

世界初！免疫老化による腸内細菌叢の遷移メカニズムを解明

～ α ディフェンシンをターゲットとした健康維持・疾病予防法開発に期待～

ポイント

- ・人の加齢に伴う腸の α ディフェンシンと腸内細菌叢の移り変わり（遷移）の関係を解明。
- ・高齢者は中高年者に比べて腸の α ディフェンシンが低いという免疫老化メカニズムをはじめて解明。
- ・各年代の個人が適切な腸内細菌を保つ新しい健康維持法や疾患予防・治療法の進展に期待。

概要

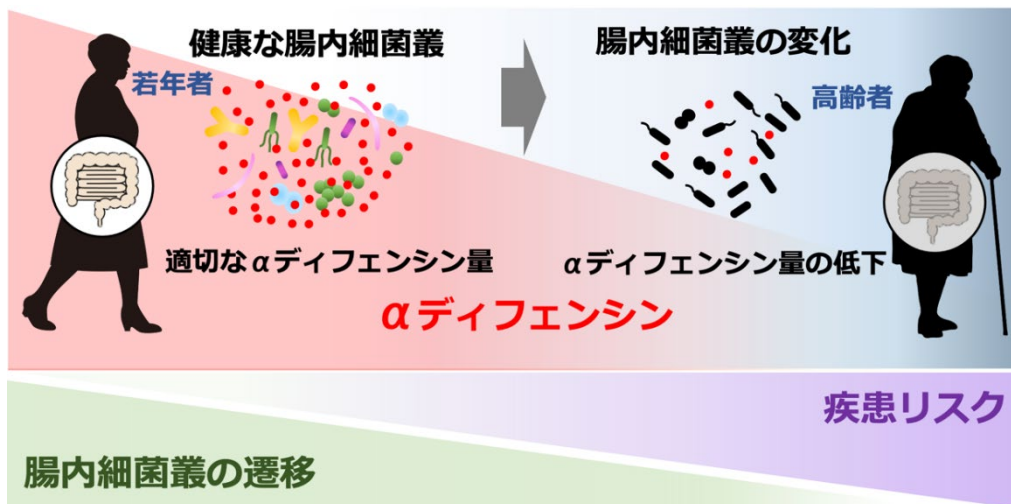
北海道大学大学院先端生命科学研究院の中村公則准教授、綾部時芳教授は、同大大学院医学研究院の玉腰暁子教授との共同研究で、小腸のパネト細胞*¹から分泌される自然免疫の作用因子である抗菌ペプチド α ディフェンシン*²が高齢者では若年者に比べて低いことを示し、そのことが高齢者における腸内細菌叢*³の変化（遷移）に関与していることをはじめて明らかにしました。

本研究グループのメンバーである、先端生命科学研究院の清水由宇研究員らによる北海道に居住する健康な成人を対象にした本研究は、加齢に伴う α ディフェンシンと腸内細菌が形成する腸内環境に焦点を当てることで、人の「免疫老化*⁴」の全く新しいメカニズムを明らかにした画期的成果です。

これまで新生児期から老年期にかけて、腸内細菌叢の組成が変化していくことはよく知られていましたが、そのメカニズムの詳細は未だ不明でした。この研究は、年齢が高い人ほど小腸パネト細胞が分泌する α ディフェンシン量が低いという免疫老化をまず明らかにしました。さらに、 α ディフェンシン低下が、中高年者に比した高齢者の腸内細菌叢の組成変化に関与することを示しました。

この結果は、これまで不明だった加齢に伴う腸内細菌叢の遷移のメカニズムとして α ディフェンシンの重要性を明らかにしたものです。今後、腸内細菌叢の異常が関与する様々な疾患の予防や新規治療の開発を通して、健康寿命の延伸に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は、2021年6月8日（火）オンライン公開の加齢医学の国際学術専門誌GeroScienceに掲載されました。



高齢者の α ディフェンシン低下と腸内細菌叢変化

【背景】

日本は超高齢社会となって久しく、世界的にも急速に高齢化が進んでおり、加齢によって様々な疾患のリスクが高まっていくことから、健康寿命の延伸が世界的課題となっています。これまでに、加齢に伴う腸内細菌叢の組成変化（遷移）が疾患リスクの上昇に関与することが知られていました。しかしながら、加齢に伴う腸内細菌叢の遷移を引き起こす原因はよくわかっていませんでした。

一方、中村准教授らの研究グループはこれまでに、小腸のパネト細胞が分泌する α ディフェンシンは、腸内細菌叢を調節することで腸管の恒常性維持に貢献していることを明らかにしていました。また、この α ディフェンシン分泌誘導を促進する食成分などに関する研究も進めていました。さらに、これまでに腸内細菌叢の異常が、肥満症、糖尿病、脂肪肝などの生活習慣病、免疫疾患、うつ病や自閉症、大腸癌など様々な病気に関与することが報告されていました。そのため、加齢に伴うパネト細胞の機能異常が腸内細菌叢組成の遷移を誘導することで、様々な疾患リスクを亢進させる可能性が考えられますが、加齢が α ディフェンシン分泌へ及ぼす影響はこれまで全く不明でした。

これらのことから、研究グループは腸内細菌を制御する人の α ディフェンシンに着目し、加齢に伴って高齢者ではパネト細胞からの α ディフェンシン分泌量が減少することにより、若年者と比べて腸内細菌叢の遷移が起きるのではないかという仮説を立てました。

【研究手法】

この仮説を証明するために、北海道寿都町に居住する人を対象とした玉腰教授の研究グループによる地域コホート研究（健康に暮らせる町づくりを目的とした生活習慣および健康状態の調査：DOSANCO 健康調査）に参加した、消化器病の治療を受けていない196名の健常者から提供を受けた便を用いて、加齢が α ディフェンシン（HD5）分泌量及び腸内細菌叢に与える影響を清水研究員らは解析しました。便中の α ディフェンシン量は中村准教授が世界ではじめて樹立したHD5酵素抗体法で解析し、同時に腸内細菌叢の組成についても詳細に解析することによって、加齢に伴う α ディフェンシンと腸内細菌叢の関係を詳しく評価しました。

【研究成果】

本研究は、人は加齢に伴い高齢者では α ディフェンシン分泌量が低いことをはじめて示し、これまで全く知られていなかった自然免疫の「免疫老化（immunosenescence）」のメカニズムを解明しました。健常成人の α ディフェンシンは、年齢が高い人ほど少しずつですがその分泌量が低下し、さらに、中高年者に比べて、70歳を超える高齢者では、 α ディフェンシンが有意に低いことを明らかにしました。加えて、腸内細菌叢組成の詳細な解析を行って、高齢者では多様性が中高年者と異なり、特徴的な腸内細菌が見つかりました。

これらのことから、高齢者では α ディフェンシン分泌量の低下が腸内細菌叢の遷移に深く関与していることが示唆されました。 α ディフェンシンと、人の免疫老化の関係をはじめて解明した画期的な成果です。

これまで、高齢者では食事内容や運動などの生活スタイルの変化が腸内細菌叢に影響することが示唆されていましたが、実際にどのようなメカニズムで年齢とともに腸内細菌叢が遷移していくのかはよくわかっていませんでした。本研究によって、加齢に伴う α ディフェンシンの低下が、疾患リスクの上昇との関係が知られている腸内細菌叢の組成変化に関与する可能性が示され、自然免疫における免疫老化の影響がはじめて明らかになりました。

【今後への期待】

本研究は、加齢に伴う疾患リスク上昇のメカニズムに全く新しい洞察を与えます。高齢者は小腸のパネト細胞からの α ディフェンシン分泌量が低下することが示されました。これまで不明だった加齢に伴う腸内細菌叢の遷移メカニズムとして α ディフェンシンの重要性を明らかにしたものであり、今後、 α ディフェンシンの分泌誘導をターゲットとした新しい食品や医薬品による腸内細菌が関与する多くの疾患に対する予防法や新規治療法開発が期待されます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） Center of Innovation Program 北海道大学『食と健康の達人』拠点 JPMJCE1301（中村公則，綾部時芳，玉腰暁子），日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 基盤研究 C（17K11661：中村公則），基盤研究 B（18H02788：綾部時芳），挑戦的萌芽研究（26670322：玉腰暁子），長寿科学振興財団研究助成（2015-58-2：鶴川重和）等の支援を受けて行われました。

論文情報

論文名	Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study（加齢に伴う human defensin 5 の低下は中高年者と高齢者間における腸内細菌叢組成の遷移に関与する: DOSANCO 健康調査）
著者名	Shimizu Yu ¹ , Nakamura Kiminori ¹ , Kikuchi Mani ¹ , Ukawa Shigekazu ² , Nakamura Koshi ³ , Okada Emiko ⁴ , Imae Akihiro ⁵ , Nakagawa Takafumi ⁶ , Yamamura Ryodai ⁷ , Tamakoshi Akiko ⁸ , Ayabe Tokiyoshi ¹ （ ¹ 北海道大学大学院先端生命科学研究院, ² 大阪市立大学生活科学研究科, ³ 琉球大学医学部, ⁴ 国立医薬基盤・健康・栄養研究所, ⁵ 寿都町診療所, ⁶ 栄町クリニック, ⁷ 北海道大学遺伝子病制御研究所, ⁸ 北海道大学大学院医学研究院）
雑誌名	GeroScience（加齢医学の国際学術専門誌）
DOI	10.1007/s11357-021-00398-y
公表日	2021年6月8日（火）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 准教授 中村公則（なかむらきみのり）

T E L 011-706-9050 F A X 011-706-9053 メール kiminori@sci.hokudai.ac.jp

U R L <http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infsig/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 パネト細胞 … パネート細胞 (Paneth 細胞) とも言われる小腸上皮細胞の一系統。パネト細胞は、細菌や神経の刺激、さらにはある種の食成分の刺激などにすばやく応答して、 α ディフェンシンを小腸内腔に分泌して腸管自然免疫と腸内細菌との共生を担当する。また、幹細胞とともに小腸上皮の全ての細胞を再生、分化させることにも関わっている。

- *2 α ディフェンシン … 自然免疫ではたらく主要な作用因子である抗菌ペプチドの一つ。消化管においてはパネト細胞の顆粒だけに存在しており、様々な刺激を受けて分泌される。分泌された α ディフェンシンは、腸内細菌叢の組成を制御して腸内環境の恒常性を保っている。 α ディフェンシンの分泌量が低下したり、質の異常が生じると、腸内細菌叢を破綻させて様々な病気に関与することが知られている。

- *3 腸内細菌叢 … 腸内には莫大な数と種類の 100 兆個にも及ぶ細菌が常在しており、その集団を腸内細菌叢と言う。腸内細菌叢は個人差が大きいことが知られているが、個々の細菌の組成やその多様性の異常が、肥満症、糖尿病などの生活習慣病や免疫疾患、アレルギー疾患、さらには自閉症やうつ病などの精神神経疾患や大腸がんなど多くの疾患と関係することが報告されている。

- *4 免疫老化 … 加齢に伴って身体の様々な機能が衰えることを老化と言うが、免疫システムに生じる老化を免疫老化と言う。身体を守っている免疫システムの中で、免疫細胞のうち、特に獲得免疫を担当している T リンパ球は若いときに機能のピークを迎え、その後は加齢につれて顕著に能力が衰えることが高齢者にいろいろな疾患を引き起こす原因の一つと考えられている。免疫老化を防いで、疾患の発症を抑えようとする新しい研究が始まっている。