



加齢に伴う宿主と腸内細菌叢の相互作用の破綻メカニズムの解明

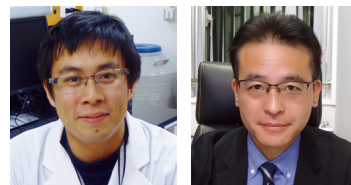
微生物病研究所 遺伝子生物学分野

准教授 河本 新平

https://researchmap.jp/kawamoto_shimpei

教授 原 英二

<https://researchmap.jp/read0108962>



研究の概要

我々は、加齢に伴う腸内細菌叢の乱れの一因が、腸内細菌叢により誘導される回腸の胚中心B細胞の細胞老化にあることを証明した(図1)。腸内細菌叢の長期的な刺激が回腸の胚中心B細胞の細胞老化誘導の原因となりIgAの産生及び多様性の低下を引き起こすことで、加齢に伴う腸内細菌叢のバランスの乱れにつながることを明らかにした。さらに、グラム陰性細菌の構成成分であるリポ多糖(LPS)がB細胞の過増殖を引き起こすことでB細胞の細胞老化誘導の原因となっていることを見出した。以上より、B細胞の細胞老化を介して腸内細菌叢と宿主の間に悪循環が形成されることで腸管の老化がすすむことが明らかとなった(図2)。

研究の背景と結果

老化は生体機能の低下や加齢性疾患の発症を伴うため、先進国においては不健康な高齢者が増加し医療費の増大など社会システムの持続的な発展を脅かす大きな問題となりつつある。近年、加齢に伴う2つの変化、すなわち細胞老化を起こした細胞(老化細胞)の蓄積と腸内細菌叢の乱れが老化の進行に中心的な役割を果たしていると考えられている。正常な細胞は、ゲノム損傷を伴う様々なストレスに反応して不可逆的に細胞分裂を停止させる「細胞老化」をストレス応答の一つとして起こすことが知られている。細胞老化は癌抑制機構として働く一方で、様々な炎症因子を分泌することで慢性炎症を惹起し、癌などの加齢性疾患の発症を促進する負の側面も合わせ持つ。実際に、加齢に伴い組織内に蓄積した老化細胞が老化に伴う機能低下や加齢性疾患の発症に関与している可能性が高いと指摘されている。一方で、腸内細菌叢は宿主の健康維持に重要な役割を果たしているが、加齢と共にバランスの乱れが生じると様々な疾患の発症につながる事が知られている。しかし、加齢に伴う老化細胞の蓄積と腸内細菌叢の乱れに関連性があるのか明らかとなっていなかった。

そこで、老化細胞をルシフェラーゼの発光により可視化できるマウスを通常もしくは無菌環境下で経過観察した。その結果、腸内細菌叢依存的に小腸の回腸部に老化細胞が蓄積され、特に回腸の胚中心B細胞に細胞老化が誘導されていることを突き止めた(図1)。また、同個体を用いて経時的な腸内細菌叢及びIgA産生の変化を検討し、加齢に伴いIgAの量及び質の低下及び腸内細菌叢の乱れが生じることを見出した。さらに、正常マウスと細胞老化を誘導できないマウスの比較解析から、加齢に伴うIgAと腸内細菌叢の変化がB細胞に誘導される細胞老化に起因することを明らかにした。従って、腸内細菌叢による胚中心B細胞の細胞老化誘導が加齢に伴う腸内細菌叢の乱れの一因となることを証明した。

研究の意義と将来展望

以前より、加齢に伴い生じる腸内細菌叢の乱れと老化の進行との関連が指摘されていたが、腸内細菌叢が乱れる原因は不明なままであった。本研究により、腸内細菌叢による長期的な刺激が宿主にとってストレスとなり腸管の老化を促進する原因となることとはじめて明らかとなった(図2)。さらに、腸内細菌叢の乱れを促進している腸内細菌が存在

する可能性が示唆された。今後、同様の機構がヒトにおいても存在するのか確認すると同時に、B細胞の細胞老化誘導能を有する細菌を同定し、その人為的な制御方法を確立することで、加齢に伴う腸内細菌叢の乱れを防ぐ予防法の開発につなげていきたい。

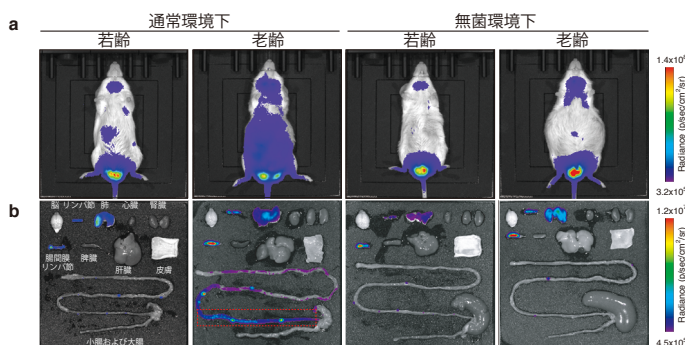


図1 腸内細菌依存的に加齢に伴って蓄積する老化細胞
(a) 通常環境下もしくは無菌環境下において飼育した老化細胞を可視化できるマウスの若齢時もしくは老齢時におけるイメージング画像。通常環境下で加齢させたマウスの腹部において老化細胞の蓄積が観察された。
(b) それぞれのマウスから取り出した臓器のイメージング画像。特に腸管の回腸において顕著な老化細胞の蓄積が観察された(赤囲み)

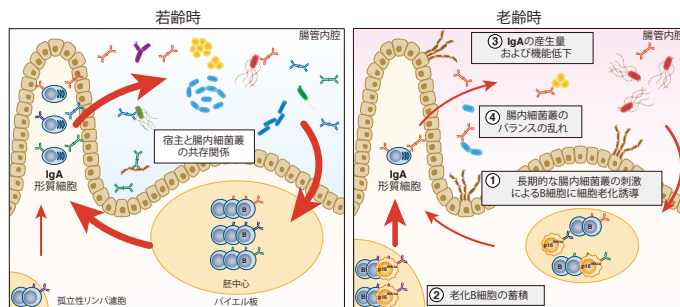


図2 加齢に伴って変化する腸内細菌叢とB細胞の相互作用
左: 若齢時では腸内細菌叢の刺激により産生されたIgAが腸内細菌叢を制御し腸内細菌叢と宿主の間に正の相互作用が形成されている。
右: 老齢時では、長期的な腸内細菌叢の刺激によってB細胞に細胞老化が誘導され、腸管内に蓄積することでIgAの産生量および機能低下へとつながり、腸内細菌叢のバランスの乱れの原因となる。

特許

論文

Kawamoto, Shimpei; Uemura, Ken; Hori, Nozomi et al. Bacterial induction of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota. Nature Cell Biology. 2023, 25(6), 865-876. doi: 10.1038/s41556-023-01145-5

参考URL

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2023/194>

キーワード

老化、腸内細菌、細胞老化、B細胞、IgA