気質又は性格に基づき、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び腸管バリアの脆弱性リスクが推定でき、また特定の性格である場合に、それらのリスクの低減のために、腸内菌叢の多様性を維持又は改善すること、及び腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させることが望ましいことが分かっている。

[0118] 提案情報構成手段１６が提示する腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための商品の例は、前掲［組成物］の項に記載した、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物である。提案情報構成手段１６が提示する腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させるための商品の例は、前掲［組成物］の項に記載した、腸内菌叢における特定の細菌の占有率の維持又は増殖させるための組成物である。

[0119] 一態様では、コンピュータに、下記のステップを実行させる、パーソナライズド提案プログラムが提供される：

被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得ステップ、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、提案すべき行動又は商品の関係を示す行動又は商品データベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する、提案情報構成ステップ

[0120] パーソナライズド提案プログラムは、コンピュータにさらに下記を実行させる、プログラムであってもよい：

被験者への所定の質問を提供する、質問提供ステップ、

質問に対する被験者の回答を取得する、回答取得ステップ、及び

回答に基づき、被験者の気質又は性格情報を算出する、算出ステップ。

[0121] また、一態様では、上記のコンピュータプログラムが記録されたコンピュータ読み取り可能な記録媒体が提供される。

実施例

[0122] ［実施例１］

〈方法〉

(1)HSP-J10による分析方法

試験デザイン：横断研究

対象者：20歳以上60歳未満の男女を対象に実施した腸内菌叢などの各種生体指標を測定した横断研究（試験番号MIJ20C1、試験実施期間：2019年11月～2021年3月）の被験者110名を本研究のリクルート対象とした。同意取得及び調査の回答が得られなかった20名を除いた90名が試験に参加し、糞便を採取できていない2名を除く88名を今回の解析対象者とした。

[0123] [表3]

評価項目：

調査項目	概要
背景データ	年齢、性別、BMI（試験MIJ20C1実施時）
感覚処理感受性調査	Highly Sensitive Person Scale日本語版（HSPS-J10）
血液	血清中高感度C反応性蛋白（CRP） リポ多糖（LPS）結合タンパク質（LBP） （試験MIJ20C1実施時）
便	腸内菌叢多様性（α多様性: Observed OTUs, Shannon Index, Faith's Phylogenetic Diversity）、特定の腸内菌叢の占有率測定（Marinifilaceae科, Butyricimonas属, Family XIII AD 3011 group属） （試験MIJ20C1実施時）

[0124]

[表4]

α多様性指標の説明

データ名	正式名称	説明
alpha_diversity1	Observed OTUs	観測された種の数
shannon	Shannon Index	最もよく使われている指標の1つで、サンプル全体に対する種の割合に基づいて計算される。種の数が多く、それぞれの種が均等に存在すると、指標は高くなる。また、対数をとることにより希少な種に重みがつけられている。
faith_pd	Faith's Phylogenetic Diversity	系統樹の長さを取り入れた多様性指数。

[0125] [表5]

HSPS-J19、HSPS-J10

以下の内容について、あなたはどれくらい当てはまりますか？		HSPS-J19	HSPS-J10
1.	大きな音や雑然とした光景のような強い刺激がわずらわしいですか？	低感覚閾(LST)	低感覚閾(LST)
2.	大きな音で不快になりますか？		
3.	一度にたくさんのことが起こっていると不快になりますか？		
4.	いろいろなことが自分の周りで起きていると、不快な気分が高まりますか？		
5.	明るい光や強いにおい、ごわごわした布地、近くのサイレンの音などにグッとしやすいですか？		LST
6.	忙しい日々が続くと、ベッドや暗くした部屋などプライバシーが得られ、刺激の少ない場所に逃げこみたくなりますか？		
7.	一度にたくさんのことを頼まれるとイライラしますか？		
8.	短時間にしなければならないことが多いとオロオロしますか？	易興奮性(EOE)	易興奮性(EOE)
9.	他人の気分に左右されますか？		
10.	ピクッとしやすいですか？		
11.	競争場面や見られていると、緊張や動揺のあまり、いつもの力を発揮できなくなりますか？		EOE
12.	強い刺激に圧倒されやすいですか？		
13.	痛みに敏感になることがありますか？		
14.	子供の頃、親や教師はあなたのことを「敏感だ」とか「内気だ」と見ていましたか？		
15.	生活に変化があると混乱しますか？		EOE
16.	微細で繊細な香り・味・音・芸術作品などを好みますか？	美的感受性(AES)	AES
17.	自分に対して誠実ですか？		
18.	美術や音楽に深く感動しますか？		AES
19.	豊かな内面生活を送っていますか？		

[0126] [表6]

1.	全く当てはまらない
2.	当てはまらない
3.	やや当てはまらない
4.	どちらともいえない
5.	やや当てはまる
6.	当てはまる
7.	非常によく当てはまる

[0127] 統計解析：目的変数（対数変換したCRP、LBP）に対する階層的重回帰分析を行った。

[0128] (2)血液採取

一晩の絶食後、静脈血を採取し、遠心により、血清を分離した。血清サンプルは測定まで-80℃で保存した。

[0129] (3)CRP測定

血清高感度C反応性タンパク質（CRP）は、V-PLEX Vascular Injury Panel 2 Human Kit (Meso Scale Diagnostics, MD, U.S.)で測定した。

[0130] (4)LBP測定

血清リポ多糖（LPS）結合タンパク質（LBP）は、LBP Human ELISA kit (Hycult Biotech, Uden, The Netherlands)で測定した。

[0131] (5)糞便採取、DNA抽出、シーケンス、菌叢解析

糞便は、被験者自身が採取した。糞便サンプルは、0.1 mm Zirconia beads (EZ-Extract for DNA/RNA, AMR, Tokyo, Japan)により、FastPrep-24 5G (MP Biomedicals, Irvine, CA, U.S) を用いて均質化した。

[0132] 均質化した糞便サンプルは、 一部改変した'Protocol Q' (Costea PI, et al. Nat. Biotechnol. 2017;35:1069-1076. doi: 10.1038/nbt.3960.)に従って、QIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany)を用いてDNAを抽出した。

[0133] 16S rRNA遺伝子のV3-V4領域を、下記の配列のuniversal bacterial primer setsを用いたPCRにより増幅させ、MiSeq Reagent kit v3 (600 cycle)(Illumina Inc., California, U.S.)でシーケンスを行った。

[0134] 5'-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG-3'(SEQ ID NO: 1)、

5'-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGACTACHVGGGTATCTAATCC-3'(SEQ ID NO: 2))

[0135] シーケンスデータは、QIIME2 (https://qiime2.org/)を用いて解析し、α多様性（サンプル内の菌叢多様性）指標である、Observed operational taxonomic units (OTUs), Shannon index, Faith's Phylogenetic Diversityを算出した。Observed OTUsは、OTUの総数で、リッチネス指標である。Shannon I

ndexは、最もよく用いられているα多様性指標であり、リッチネスと均等性(evenness)を反映している。Faith's phylogenetic diversity は、系統樹の枝の全ての長さの合計である (Daniel P Faith. Conservation evaluation and phylogenetic diversity. Biological conservation, 61(1):1-10, 1992).

[0136] <結果>

結果を下表に示す。

[0137] [表7]

	HSP尺度点数	LST尺度点数	EOE尺度得点
Mean	4.4	4.4	4.2
SD	1.0	1.5	1.2
Mean-SD	3.3	2.9	3.0
Mean+SD	5.4	5.9	5.4
Mean+2SD	6.4	7.3	6.5
Median	4.5	4.7	4.3
60%ile	4.7	5.0	4.6
70%ile	4.9	5.3	4.8
80%ile	5.2	5.7	5.0

[0138]

[表8]

	alpha_diversity1 (Observed OTUs)	shannon index	faith_pd
Mean	240	5.65	15.92
SD	75	0.55	4.17
Mean-SD	165	5.11	11.75
Mean+SD	314	6.20	20.09
Mean+2SD	389	6.75	24.26
Min	110	4.25	9.25
Max	446	6.58	30.73
5%ile	129	4.68	10.66
10%ile	150	4.80	11.22
20%ile	173	5.18	12.11
30%ile	185	5.40	13.13
40%ile	207	5.59	14.05
Median	238	5.72	15.55
60%ile	261	5.85	17.04
70%ile	278	6.02	17.97
80%ile	291	6.12	19.09

[0139] 分析(1)：HSP-J10によるCRP（対数変換）の予測

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-10

[0140]

[表9]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.11	0.28	-.04	.708	-0.22	0.28	-.08	.430
Age	-0.02	0.01	-.14	.136	-0.02	0.01	-.14	.120
BMI	0.24	0.04	.55	<.001	0.23	0.04	.55	<.001
HSP total					0.29	0.13	.20	.026
R^2	.31				.35			
F	13.00			*p* <.001	11.51			*p* <.001
df	3, 86				4, 85			
ΔR^2					.04			
ΔF					5.16			*p* <.001
df					1, 85			

[0141] 分析(1)の結果：性別、年齢、BMIを統計的にコントロールしてもHSP尺度得点はCRPを正に予測した（図１）。

[0142] 分析(2)：EOE（易興奮性）によるCRP（対数変換）の予測

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、EOE

[0143]

[表10]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.11	0.28	-.04	.708	-0.20	0.28	-.07	.484
Age	-0.02	0.01	-.14	.136	-0.02	0.01	-.12	.201
BMI	0.24	0.04	.55	<.001	0.24	0.04	.56	<.001
EOE					0.22	0.11	.19	.042
R^2	.31				.34			
F	13.00			*p* <.001	11.18			*p* <.001
df	3, 86				4, 85			
ΔR^2					.03			
ΔF					4.25			*p* <.001
df					1, 85			

[0144] 分析(2)の結果の要約：性別、年齢、BMIを統計的にコントロールしてもEOE尺度得点はCRPを正に予測した（図２）。

[0145] 分析(3)：LST（低感覚閾）によるCRP（対数変換）の予測

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、LST

[0146]

[表11]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.11	0.28	-.04	.708	-0.19	0.28	-.07	.481
Age	-0.02	0.01	-.14	.136	-0.02	0.01	-.15	.100
BMI	0.24	0.04	.55	<.001	0.24	0.04	.56	<.001
LST					0.22	0.09	.22	.013
R^2	.31				.36			
F	13.00			*p* <.001	11.97			*p* <.001
df	3, 86				4, 85			
ΔR^2					.05			
ΔF					6.42			*p* =.013
df					1, 85			

[0147] 分析(3)の結果の要約：性別、年齢、BMIを統計的にコントロールしてもLST尺度得点はCRPを正に予測した（図３）。

[0148] 分析(4)：AES（美的感受性）によるCRP（対数変換）の予測

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、AES

[0149]

[表12]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.11	0.28	-.04	.708	-0.09	0.29	-.03	.756
Age	-0.02	0.01	-.14	.136	-0.02	0.01	-.13	.155
BMI	0.24	0.04	.55	<.001	0.24	0.04	.56	<.001
AES					-0.04	0.10	-.03	.707
R^2	.31				.31			
F	13.00			*p* <.001	9.69			*p* <.001
df	3, 86				4, 85			
ΔR^2					.00			
ΔF					0.14			*p* =.707
df					1, 85			

[0150] 分析(4)の結果の要約：AES尺度得点とCRPの関連は示されなかった（図４）。

[0151] 分析(5)：α多様性（Observed OTUs）の調整効果

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性、HSP-J10×alpha多様性

[0152]

[表13]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.202	0.297	-.070	.498	-0.150	0.292	-.052	.609
Age	-0.021	0.013	-.144	.118	-0.025	0.013	-.175	.056
BMI	0.225	0.043	.531	.000	0.238	0.043	.563	.000
HSP total	0.287	0.129	.202	.029	0.245	0.128	.172	.060
Alpha diversity	-0.001	0.002	-.075	.446	-0.001	0.002	-.069	.476
HSP total*Alpha diversity					-0.004	0.002	-.188	.039
R^2	.36				.39			
F	9.07			*p* <.001	8.61			*p* <.001
df	5, 82				6, 81			
ΔR^2					.03			
ΔF					4.41			*p* =.039
df					1, 81			

[0153] 単純傾斜検定：α多様性（Observed OTUs）が低い（M－1SD）場合のみ、感覚処理感受性の高さがCRPの高さを予測した（図５）。

[0154] [表14]

	simple slope	standard error	t-value
Low alpha_diversity1 (-1 SD)	0.5195	0.1682	3.09
High alpha_diversity1 (+1 SD)	-0.0294	0.1971	-0.15
	p.value		
Low alpha_diversity1 (-1 SD)	0.0028 **		
High alpha_diversity1 (+1 SD)	0.8819		

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

[0155] 分析(6)：α多様性（Shannon）の調整効果

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ（1）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon

ステップ（2）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon、HSP-J10×shanno

n

[0156] [表15]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.259	0.288	-.090	.371	-0.248	0.284	-.086	.385
Age	-0.021	0.013	-.144	.124	-0.025	0.013	-.172	.065
BMI	0.231	0.043	.544	<.001	0.229	0.042	.541	<.001
HSP total	0.277	0.129	.194	.035	0.260	0.128	.183	.045
Shannon	-0.039	0.241	-.015	.871	-0.064	0.238	-.024	.789
HSP total*Shannon					-0.485	0.254	-.171	.060
R^2	.35				.38			
F	8.90			*p* <.001	8.26			*p* <.001
Df	5, 82				6, 81			
ΔR^2					.03			
ΔF					3.65			*p* =.060
Df					1, 81			

[0157] [表16]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
shannon_-1SD	6.851	7.925	**
shannon_+1SD	7.324	7.311	

**: p<0.01

[0158] 単純傾斜検定：α多様性（Shannon）が低い（M－1SD）場合のみ、感覚処理感受性の高さがCRPの高さを予測した（図６）。

[0159] 分析(7)：α多様性（Faith_pd）の調整効果

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ（1）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd

ステップ（2）→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd、HSP-J10×faith_pd

[0160] [表17]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.293	0.303	-.102	.336	-0.238	0.298	-.082	.428
Age	-0.021	0.013	-.145	.116	-0.024	0.013	-.166	.070
BMI	0.234	0.043	.552	.000	0.237	0.042	.559	.000
HSP total	0.274	0.129	.193	.036	0.226	0.128	.159	.082
Faith's PD	0.012	0.034	.033	.739	-0.003	0.034	-.010	.919
HSP total*Faith 's PD					-0.070	0.034	-.190	.040
R^2	.35				.39			
F	8.92			p <.001	8.46			p <.001
df	5, 82				6, 81			
ΔR^2					.03			
ΔF					34.33			p =.040
df					1, 81			

[0161] 単純傾斜検定：Faith' PDが低い（M－1SD）場合のみ、感覚処理感受性の高さがCRPの高さを予測した（図７）。

[0162] [表18]

	simple slope	standard error	t-value	p.value
Low faith_pd (-1 SD)	0.5179	0.1721	3.01	0.0035
High faith_pd (+1 SD)	-0.0653	0.2062	-0.32	0.7523

Low faith_pd (-1 SD) **
High faith_pd (+1 SD)

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

[0163] 分析(8)：α多様性（Observed OTUs）の調整効果

目的変数：CRP（対数変換）

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性、LST-J10×alph

a多様性

[0164] [表19]

	Log-normalized CRP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Gender	-0.164	0.294	-.057	.578	-0.140	0.288	-.048	.629
Age	-0.022	0.013	-.152	.097	-0.022	0.013	-.151	.092
BMI	0.231	0.043	.545	.000	0.244	0.043	.575	.000
LST	0.215	0.089	.216	.018	0.183	0.088	.184	.042
Alpha diversity 1	-0.001	0.002	-.072	.462	-0.001	0.002	-.063	.514
LST*Alpha diversity 1					-0.003	0.001	-.184	.041
R^2	.36				.40			
F	9.33			*p* <.001	8.81			*p* <.001
df	5, 82				6, 81			
ΔR^2					.03			
ΔF					4.30			*p* =.041
df					1, 81			

[0165] 単純傾斜検定：α多様性（Observed OTUs）が低い（M－1SD）場合のみ、LSTの高さがCRPの高さを予測した（図８）

[0166] [表20]

	simple slope	standard error	t-value
Low alpha_diversity1 (-1 SD)	0.3795	0.1179	3.22
High alpha_diversity1 (+1 SD)	-0.0134	0.1403	-0.10
	p.value		
Low alpha_diversity1 (-1 SD)	0.0019 **		
High alpha_diversity1 (+1 SD)	0.9242		

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

[0167] 分析(9)：HSP-J10によるLBPの予測

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-10

[0168] [表21]

	LBP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Age	0.021	0.037	.053	.569	0.020	0.036	.051	.580
Gender	0.093	0.785	.012	.906	-0.160	0.789	-.020	.840
BMI	0.629	0.119	.537	.000	0.627	0.117	.535	.000
HSP10					0.624	0.356	.160	.083
R^2	.298				.322			
F	12.2			*p<0.01*	10.107			*p<0.01*
df	3,86				4,85			
ΔR^2					.025			
ΔF					3.078			*.083*
df					1,85			

[0169] 分析(9)の結果：性別、年齢、BMIを統計的にコントロールしてもHSP尺度得点はLBPを正に予測した。

[0170] 分析(10)：EOE（易興奮性）によるLBPの予測

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、EOE

[0171] [表22]

	LBP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Age	0.021	0.037	.053	.569	0.026	0.036	.066	.473
Gender	0.093	0.785	.012	.906	-0.152	0.780	-.019	.846
BMI	0.629	0.119	.537	.000	0.636	0.116	.543	.000
EOE10					0.621	0.303	.185	.044
R^2	.298				.331			
F	12.2			*p<0.01*	10.504			*p<0.01*
df	3,86				4,85			
ΔR^2					.033			
ΔF					4.191			*.044*
df					1,85			

[0172] 分析(10)の結果の要約：性別、年齢、BMIを統計的にコントロールしてもEOE尺度得点はLBPを正に予測した。

[0173] 分析(11)：LST（低感覚閾）によるLBPの予測

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、LST

[0174] [表23]

	LBP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Age	0.021	0.037	.053	.569	0.018	0.036	.046	.618
Gender	0.093	0.785	.012	.906	-0.081	0.782	-.010	.918
BMI	0.629	0.119	.537	.000	0.636	0.117	.543	.000
LST10					0.427	0.246	.157	.086
R^2	.298				.322			
F	12.2			*p<0.01*	10.088			*p<0.01*
df	3,86				4,85			
ΔR^2					.024			
ΔF					3.023			.086
df					1,85			

[0175] 分析(11)の結果の要約：性別、年齢、BMIを統計的にコントロールしてもLST尺度得点はLBPを正に予測した。

[0176] 分析(12)：AES（美的感受性）によるLBPの予測

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、AES

[0177]

[表24]

	LBP							
	Step 1				Step 2			
	b	*SE*	*β*	*p*	*b*	*SE*	*β*	*p*
Age	0.021	0.037	.053	.569	0.024	0.037	.061	.513
Gender	0.093	0.785	.012	.906	0.180	0.797	.023	.822
BMI	0.629	0.119	.537	.000	0.642	0.120	.548	.000
AES10					-0.201	0.282	-.067	.478
R^2	.298				.302			
F	12.2			*p<0.01*	9.192			*p<0.01*
df	3,86				4,85			
ΔR^2					.004			
ΔF					0.508			.478
df					1,85			

[0178] 分析(12)の結果の要約：AES尺度得点とLBPの関連は示されなかった。

[0179] 分析(13)：α多様性（Observed OTUs）の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、alpha多様性、HSP-J10×alpha多様性

[0180] [表25]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
alpha_diversity1_-1SD	12.446	15.196	**
alpha_diversity1_+1SD	14.072	13.305	

[0181] 単純傾斜検定：α多様性（Observed OTUs）が低い（M－1SD）場合のみ、感覚処理感受性の高さがLBPの高さを予測した（図９）。

[0182] 分析(14)：α多様性（Shannon）の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、shannon、HSP-J10×shannon

[0183] [表26]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
shannon_-1SD	12.937	15.202	*
shannon_+1SD	13.131	13.368	

[0184] 単純傾斜検定：α多様性（Shannon）が低い（M－1SD）場合のみ、感覚処理感受性の高さがLBPの高さを予測した（図１０）。

[0185] 分析(15)：α多様性（Faith_pd）の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、faith_pd、HSP-J10×faith_pd

[0186] [表27]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
faith_pd_-1SD	12.334	14.976	**
faith_pd_+1SD	14.037	13.315	

[0187] 単純傾斜検定：α多様性（Faith’ PD）が低い（M－1SD）場合のみ、感覚処理感受性の高さがLBPの高さを予測した（図１１）。

[0188] 分析(16)：α多様性（Observed OTUs）の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、LST-J10、alpha多様性、LST-J10×alpha多様性

[0189]

[表28]

	LST10 -1SD	LST10 +1SD	
alpha_diversity1_-1SD	12.399	15.130	**
alpha_diversity1_+1SD	14.092	13.290	

[0190] 単純傾斜検定：α多様性（Observed OTUs）が低い（M－1SD）場合のみ、LSTの高さがLBPの高さを予測した（図１２）。

[0191] 分析(17)：α多様性（Observed OTUs）の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、EOE-J10、alpha多様性

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、EOE-J10、alpha多様性、EOE-J10×alpha多様性

[0192] [表29]

	EOE10 -1SD	EOE10 +1SD	
alpha_diversity1_-1SD	12.503	15.196	**
alpha_diversity1_+1SD	13.833	13.390	

[0193] 単純傾斜検定：Faith’ PDが低い（M－1SD）場合のみ、EOEの高さがLBPの高さを予測した（図１３）。

[0194] 分析(18)：Marinifilaceae科の調整効果

被験者の腸内菌叢の占有率と保有者率を下表に示す。

[0195]

[表30]

菌叢	占有率 %, Mean±SD, 範囲	保有者率 %
Marinifilaceae科 （Bacteroidetes門 Bacteroidia綱 Bacteroidales目）	0.16±0.22%, 0~1.71%	77%
Butyricimonas属 （Bacteroidetes門 Bacteroidia綱 Bacteroidales目 Marinifilaceae科）	0.06±0.09%, 0~0.38%	49%
Family XIII AD3011 group属 （Firmicutes門 Clostridia綱 Clostridiales目 Family XIII科）	0.16±0.21%, 0~0.84%	66%

[0196] 目的変数：CRP(対数変換)

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科の占有率

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科の占有率、HSP-J10×Marinifilaceae科の占有率

[0197] [表31]

変数名	Step1	Step2
切片	7.333 **	7.319 **
Age	-0.022	-0.023 +
Sex	-0.259	-0.315
BMI	0.230 **	0.228 **
HSP10	0.244 +	0.239 +
Family15_Marinifilaceae	0.101	0.212
HSP10*Family15_Marinifilaceae		-1.845 *
R^2	.342 **	.375 **

$^{**}p < .01, ^{*}p < .05, ^{+}p < .10$

[0198] [表32]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
Family15_Marinifilaceae_-1SD	6.642	7.903	**
Family15_Marinifilaceae_+1SD	7.525	7.205	

[0199] 結果を図14に示す。

[0200] 分析(19)：Marinifilaceae科の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科の占有率

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Marinifilaceae科の占有率、HSP-J10×Marinifilaceae科の占有率

[0201] [表33]

変数名	Step1	Step2
切片	13.614 **	13.580 **
Age	0.016	0.012
Sex	-0.096	-0.227
BMI	0.623 **	0.618 **
HSP10	0.476	0.463
Family15_Marinifilaceae	-0.272	-0.012
HSP10*Family15_Marinifilaceae		-4.315 +
R^2	.312 **	.335 **

** $p < .01$, * $p < .05$, + $p < .10$

[0202] [表34]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
Family15_Marinifilaceae_-1SD	12.203	14.963	*
Family15_Marinifilaceae_+1SD	14.046	13.110	

[0203] 結果を図15に示す。

[0204] 分析(20)：Butyricimonas属の調整効果

目的変数：CRP(対数変換)

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属の占有率

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属の占有率、HSP-J10×Butyricimonas属の占有率

[0205]

[表35]

変数名	Step1	Step2
切片	7.333 **	7.316 **
Age	-0.022	-0.020
Sex	-0.256	-0.307
BMI	0.229 **	0.219 **
HSP10	0.244 +	0.303 *
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas	0.089	-0.569
HSP10*Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas		-3.068 *
R^2	.342 **	.385 **

** $p < .01$, * $p < .05$, + $p < .10$

[0206] [表36]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_-1SD	6.798	7.935	**
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_+1SD	7.236	7.293	

[0207] 結果を図16に示す。

[0208] 分析(21)：Butyricimonas属の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属の占有率

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Butyricimonas属の占有率、HSP-J10×Butyricimonas属の占有率

[0209] [表37]

変数名	Step1	Step2
切片	13.614 **	13.579 **
Age	0.015	0.018
Sex	-0.064	-0.164
BMI	0.624 **	0.604 **
HSP10	0.469	0.587
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas	-0.964	-2.263
HSP10*Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas		-6.062
R^2	.312 **	.334 **

** $p < .01$, * $p < .05$, + $p < .10$

[0210]

[表38]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_-1SD	12.670	14.892	*
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_+1SD	13.332	13.422	

[0211] 結果を図17に示す。

[0212] 分析(22)：Family XIII AD3011 group属の調整効果

目的変数：CRP(対数変換)

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属の占有率

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属の占有率、HSP-J10×Family XIII AD3011 group属の占有率

[0213] [表39]

変数名	Step1	Step2
切片	7.333 **	7.369 **
Age	-0.021	-0.025 +
Sex	-0.191	-0.184
BMI	0.223 **	0.236 **
HSP10	0.262 +	0.251 +
Genus104_FamilyXIIIAD3011group	-0.606	-0.025
HSP10*Genus104_FamilyXIIIAD3011group		-0.914
R^2	.348 **	.361 **

** $p < .01$, * $p < .05$, + $p < .10$

[0214] [表40]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_-1SD	6.941	7.808	*
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_+1SD	7.303	7.425	

[0215] 結果を図18に示す。

[0216] 分析(23)：Family XIII AD3011 group属の調整効果

目的変数：LBP

予測変数：

ステップ(1)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属の占有率

ステップ(2)→性別、年齢、BMI、HSP-J10、Family XIII AD3011 group属の占有率、HSP-J10×Family XIII AD3011 group属の占有率

[0217] [表41]

変数名	Step1	Step2
切片	13.614 **	13.788 **
Age	0.018	-0.002
Sex	0.022	0.055
BMI	0.611 **	0.675 **
HSP10	0.523	0.474
Genus104_FamilyXIIIAD3011group	-1.392	1.401
HSP10*Genus104_FamilyXIIIAD3011group		-4.396 *
R^2	.316 **	.355 **

$^{**}p < .01, ^{*}p < .05, ^{+}p < .10$

[0218] [表42]

	HSP10 -1SD	HSP10 +1SD	
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_-1SD	12.137	14.859	*
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_+1SD	14.505	13.650	

[0219] 結果を図19に示す。

[0220] <考察>

以上より、他の変数（性別、年齢、BMIなど）の影響を統制した場合、SPS及びその下位尺度のLST、EOEが高い人ほど、CRP（炎症指標）、LBP（腸管バリア脆弱性指標）も高くなること、腸内菌叢の多様性（α多様性）は、SPS及びその下位尺度のLST、EOEとCRP、LBPの関係を調整し、腸内菌叢の多様性が低い場合のみ、SPS、LST、EOEが高いほどCRP、LBPが高くなり、腸内菌叢の多様性が高い場合には、SPS、LST、EOEとCRP、LBPは関連しないことが示された。

[0221] 特定の腸内細菌（Marinifilaceae科, Butyricimonas属, Family XIII AD3011 group属）の占有率は、SPSとCRP、LBPの関係を調整し、特定の腸内菌叢（Marinifilaceae科, Butyricimonas属, Family XIII AD3011 group属）の占有率が低い場合のみ、SPSが高いほどCRP、LBPが高くなり、特定の腸内菌叢（Marinifilaceae科, Butyricimonas属, Family XIII AD3011 group属）の占有率が高い場合には、SPSとCRP、LBPは関連しないことが示された。

[0222] CRPは、一般的には、感染症などで増加する急性期の炎症マーカーとして知られているが、不顕性の動脈硬化の指標や、高血圧、糖尿病、腎臓病、認知機能の低下、心血管疾患、抑うつ、IBSなどのリスク因子となることも知られている。また、LBPは、腸管バリアの脆弱性のマーカーとして用いられている。したがって、本研究の結果から、SPS又はその下位尺度のLST、EOEを評価することで、様々な疾患の原因となるCRPや腸管バリア脆弱性指標であるLBPが高くなる可能性が高い人を選抜できることを見出した。さらに、SPS又はLST、EOEが高い人において、腸内菌叢の多様性を増加させる、あるいは、多様性の高い状態を維持する介入、又は特定の腸内菌叢（Marinifilaceae科, Butyricimonas属, Family XIII AD3011 group属）の占有率を維持又は増加させる介入により、CRP及びLBPの低下、増加抑制ができる可能性が考えられた。SPSの程度は、Highly Sensitive Person Scale日本語版（HSPS-J19、HSPS-J10）などの質問紙により10又は19問の質問に回答することで簡易的に評価でき、LSTは3又は7問、EOEは5又は8問の質問で評価できるため、本発明は、侵襲的にしか評価できないCRP、LBPを予測するために非常に有用な手法である。

[0223] ［明細書で引用した非特許文献（先行技術文献の項に記載したもの以外）］

(非特許文献13) Iimura et al., 2022, J Pers Assess, 105: 87-99.

(非特許文献14) Pearson TA, et al., 2003, Circulation. 107:499-511.

(非特許文献15) Hosford-Donovan A, et al., 2016, Maturitas., 89:52－57.

(非特許文献16) Labonte ME et al., 2012, Int J Circumpolar Health., 71:1-9.

(非特許文献17) de Rekeneire N, et al., 2006, Diabetes Care., 29:1902－1908.

(非特許文献18) Panickar KS, et al., 2015, Horm Mol Biol Clin Investig., 23:59－70.

(非特許文献19) Costello-White R, et al.,.2015, Age., 37:9808.

(非特許文献20) Tegeler C et al., 2016, Neurobiol Aging., 38:112－117.

(非特許文献21) Song IU, et al., 2015, Int J Med Sci., 12:613－617.

(非特許文献22) Danesh J,et al., 2000, BMJ, 321: 199-204.

(非特許文献23) Ridker PM. et al., 2001, Circulation, 103: 1813-1818.

(非特許文献24) Ridker PM. et al., 2003, Circulation 107: 363-369.

(非特許文献25) Tracy RP, et al., 1997, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 17:1121-1127.

(非特許文献26) Cesari M,et al., 2003, Am J Cardiol., 92:522－528.

(非特許文献27) Makita S, et al., 2005, Stroke., 36:2138－2142.

(非特許文献28) Baysak, E.,et al., 2022, The World Journal of Biological Psychiatry, 23: 243-256.

(非特許文献29) Hod et al., 2011, Neurogastroenterol Motil, 23:1105-1110.

(非特許文献30) Schumann RR. et al., 2011, Biochem Soc Trans., 39:989-993.

(非特許文献31) Stehle, Jr, et al., 2012, J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 67: 1212-1218.

(非特許文献32) 高橋, 2016, 感情心理学研究, 23: 68-77.

(非特許文献33) Chamberlain, et al., Br J Psychiatry. 2019 Jan; 214(1): 11-19.

(非特許文献34) Chang et al., Brain Behav Immun. 2020 Aug;88:105-113.

(非特許文献35) Yin et al., Brain Behav Immun. 2020 Aug;88:432-441.

(非特許文献36) Zhang et al.,Neurobiol Aging, . 2022 Jan;109:259-263.

(非特許文献37) Qiu et al., Front Neurol. 2019; 10: 384.

(非特許文献38) Fond et al., Front Psychiatry. 2018; 9: 392.

(非特許文献39) Ekinci,& Ekinci, (Turkish J Clinical Psychiatry 2020; 23:414-422

(非特許文献40) Zhong et al.,Front Neurol. 2019; 10: 974.

(非特許文献41) Chen P, Zhou G, Lin J, Li L, Zeng Z, Chen M

(非特許文献42) Zhang S. et al., Front Med (Lausanne). 2020 Apr 22;7:123.

[0224] [配列表に記載した配列]

SEQ ID NO: 1 PCR Forward Primer

SEQ ID NO: 2 PCR Forward Primer

産業上の利用可能性

[0225] 本発明により、腸内細菌多様化剤を含む、パーソナライズ化した食品組成物と、食品の製造方法を提供することができる。また本発明により、非侵襲的な手段で、C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び腸管バリアの脆弱性リスクが推定でき、様々な人々の栄養の改善が実現され、健康的な生活が確保され、福祉が促進されることが期待できる。

符号の説明

[0226] １ パーソナライズド提案装置

２ 端末装置

１１ 質問提供手段

１２ 回答取得手段

１３ 算出手段

１４ 情報取得手段

１５ リスク推定手段

１６ 提案情報構成手段

請求の範囲

[請求項1] 被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者の
・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び
・腸管バリアの脆弱性リスク
のいずれかを推定する方法。

[請求項2] 気質又は性格の分析が、環境感受性の分析である、請求項１に記載の方法。

[請求項3] 気質又は性格の分析が、感覚処理感受性（Sensory Processing Sensitivity; SPS）の分析である、請求項１に記載の方法。

[請求項4] 推定が、基準値に基づき行われる、請求項１に記載の方法。

[請求項5] 基準値が、平均値、中央値、又は所定のパーセンタイルに位置する値に基づき定められた値である、請求項４に記載の方法。

[請求項6] 気質又は性格の分析が、SPSの分析であり、
基準値が、HSP（Highly Sensitive Person）尺度得点が4.4、LST（Low Sensory Threshold、低感覚閾）尺度得点が4.4、及びEOE（Ease of Excitation、易興奮性）尺度得点が4.2からなる群より選択されるいずれかである、請求項５に記載の方法。

[請求項7] CRPのレベルに関連する疾患又は状態が、動脈硬化、高血圧、糖尿病、腎臓病、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知機能の低下、心血管疾患、抑うつ、うつ病、注意欠如・多動症（ADHD）、自閉スペクトラム症、統合失調症、双極性障害、てんかん、過敏性腸症候群（IBS）、及び炎症性腸疾患（IBD）からなる群より選択されるいずれかである、請求項１に記載の方法。

[請求項8] 推定が、被験者に対して
腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が望ましいか否か、
腸内菌叢のマリニフィラ（Marinifilaceae科）に属する細菌の占有

率を維持又は増加させるための介入が望ましいか否か、

腸内菌叢のブチリシモナス（Butyricimonas属）に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入が好ましいか否か、及び

腸内菌叢のファミリー XIII AD3011 グループ（Family XIII AD3011 group）属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるための介入が望ましいか否か、

から選択されるいずれかを判定するために行われる、請求項１から７のいずれか１項に記載の方法。

[請求項9] 介入が、

腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物を摂取させること、又は腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取を提案すること

腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物を摂取させること、又は腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物の摂取を提案すること、

腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物を摂取させること、又は腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物の摂取を提案すること、及び

腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物を摂取させること、又は腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させる組成物の摂取を提案すること、

から選択されるいずれかを含む、請求項８に記載の方法。

[請求項10] 被験者の感覚処理感受性情報の、

・被験者のCRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び

・被験者の腸管バリアの脆弱性リスク

の少なくとも一方の指標としての使用。

[請求項11] 腸内菌叢の多様性が低い被験者における、気質又は性格の、CRPレベル、及びリポ多糖結合タンパク質（LBP）のレベルのいずれかの指標としての使用。

[請求項12] 腸内菌叢多様化剤を含む、CRPのレベルに関連する疾患又は状態、及び腸管バリアの脆弱性のいずれかの処置のための、組成物。

[請求項13] 被験者の気質又は性格を分析し、分析結果に基づき、被験者に対して下記のいずれかを行う、方法：

・C反応性タンパク質（CRP）のレベルに関連する疾患又は状態のリスクに関する情報の提供、

・腸管バリアの脆弱性リスクに関する情報の提供、

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善することの提案、及び

・腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入。

[請求項14] 腸内菌叢の多様性を維持又は改善すること、及び腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための介入が、腸内菌叢の多様性を維持又は改善するための組成物の摂取である、請求項１３に記載の方法。

[請求項15] 被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得手段、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示すデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクを推定するリスク推定手段

を備える、リスク推定装置。

[請求項16] 被験者の気質又は性格情報を取得する、情報取得手段、

取得した気質又は性格情報に基づき、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成するが、このとき行動又は商品は、

腸内菌叢の多様性を維持又は向上させるもの、

腸内菌叢のMarinifilaceae科に属する細菌の占有率を維持又は増加させるもの、

腸内菌叢のButyricimonas属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるもの、及び

腸内菌叢のFamily XIII AD3011 group属に属する細菌の占有率を維持又は増加させるもの、

から選択されるいずれかである、提案情報構成手段

を備える、パーソナライズド提案装置。

[請求項17] リスク推定手段を含み、

提案情報構成手段が、

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、提案すべき行動又は商品の関係を示す行動又は商品データベースに照らし合わせ、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成するか、又は

取得した気質又は性格情報を、ヒトの気質又は性格と、CRPのレベルに関連する疾患又は状態のリスク、及び被験者の腸管バリアの脆弱性リスクの少なくとも一方と、の関係を示すデータベースに照らし合わせ、被験者のリスクをリスク推定手段により推定し、推定したリスク情報に基づいて、被験者に提案するための行動又は商品情報を構成する、請求項１６に記載の装置。

[請求項18] 下記をさらに含む、請求項１６に記載の装置：

被験者への所定の質問を提供する、質問提供手段、

質問に対する被験者からの回答を取得する、回答取得手段、及び

回答に基づき、被験者の気質又は性格情報を算出する、算出手段。

[請求項19] 情報取得手段が、下記からなる群より選択されるいずれかの情報をさらに取得する、請求項１６に記載の装置：

・被験者の、性別、及び年齢からなる群より選択されるいずれかを含む属性情報；

・被験者の、身長、体重、ボディマス指数（Body Mass Index, BMI）、肥満度、体脂肪、腹囲、血圧、脂質、肝・膵臓機能、代謝系、血液、尿、腎機能、及び大腸等からなる群より選択されるいずれかを含む

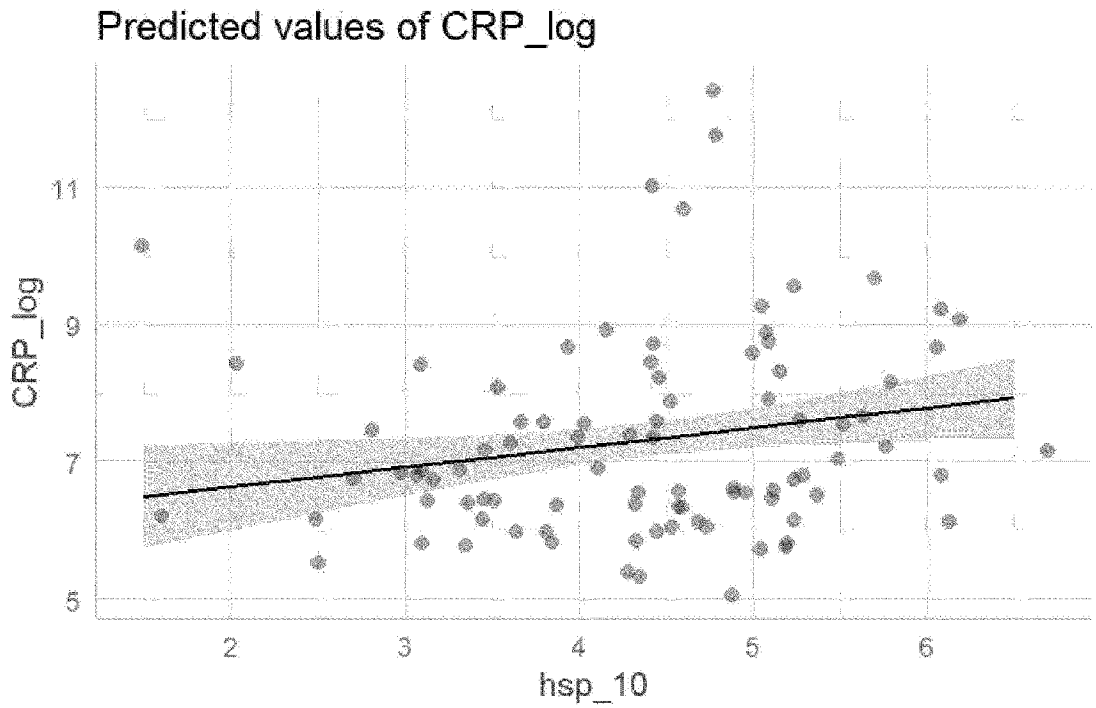
、身体・健康状態に関する検査結果情報；

・被験者の、飲酒習慣、喫煙習慣、喫煙歴、運動習慣、及び睡眠時間からなる群より選択されるいずれかを含む、生活習慣の調査結果情報；及び

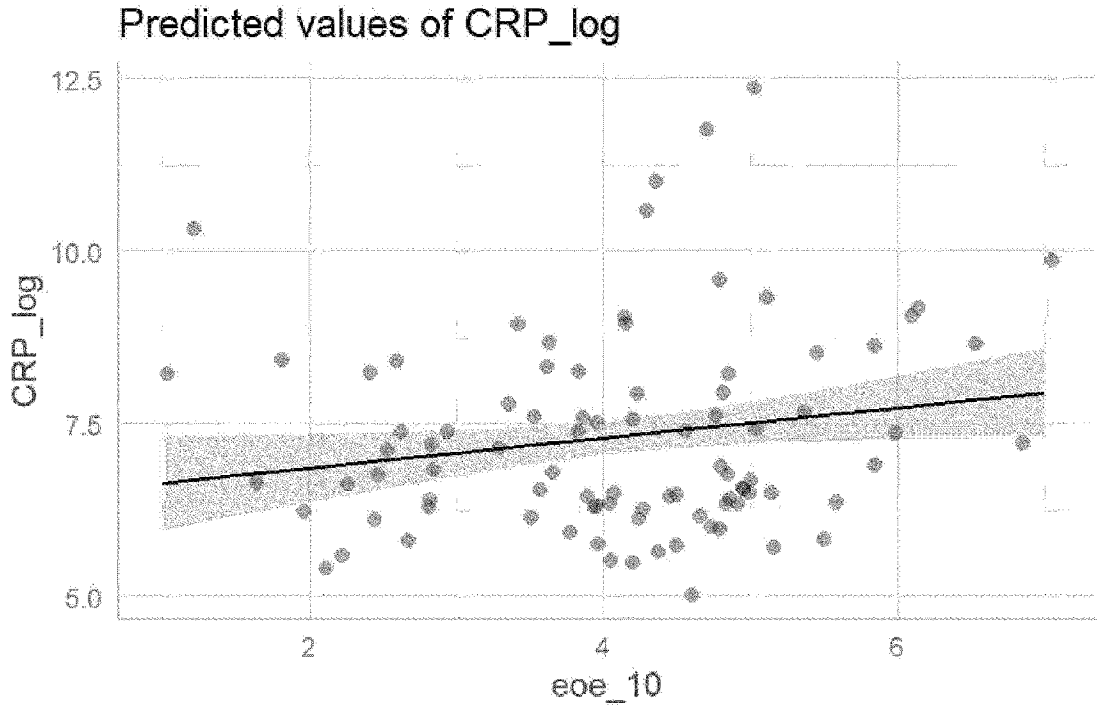
・被験者の、自覚症状、ストレス、既往歴、業務歴、及び好みからなる群より選択されるいずれかを含む、その他の調査結果情報。

[請求項20] 構成された提案情報が、通信手段を介して接続された端末に表示されるものである、請求項１５から１９のいずれか１項に記載の装置。

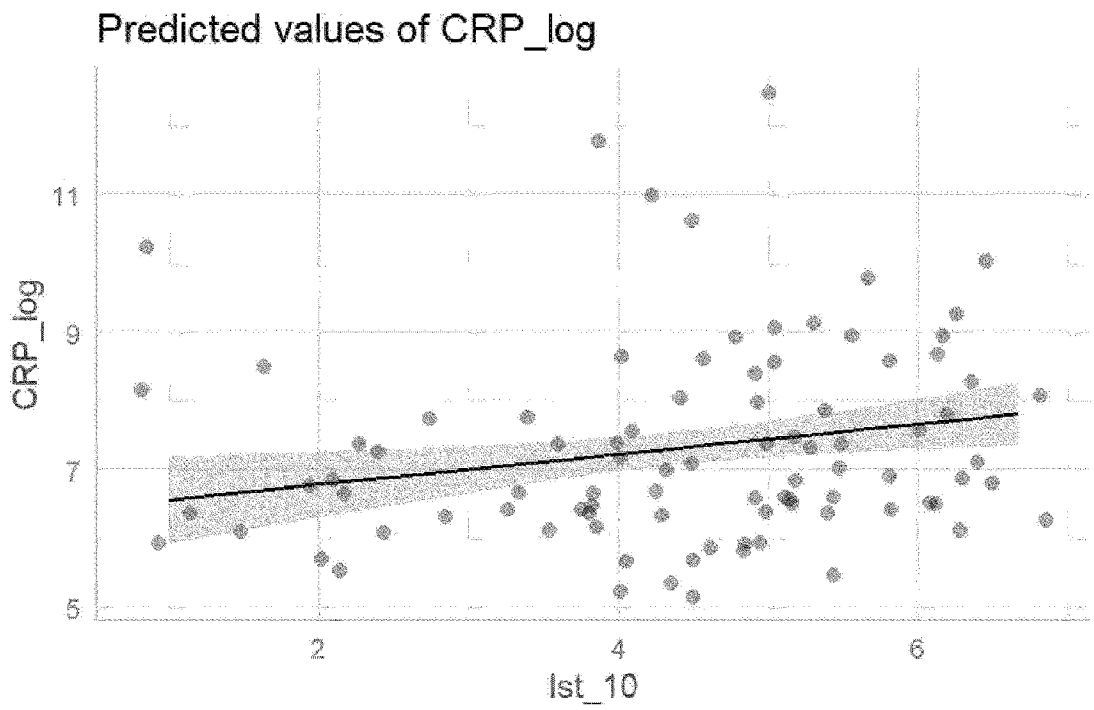
[図1]


Predicted values of CRP_log
CRP_log
11
9
7
5
2
3
4
5
6
hsp_10

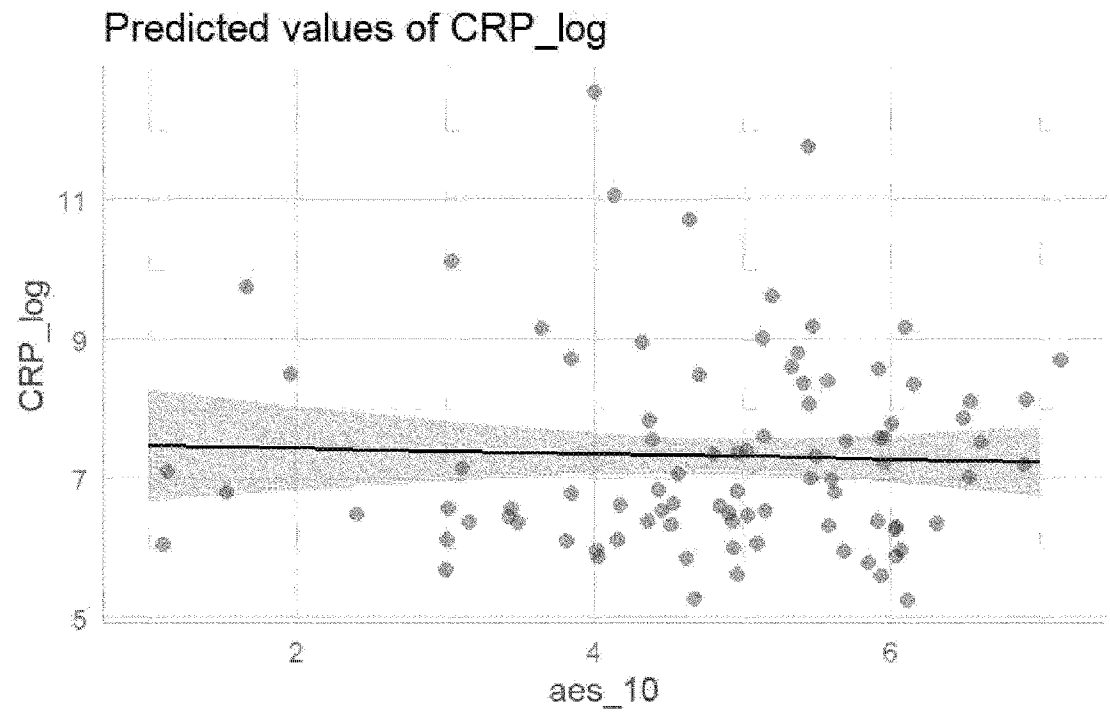
[図2]


Predicted values of CRP_log
CRP_log
12.5
10.0
7.5
5.0
2
4
6
eoe_10

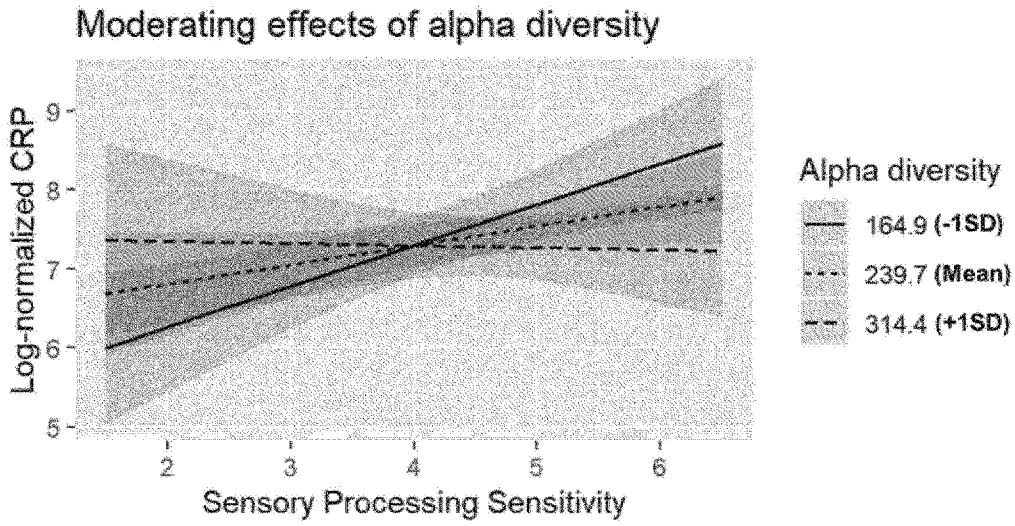
[図3]


Predicted values of CRP_log
CRP_log
11
9
7
5
2
4
6
lst_10

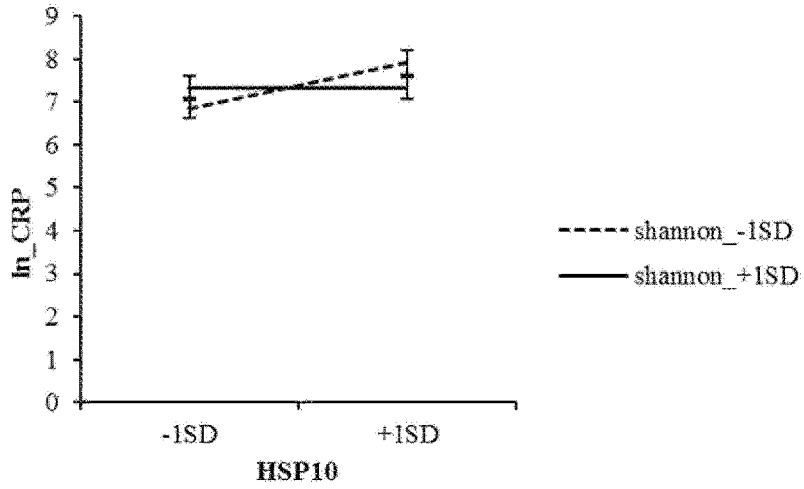
[図4]


Predicted values of CRP_log
CRP_log
11
9
7
5
2
4
6
aes_10

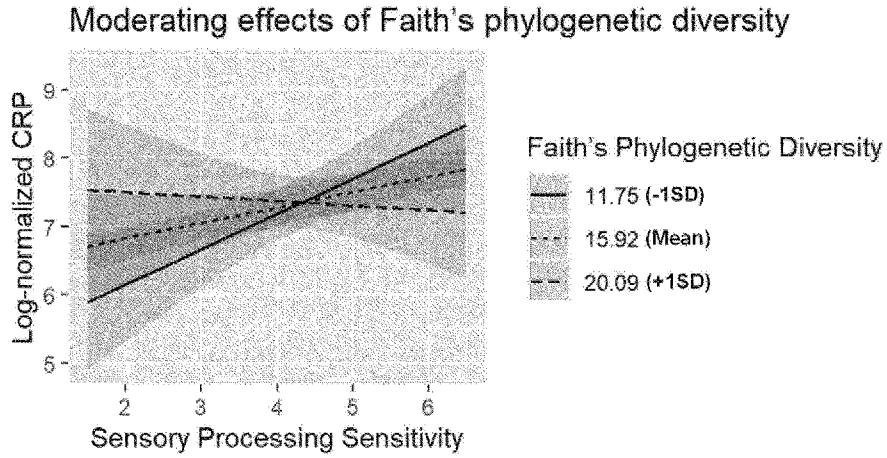
[図5]


Moderating effects of alpha diversity
Log-normalized CRP
9
8
7
6
5
2
3
4
5
6
Sensory Processing Sensitivity
Alpha diversity
164.9 (-1SD)
239.7 (Mean)
314.4 (+1SD)

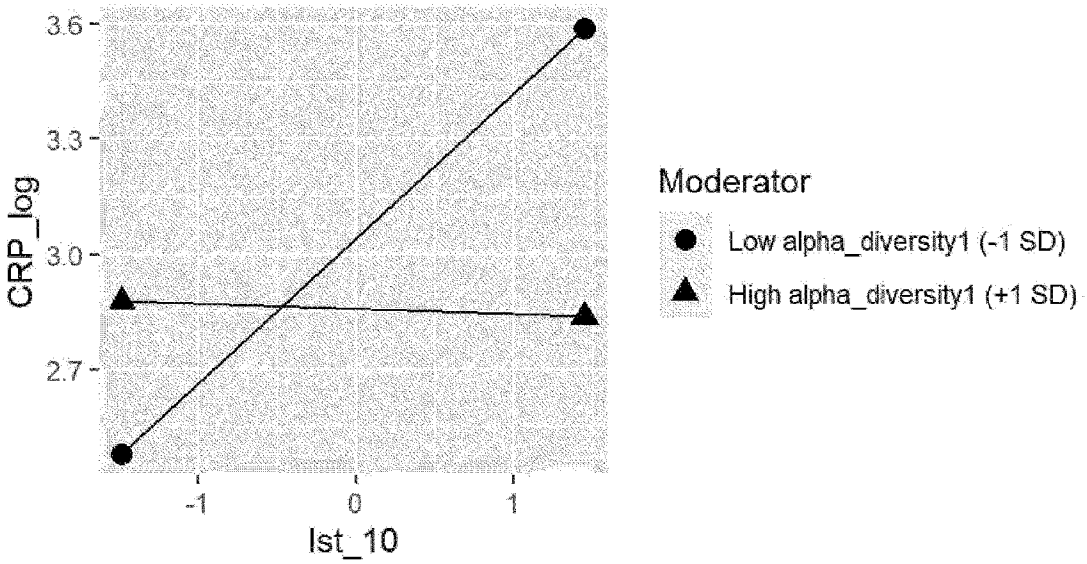
[図6]


ln_CRP
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1SD
+1SD
HSP10
shannon_-1SD
shannon_+1SD

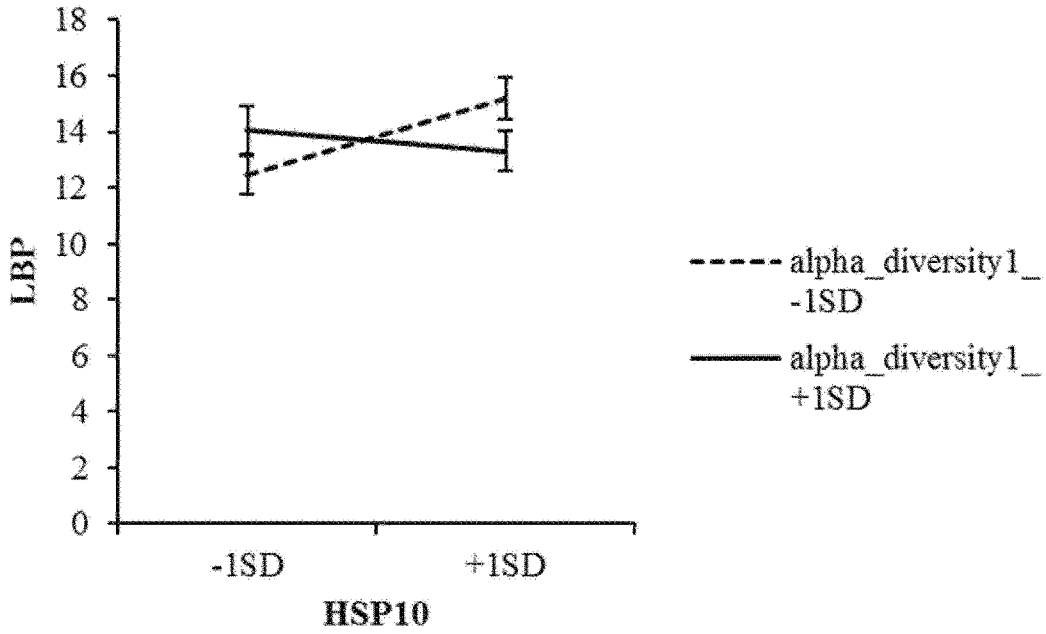
[図7]


Moderating effects of Faith's phylogenetic diversity
Log-normalized CRP
9
8
7
6
5
2
3
4
5
6
Sensory Processing Sensitivity
Faith's Phylogenetic Diversity
11.75 (-1SD)
15.92 (Mean)
20.09 (+1SD)

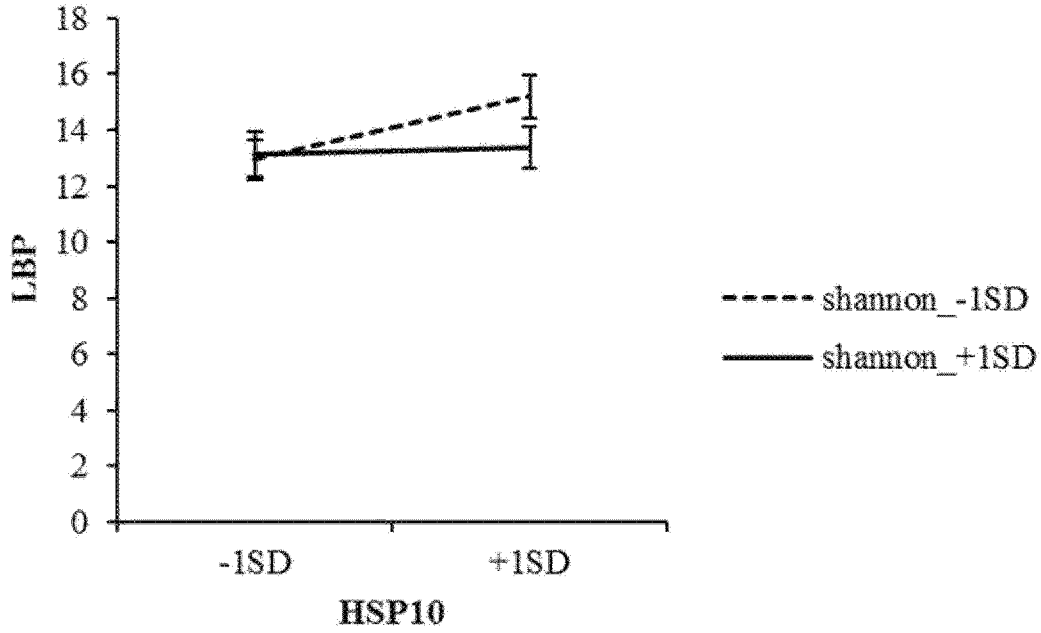
[図8]


3.6
3.3
3.0
2.7
CRP_log
-1
0
1
lst_10
Moderator
Low alpha_diversity1 (-1 SD)
High alpha_diversity1 (+1 SD)

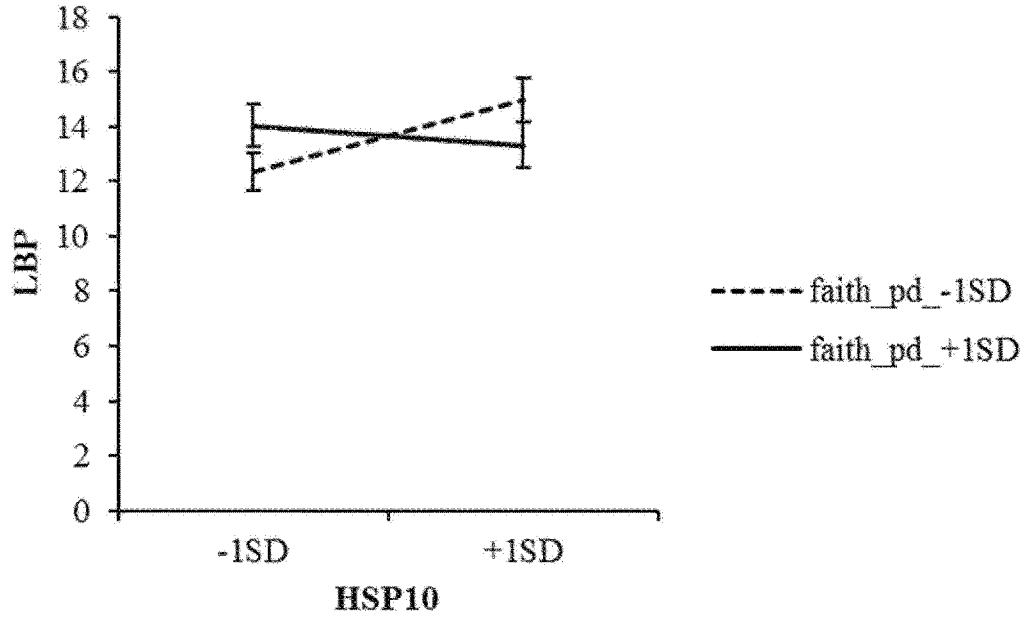
[図9]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
HSP10
alpha_diversity1_ -1SD
alpha_diversity1_ +1SD

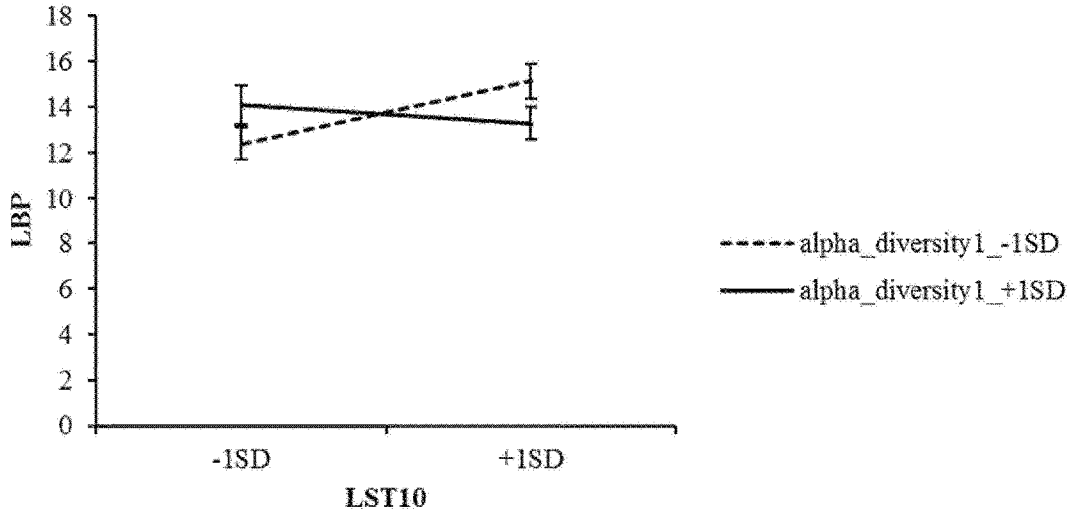
[図10]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
HSP10
shannon_-1SD
shannon_+1SD

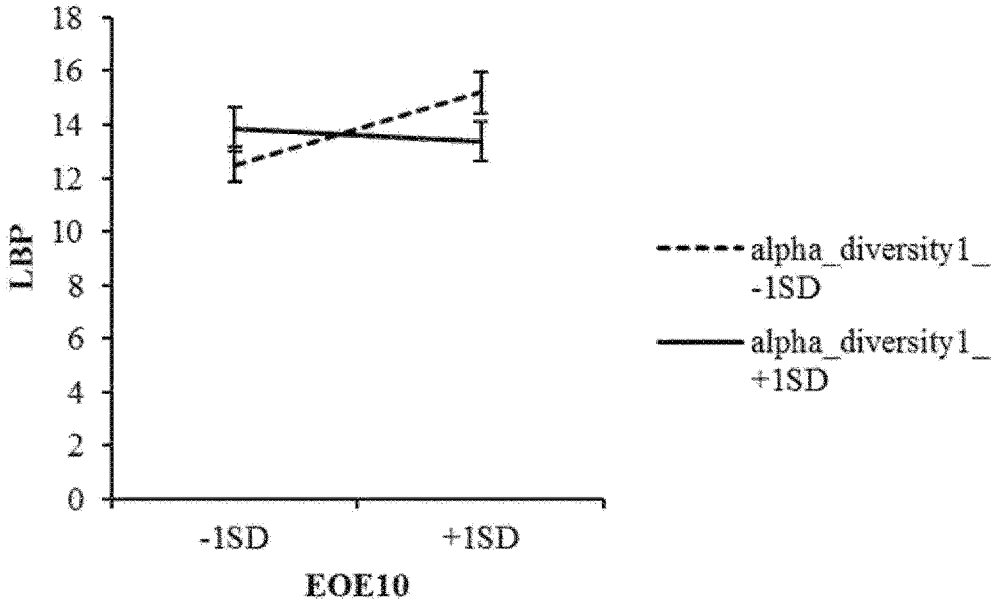
[図11]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
HSP10
faith_pd_-1SD
faith_pd_+1SD

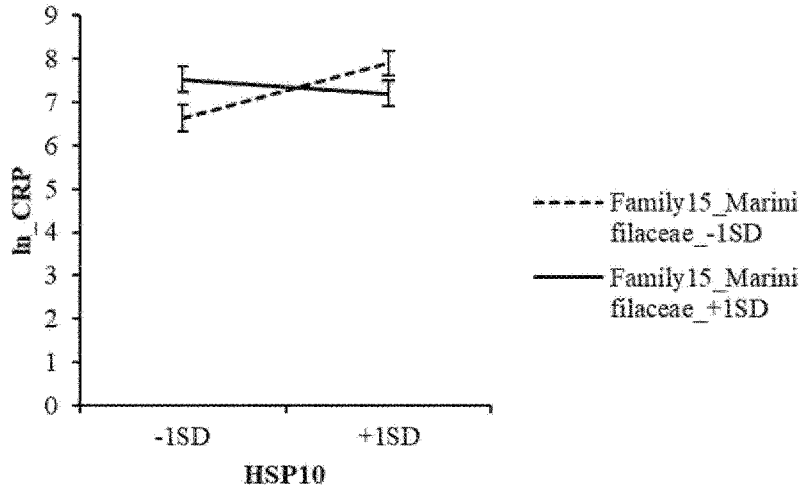
[図12]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
LST10
alpha_diversity1_-1SD
alpha_diversity1_+1SD

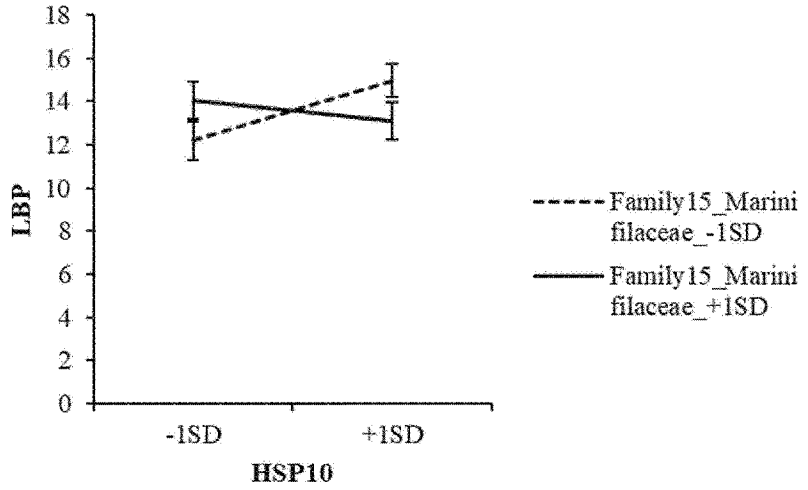
[図13]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
EOE10
alpha_diversity1_
-1SD
alpha_diversity1_
+1SD

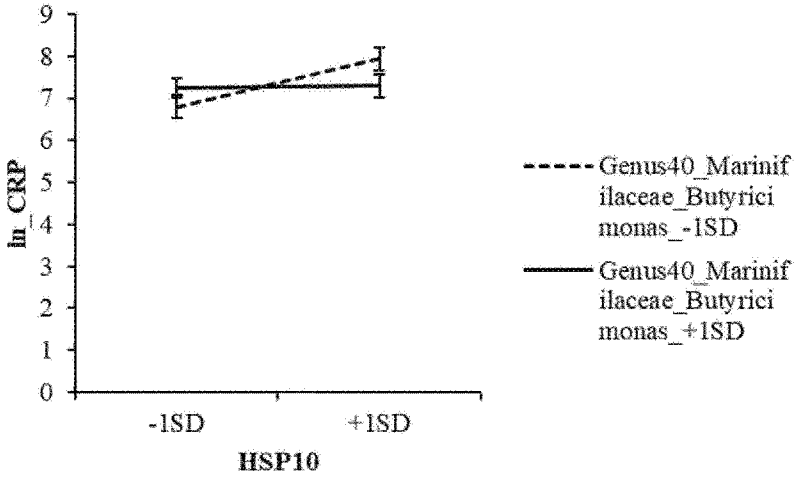
[図14]


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ln_CRP
-1SD
+1SD
HSP10
Family15_Marini
filaceae_-1SD
Family15_Marini
filaceae_+1SD

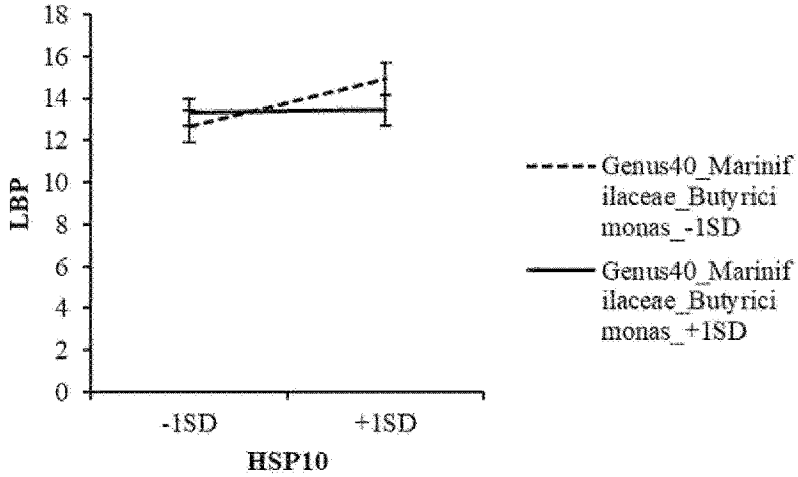
[図15]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
HSP10
Family15_Marinifilaceae_-1SD
Family15_Marinifilaceae_+1SD

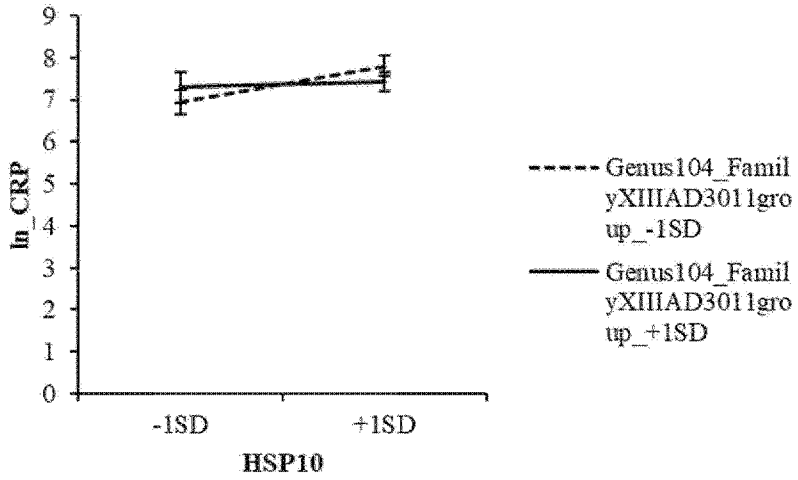
[図16]


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ln_CRP
-1SD
+1SD
HSP10
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_-1SD
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_+1SD

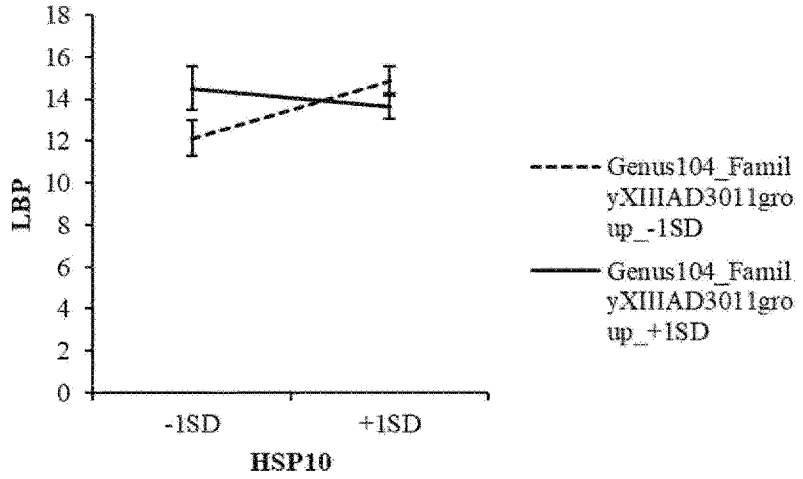
[図17]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
HSP10
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_-1SD
Genus40_Marinifilaceae_Butyricimonas_+1SD

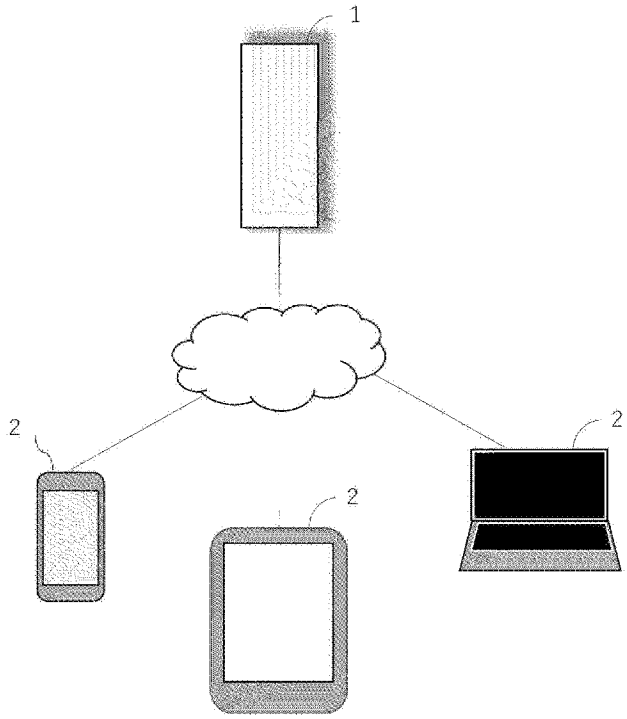
[図18]


9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ln_CRP
-1SD
+1SD
HSP10
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_-1SD
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_+1SD

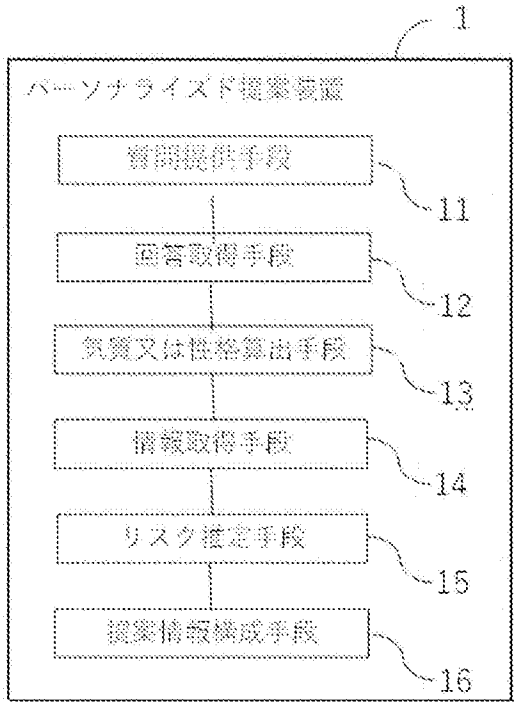
[図19]


18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
LBP
-1SD
+1SD
HSP10
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_-1SD
Genus104_FamilyXIIIAD3011group_+1SD

[図20]


1
2
2
2

[図21]


1
パーソナライズド提案装置
質問提供手段
11
回答取得手段
12
気質又は性格算出手段
13
情報取得手段
14
リスク推定手段
15
提案情報構成手段
16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/009907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G16H 50/30(2018.01)i; ***A61K 45/00***(2006.01)i; ***A61P 1/00***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i; ***G16H 10/00***(2018.01)i
FI: G16H50/30; A61K45/00; A61P43/00 105; A61P1/00; G16H10/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G16H50/30; A61K45/00; A61P1/00; A61P43/00; G16H10/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2023/275975 A1 (NEC CORPORATION) 05 January 2023 (2023-01-05) paragraphs [0016]-[0072]	1-7, 10, 13, 15
Y		8, 9, 11, 12, 14, 16-20
Y	JOHNSON, V.-A. Katerina. Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits. Human Microbiome Journal 15 (2020) 100069 [online]. 21 December 2019, [retrieved on 28 March 2024], internet <URL: https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100069> in particular, 2. Materials and methods	8, 9, 11, 12, 14, 16-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 April 2024	**07 May 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/009907

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☑ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/009907

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2023/275975 A1	05 January 2023	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/009907

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G16H 50/30(2018.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; G16H 10/00(2018.01)i
FI: G16H50/30; A61K45/00; A61P43/00 105; A61P1/00; G16H10/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

G16H50/30; A61K45/00; A61P1/00; A61P43/00; G16H10/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2023/275975 A1 (日本電気株式会社) 05.01.2023 (2023-01-05) [0016]-[0072]	1-7,10,13,15
Y		8,9,11,12,14,16-20
Y	JOHNSON, V.-A. Katerina, Gut microbiome composition and diversity are related to human personality traits, Human Microbiome Journal 15 (2020) 100069 [online], 2019.12.21, [検索日 2024.03.28], インターネット <URL:https://doi.org/10.1016/j.humic.2019.100069> 特に、2. Materials and methods	8,9,11,12,14,16-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
18.04.2024	07.05.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
鹿野　博嗣 5N 4063
電話番号 03-3581-1101 内線 3519

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/009907

第Ⅰ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表

b. ☐ 国際出願日後に、国際調査のために提出された配列表（ＰＣＴ規則13の3.1(a)）

☐ 配列表が出願時の国際出願の開示の範囲を超えるものではない旨の陳述書が添付されていた。

2. ☑ この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、この国際調査報告は、WIPO標準ST.26に準拠する配列表なしで有意義な国際調査をすることができる限度において作成された。

3. 補足意見:

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/009907

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2023/275975 A1	05.01.2023	（ファミリーなし）	