

早老症マウスにおける糞便微生物移植による健康寿命と個体寿命の延長

Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice.

Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Nat Med. 2019 ; 25 : 1234-42.

腸内細菌叢(腸マイクロバイーム)の病態生理学的意義は近年大幅に拡大しており、現在では蠕虫からヒトまで保存された代謝および免疫機能を有していることが知られている。哺乳類においては食物プロセスや、摂食経路の活性化、病原体に対する保護、そしてビタミン、短鎖脂肪酸、二次胆汁酸などの代謝産物の生成に関与している。また、腸内細菌叢はシグナル経路を介して遠隔臓器に対して作用することにより宿主の生理機能の維持にも寄与している。腸内細菌叢が変化することによって、肥満、2型糖尿病、心血管疾患、非アルコール性肝疾患、悪性腫瘍や抗腫瘍療法への反応などにも変化を及ぼすことが明らかとなってきた。今まで高齢者を対象とした腸内細菌叢解析は数多く施行されているが、早老症をターゲットとした解析は行われていない。そこで著者らは、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: HGPS)のモデルマウス2種、HGPS患者、ネスター・ギラーモ早老症(Néstor-Guillermo Progeria Syndrome: NGPS)患者、および健常者、百寿者を対象とした腸内細菌叢解析を行った。

著者らはまず、早老症における腸内細菌叢構成を評価するため、HGPSモデルである *Lmna*^{G609G/G609G}モデルマウスと正常マウスの腸内細菌叢を比較した。生後1カ月の *Lmna*^{G609G/G609G}モデルマウスでは明らかな変化は認められなかったが、生後4カ月の *Lmna*^{G609G/G609G}モデルマウスでは健常マウスモデルと比較し、プロテオバクテリア門(*Proteobacteria*)の増加、ヴェルコミクロビア門(*Verrucomicrobia*)の低下、腸内細菌

叢の多様性の減少が認められた。そのなかでも、特に *Lmna*^{G609G/G609G}モデルマウスではヴェルコミクロビア門の一種であるアッカーマンシア・ムシニフィラ(*Akkermansia muciniphila*)が低下していること、またバクテロイデス属(*Bacteroides*)やパラバクテロイデス属(*Parabacteroides*)が増加していることがわかった。そして、もう1つのHGPSモデルである *Zmpste24*^{-/-}マウスにおいても、同様にプロテオバクテリア門やシアノバクテリア門(*Cyanobacteria*)の増加とヴェルコミクロビア門の低下が認められ、腸内細菌叢の構成異常(dysbiosis)が認められることが明らかとなった。

次に著者らは、ヒト早老症患者(HGPS患者、NGPS患者)と正常家族を対象とした腸内細菌叢解析を行った。腸内細菌叢のβ多様性解析比較では正常者と早老症患者では明らかな違いは認められなかった。しかしながら、同一家族内において正常者と早老症患者の比較したところ、腸内細菌叢構成の類似性は低いという結果が得られた。このことから、疾患の病態よりも環境因子がより腸内細菌叢に大きな影響を与えている可能性があることが示唆された。

また著者らは、百寿者を対象とした腸内細菌叢解析を行った。百寿者では正常者と比較し、ヴェルコミクロビア門の著明な増加とベータプロテオバクテリア(*Betaproteobacteria*)の減少が認められ、特に腸内細菌科(*Enterobacteriaceae*)、ルミノコッカス科(*Ruminococcaceae*)、クリステンセネラ科(*Christensenellaceae*)、クレブシエラ属(*Klebsiella*)、ラクトバチルス属(*Lactobacillus*)、パラバクテロイデス属(*Parabacteroides*)、アッカーマンシア属