

## 66. 加齢性疾患における腸内細菌の関与

東京農工大学大学院農学研究院 テニュアトラック准教授 宮本 潤基

### 概要

近年の腸内細菌研究の発展に伴い、腸内細菌の構成や機能の変化が宿主の生体恒常性維持と密接に関与することが科学的根拠に基づいて明らかにされている。その中で、我々は腸内細菌と宿主を繋ぐ実質的な分子実体として「食由来腸内細菌代謝物」に着目し、これまでに肥満を始めとした代謝性疾患における食由来腸内細菌代謝物の生理的意義や作用機序を分子レベルで明らかにしてきた。本研究では、食由来腸内細菌代謝物の老齢期における役割を明らかにすることを目的として、若齢（7週齢）と老齢（2年齢）を用いて検討を実施した。その結果、老齢期特異的に蓄積した腸内細菌代謝物が宿主における加齢の表現型の亢進に寄与することを明らかにした。本研究成果は、老齢期特異的な腸内細菌代謝物を標的とした新たな抗加齢医療や抗加齢食品の開発の貢献に寄与することが期待される。

### 背景および目的

超高齢社会を迎えた我が国において、健康寿命（健康上の問題で日常生活が制限されない期間）の延伸は近々の主要な課題の一つである。一方、近年の腸内細菌研究の発展に伴い、宿主の生体恒常性と密接に関与することが科学的根拠に基づいて明らかにされつつあり、世界中で腸内細菌研究が爆発的に進行している。特に、我々は腸内細菌と宿主を繋ぐ実質的な分子実体として「食由来腸内細菌代謝物」に着目し、これまでに肥満を始めとした代謝性疾患における食由来腸内細菌代謝物の生理的意義や作用機序を分子レベルで明らかにしてきた。このような腸内細菌は様々な外的因子などによってその構成や機能が制御を受けることは良く知られているが、加齢もまた、腸内細菌の構成を変化させる因子の一つとして以前から注目を集めているが、加齢における腸内細菌の役割については未だ詳細に明らかにされていない。そこで、本研究では、老齢期における食由来腸内細菌代謝物の老齢期における役割を明らかにすることを目的とした。

### 方法

#### 1. 老齢期における特異的な腸内細菌代謝物の探索

若齢（7週齢）と老齢（2年齢）マウスを用いて、盲腸における腸内細菌代謝物をLC/MSによって分析する。この時、高脂肪食負荷群を設けることで、加齢症状に加え、栄養環境による影響も評価する。加えて、16S rRNAによる腸内細菌の評価を行う。

#### 2. 老齢マウスにおける表現型の解析

方法1と同様の条件から、若齢マウスと比較した老齢マウスにおける表現型を解析する。特に、栄養吸収を担う小腸組織を中心に解析し、mRNAやタンパク質レベルでの変化に加え、病理解析などを評価する。また、代謝関連の血液生化学パラメータなどを測定する。

### 3. 腸内細菌代謝物の作用

方法 1. で同定した老齢マウスに特徴的な腸内細菌代謝物を精製し、若齢マウスへの負荷試験を検討した。若齢マウスへの負荷終了後、方法 2. と同様に、栄養吸収を担う小腸組織を中心に解析し、mRNA やタンパク質レベルでの変化に加え、病理解析などを評価する。また、代謝関連の血液生化学パラメータなどを測定する。

## 結果および考察

### 1. 老齢期における特異的な腸内細菌代謝物の探索

若齢と老齢マウスの盲腸における腸内細菌代謝物を測定した結果、両群に大きな差は観察されなかった。一方、16S rRNA 解析では、腸内細菌の構成変化を示す  $\alpha$  多様性は劇的に変化を示すことを明らかにした。この時、若齢と老齢マウスに高脂肪食負荷を実施した群においては、特定の腸内細菌代謝物が老齢マウスの高脂肪食負荷によって顕著に蓄積、あるいは有意に増加していることを見出した。この時、16S rRNA 解析では、若齢マウスへの高脂肪食負荷によっても腸内細菌の構成は大きく変化するが、老齢マウスの高脂肪食負荷はさらに、その構成が劇的に変化することを明らかにした。

### 2. 老齢マウスにおける表現型の解析

各種マウスにおける小腸組織の病理解析を実施した。その結果、若齢と老齢マウスを比較して、老齢マウスで絨毛長の短縮が観察され、この変化は、老齢マウスの高脂肪食負荷でさらに顕著に観察された。この時、炎症性サイトカインの増加やアポトーシス経路の経路が観察されており、老齢マウスにおける過剰な栄養摂取が生体内の代謝・免疫系のアンバランスを惹起している可能性が示唆された。

### 3. 腸内細菌代謝物の作用

次に、老齢マウスの高脂肪食負荷で観察された表現型を若齢マウスで表現するために、老齢期における特異的な腸内細菌代謝物の若齢マウスへの負荷試験を実施した。若齢マウスでは、標的とする腸内細菌代謝物が減少していることから、外部から投与することで、生体内に腸内細菌代謝物が蓄積した状態、すなわち腸管内は老齢期の腸内環境を模倣したモデルを作出した。若齢マウスにおける腸内細菌代謝物の負荷によって、結果 2. で観察された表現型が再現された。すなわち、腸管内における腸内細菌代謝物の蓄積が、腸管の機能を制限する結果、生体内の代謝・免疫系のアンバランスを惹起している可能性が示された。

今後、老齢期における特異的な腸内細菌代謝物の産生菌や代謝経路の同定を理解することで、腸内細菌の変化が宿主の加齢症状の増悪に寄与する可能性が示唆される。すなわち、老齢期における腸内細菌の制御が宿主の加齢症状を軽減する可能性も示唆され、健康寿命の延伸を目指した新たな抗加齢医学の発展に貢献することが期待される。

(完)