

腸内細菌叢とWell-being

～フレイル・サルコペニア予防は腸内環境がポイント～



京都市立医科大学 大学院医学研究科 生体免疫栄養学
教授 内藤 裕二

はじめに

生活習慣病、メタボリックシンドロームなどの対応が中心であった予防医学も、次世代の持続的、継続的に健康長寿 (Well-being) を目指す抗加齢医学が必要にもなってきました。日本人女性の平均寿命は世界一に到達しましたが、健康寿命の間には12年程度の開きがあり、その原因としてサルコペニア・フレイルといった病態が50%以上を占めるといったデータもあります。この平均寿命と健康寿命のギャップを短くする長期的な対策が必要とされています。さらに、サルコペニア・フレイルの早期発見法、予防法の確立は喫緊の臨床的課題でもあります。加えて、腸内微生物叢に対する世界的研究の流れのなかで、健康長寿と腸内細菌叢やその代謝物との関連も明らかになりつつあります。本稿では、Well-beingの紹介、サルコペニア・フレイルの実態、さらには腸内環境からみた対策の提案などを紹介します。

すべての人に健康と福祉をとどけるための持続可能な多面的取り組みを

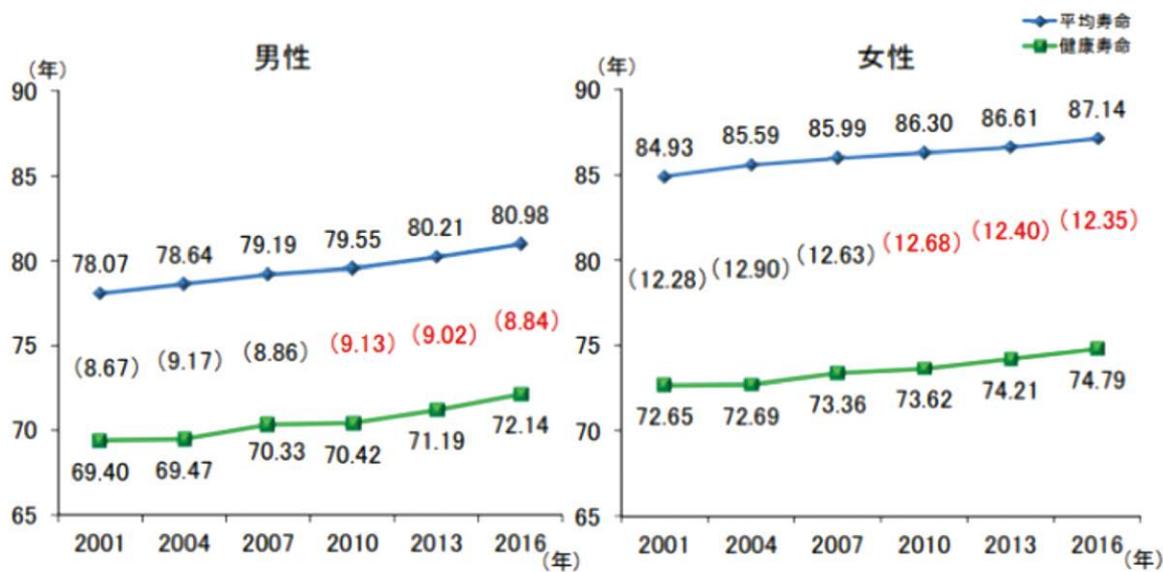
Well-beingという言葉があります。幸福とも訳されますが、Happinessとは少し意味が異なるために、ここではWell-beingと記載します。Well-beingとは、身体的・精神的・社会的に良好な状態にあることを意味する概念で、世界保健機関 (WHO) 憲章の前文では、「病気ではないとか、弱っていないということではなく、肉体的にも、精神的にも、そして社会的にも、すべてが満たされた状態にある」状態

を指して用いられます。古代ギリシアの哲学では、「幸せ」は2つに分けて考えられています。「Hedonia (ヘドニア)」と「Eudaimonia (ユーダイモニア)」です。ヘドニアというのは「快楽追求型」で、美味しい料理を食べている時に感じるような一時の感覚的な幸せを指します。五感を通した幸せで、短期的な幸せと言われています。ユーダイモニアは「生きがい追求型」で、自己実現や生きがい、人生の意味と関わる幸せのことです。意義ある目標に向かって楽しいばかりではない、困難にも立ち向かいながら生きている人生に幸せを感じるというものです。ユーダイモニアはWell-beingに近い考え方です。

国連の持続的な開発ソリューションネットワーク (SDSN) が発表する調査の中に、「世界幸福度ランキング」があります。主に次の6つの項目のアンケート調査を中心に調査されています。

- 1.人口あたりGDP
- 2.社会的支援 (ソーシャルサポート、困ったときに頼ることができる人がいるか)
- 3.健康寿命
- 4.人生の選択の自由度
- 5.寛容さ (過去1カ月の間にチャリティーなど寄付をしたかなど)
- 6.腐敗の認識 (不満、悲しみ、怒りの少なさ、社会、政府の腐敗が蔓延していないか)

国際幸福デーである2021年3月19日に発表された調査では、1位がフィンランド、2位デンマーク、3位スイス、日本は62位となっていて、決して高い順位ではありません。フィンランドは「パンデミックの最中、人命と生活を守るのに役立つ、他者との



出典：健康寿命のあり方に関する有識者研究会、2019年

平均寿命から健康寿命を差し引いた「不健康」な期間は、男性よりも女性の方が長い。

図1 平均寿命と健康寿命の推移

相互の信頼関係に関する複数の指標で非常に高い順位を示した」と指摘されています。ここから、新型コロナウイルスの幸福度への悪影響より、コロナ禍で得た「他者との連帯感や仲間意識、つながり」のほうが、幸福度に大きなプラスの影響を与えたと考えられています。

日本人の平均寿命は直線的に増加していて、2021年9月発表の平均寿命は女性87.74歳（世界1位）、男性81.64歳（世界2位）となっています。胃癌の原因がヘリコバクター・ピロリ菌であることも解明され、胃内視鏡検査の発達とともに早期のステージで発見され、多くの患者さんが内視鏡的治療により治癒することが可能な時代になっています。しかし、残念ながらこと京都府立医科大学で早期胃癌の内視鏡治療を受けた患者さんの予後を解析した結果、多くの患者さんが合併症や栄養状態の不良が原因となりフレイル、老衰を原因にして命を落としていることが明らかとなりました^[1]。平均寿命は順調に伸びているものの、健康寿命との差（女性で12年程度、男性で9年程度）はここ20年間であまり改善していないことも明らかになっています（図1）。サルコペニア、ロコモ、フレイルといったフレイルコンプレックスに対する対策が、健康寿命延伸にお

いて極めて重要な要因であることが明らかになってきています。これまで、メタボ対策としての栄養療法、予防医学はしっかりと展開されてきましたが、フレイル対策としての栄養療法、実践的な抗加齢医学は不十分と考えています。

米国で医療スタッフを中心に12万人を対象に行われたコホート研究では、健康的な生活習慣で寿命が延伸することが証明されています^[2]。5つの項目からなり、①健康的な食生活、②禁煙、③運動（1日30分以上の中等度～強度の身体活動）、



ポリフェノールの豊富な果実、カロテノイドの豊富な緑黄色野菜、食物繊維の豊富な全粒穀類、ビタミンを含むナッツなどを日常的に継続的に摂取することが重要。

図2 米国のコホート研究から明らかになった健康的な食生活

④正常体重の維持 (BMI 19.5～24.9)、⑤適度の飲酒とされています。健康的な食生活とは図2に示すように、野菜、果物、ナッツ、全粒穀物、多価不飽和脂肪酸、 ω 3脂肪酸は1日の推奨量を摂取、赤身肉・加工肉、糖添加飲料、トランス脂肪酸、ナトリウムの摂取量を制限するとされています。健康的な生活習慣により0点群に比較して5点群のハザード比は、全死亡が0.26 (95%信頼区間 0.22-0.31)、がん死が0.35 (95%信頼区間 0.27-0.45)、心血管疾患死が0.18 (95%信頼区間 0.12-0.26)と報告されています。こういった健康的な生活習慣は認知症発症リスクの低下にも結びつくことも示されています^[3]。

日本人を対象にしたWell-being調査についてはあまり報告されていません。最近、6,057人の成人を対象にした自己記入式調査票による検討が報告されました。健康に関する行動として①日本食スコア、②禁煙、③禁酒、④運動習慣、⑤睡眠の要因を調査した結果、自分で幸福であると自覚する要因として、5つの中で④の運動習慣がもっとも重要であることが明らかにされました^[4]。Well-beingを目指した健康対策において日常的な運動習慣が重要であることを示した成績と考えます。

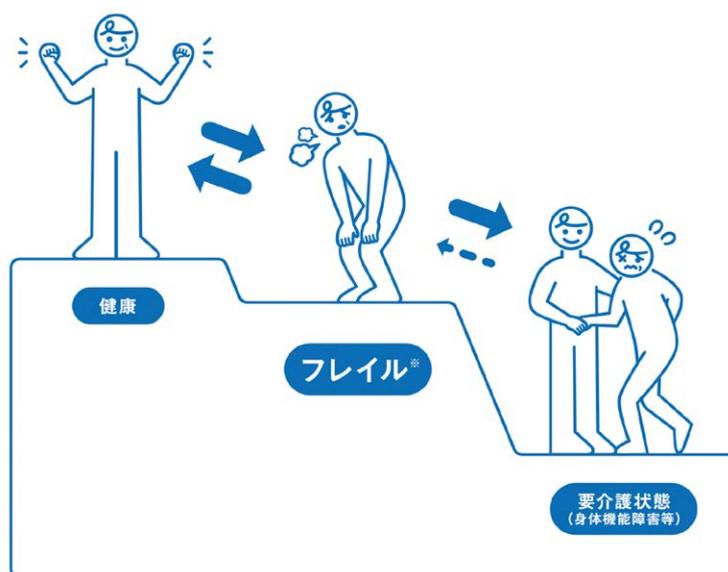
いずれにしても、今後の臨床栄養の重要なテーマの一つとして、すべての人に健康と福祉をとどけ

るための持続可能な多面的取り組みを考えていく必要があるようです。

フレイル・サルコペニアに気づくことがWell-beingへの始まり

フレイルとは、健常から要介護へ移行する中間の段階とされ、加齢に伴い筋力が衰え(すなわちサルコペニア)、疲れやすくなり家に閉じこもりがちになるなど、年齢を重ねたことで生じやすい衰え全般を指しています(図3)。身体的問題だけではなく、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題が含まれ、多面的な概念とされています。フレイルの主なチェック項目は、①体重減少(半年で2、3kg減)、②握力が弱い(男性26kg未満、女性16kg未満)、③疲労感がある(理由もなく疲れた感じがする)、④歩くのが遅い(歩行速度1.0 m/秒未満)、⑤運動習慣がないなどです。最近では、中高年者あるいはより早期からのフレイル対策が極めて重要視されています。

フレイル、サルコペニアが重要視されてきた理由の一つに、多くの癌においてフレイル、サルコペニア群で予後が悪いことが明らかとなり、手術前にチェックをすることが必要にもなっています。癌に



出典：厚生労働省 令和元年度食事摂取基準を活用した高齢者のフレイル予防事業

フレイルをご存知ですか？年をとって体や心のはたらき、社会的なつながりが弱くなった状態を指します。そのまま放置すると、要介護状態になる可能性があります。大事なことは、早めに気づいて、適切な取り組みを行うこと。そうすれば、フレイルの進行を防ぎ、健康に戻ることができます。

対する手術療法だけでなく、化学療法、放射線療法、免疫療法を含めて集学的治療を継続していくためには、サルコペニアを予防しておくことが重要な時代となっています。さらに、介護が必要になった原因の約50%以上がフレイルに関係する原因であることも報告されています。65歳以上の日本人4,341人を対象に前向きにコホート研究が実施され、フレイル群は寝たきりのリスクが明らかに増加しているとの報告もあります^[5]。

フレイルは可逆性のあるステージであり、早く見つけることにより、適切な対応を実施すれば要介護を防ぐことができると考えられ、栄養士も含めたチームでの対応が重要になっています。

フレイル・サルコペニア予防は腸内細菌叢と腸内環境がポイント

with/postコロナ社会においては、「抗フレイル」対策が重要かつ緊急の健康対策であることが明らかとなりつつあり、免疫フレイル、身体フレイル、精神フレイルなどに対する個別の対策が提案されています。しかし、各フレイルは個別に存在、進行するのではなく、栄養障害を始点に、体重減少、サルコペニア、筋力低下、免疫低下などがフレイルサイクルを形成しているため、個別の対策というより、包括的、持続可能な技術開発が必要とされています。また各フレイルの進行における栄養学的、免疫学的解明は十分でなく、ヒトを対象とした臨床試験でも適切なバイオマーカーが必要とされています。さらに、フレイルに対する腸内細菌叢、その代謝物の関与が示唆されていますが、その研究は不十分と言わざるを得ません。

サルコペニア予防のために年齢や身体的活動度に応じてたんぱく質摂取の目標値が設定され(図4)、例えば、活動量が普通で、65歳～74歳の男性のたんぱく質の目標値は90～120gです。2020年度の日本人の食事摂取基準でも高齢者のたんぱく質摂取基準は改定されていますが、実際の対応はなかなか難しい点があります。たんぱく質摂取を増加させただけでは、筋肉量がうまく増加しないことは日常臨床ではよくあります。

興味深いことに、腸内細菌叢やその代謝物がシグナルとなり、筋肉の維持やサルコペニア予防に役立つ可能性を示す成績が紹介されています。京都府・京丹後市は人口10万人あたりの百寿者が200人前後と全国平均の約3倍で、日本有数の長寿地域です。京都府立医科大学は2017年に長寿・地域疫学講座(的場聖明教授代表)を開設し、この地域の高齢者の健康長寿の秘密を探る研究を開始しています。まず、京丹後市と京都市内のデータを比較したところ、胃がんの罹患率には差がない一方、京丹後市では大腸がんの罹患率が低いことがわかり、京丹後市民の腸内細菌叢には何らかの長所があると考え、京丹後市と京都市内の高齢者(65歳以上)各51名の腸内フローラを比較した結果、興味深いことがわかってきました。腸内細菌叢を、門レベルで比較すると、京都市内に比較して京丹後市ではファーミキューテスが多く、バクテロイデス、プロテオバクテリア門が少ないことが判明しました。さらに、ファーミキューテス門の中では、ロセブリア属、コプロコッカス属、ラクノスピラ属の菌が有意に多く、増加した菌は酪酸産生菌が占めていました^[6]。

酪酸産生菌、その産生する酪酸の作用について

たんぱく質の食事摂取基準(抜粋)						
年齢:歳	男性			女性		
	推定平均必要量:g	推奨量:g	目標量:%	推定平均必要量:g	推奨量:g	目標量:%
30~49	50	65	13~20	40	50	13~20
50~64	50	65	14~20	40	50	14~20
65~74	50	60	15~20	40	50	15~20
75以上	50	60	15~20	40	50	15~20

出典:厚生労働省 日本人の食事摂取基準2020

たんぱく質目標量(%)を高齢者では2%引き上げ(目標下限)、高齢者では推奨量を満たした上で、生活習慣病やフレイルの発症予防を目的とする場合に、目標量を満たす必要があるとされます。

図4 日本人の食事摂取基準2020からみたたんぱく質の摂取基準

は多くの研究が実施され、遺伝子発現調節による制御性T細胞の誘導がよく知られています。それ以外にも多彩な作用が報告されています。免疫グロブリンIgA分泌の刺激、炎症抑制性のマクロファージの誘導などの免疫系への作用、ロセブリア菌が慢性腎疾患 (CKD) 患者のフレイルを抑制すること、加齢による筋萎縮に酪酸の低下による炎症反応が関与することなども見いだされています。興味深いことは、京丹後市内318名の65歳以上の高齢者の調査をした結果、握力低下28人、歩行速度低下7人、重複例を除くと30人 (9.3%) であり、京丹後におけるサルコペニアは極めて少ないことが明らかになっています。実際に腸内細菌叢の占有率と握力、歩行速度の関連を解析すると、握力、歩行速度ともに酪酸産生菌の占有率と正の相関があることがわかりました。BDHQ食調査から計算されたたんぱく質摂取量は標準的であり、特に動物性たんぱく質摂取が少ないことも明らかでした。

腸内環境改善に向けた食・食物繊維の役割を考える

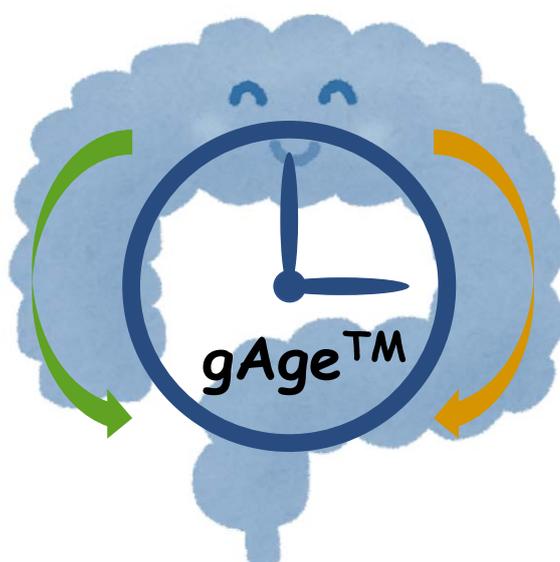
腸内細菌叢、腸内環境が宿主の免疫、炎症応答に密接に関わっていることが明らかとなりつつあります。酪酸を産生する代表的な菌はフィーカリア菌、ロセブリア菌、コプロコッカス菌などで、酪酸産生菌とされています。特に、フィーカ

リア菌は酪酸産生菌として有名で、この菌の減少はクローン病などの炎症性腸疾患だけでなく、多発性硬化症などの神経疾患、糖尿病、腎疾患、川崎病などで低下することが報告されています。最近では新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) により入院治療を受けた症例でもフィーカリア菌などの酪酸産生菌が有意に減少することが報告されています。京丹後コホート研究で見つかったロセブリア菌も日本人の腸内細菌叢では比較的存在比率の高い酪酸産生菌です。偏性嫌気性菌のための特殊培地 (Gifu培地) で単離培養し、酪酸産生菌を同定する研究では、ロセブリア菌は最も強力な酪酸産生菌として見つっています。重要なことは、腸内環境の悪化状態 (ディスバイオーシス) が宿主の炎症応答につながり、その炎症が筋肉組織におけるタンパク質同化抵抗性を誘導することを示す研究結果が示されていることです^[7]。高脂肪食摂取、身体的活動の低下、概日リズムの乱れ、特定の薬剤などが腸内細菌叢の乱れを介して、タンパク質同化抵抗性に関わる可能性があり、炎症に伴うタンパク質同化抵抗性を改善させることこそがサルコペニア予防につながるかもしれません。

「The Hallmarks of Aging」と題する論文が2013年Cell誌に掲載されています^[8]。その論文のなかで、ゲノム不安定性、テロメアの短縮などを含めた老化の病態を証明する9つのhallmarkが記載されましたが、腸内細菌叢は含まれていません

gAgeを抑制する ブレーキ要因候補

- 腸内細菌の多様性の増加
- 細菌代謝物
 - ポリアミン
 - 短鎖脂肪酸
 - 胆汁酸
 - アミノ酸
- 健康的な食生活
 - 地中海食
 - 日本食
 - 抗炎症食
- 身体活動度



gAgeを進める アクセル要因候補

- 腸内細菌の多様性低下
- 酪酸産生菌の減少
- ビフィズス菌の減少
- 不健康な食事
 - 高脂肪食
 - 高単糖食
 - 高塩分食
- 抗生物質、胃酸分泌抑制薬
- 環境汚染物質
- 食品添加物、人工甘味料
- 都市化、工業化

図5 gAge™ ジーエイジ (gut clock of aging) の提案

した。しかし、その後の研究により各hallmarkに対する腸内細菌叢の関与が明らかとなり、腸管の老化 (Aging Gut) を制御することが生活習慣病の予防、健康寿命の延伸につながる可能性を示す重要な成果が報告されてきています。「ヒトを含めた生物の寿命延長 (健康長寿) に必要な腸内細菌とは?」という問いに明確に答えることはできませんが、暦年齢ではない生物学的年齢の指標として腸内細菌叢解析から得られる情報が有用である可能性があります。さらに細菌叢解析に加えて、質量分析計を中心とした同定技術の進歩によって、宿主の免疫、炎症、代謝に影響する多くの細菌代謝物の存在が明らかになりつつあり、プレバイオティクス、プロバイオティクスの機能性にも新たな方向性が見えつつあります。腸内微生物、腸内代謝物の情報解析から老化時計 (Aging Clock) の一つとしてgAge™ (ジーエイジ: gut clock of aging) という考え方を提案しています(図5)。gAge™はヒトを対象にした臨床介入試験のバイオマーカーとして使用することが可能と考えられます。さらに、gAge™を定義することにより、健康寿命延長に向けた新しい戦略を提案することが可能となると考えます

gAge™を進めるアクセル要因としては、腸内細菌叢の α 多様性の低下、 β 多様性の低下、プロテオバクテリア門の増加、バクテロイデス/プレボテラ比の増加、酪酸産生菌の減少、ビフィズス菌の減少などが、ブレーキ要因としては、腸内細菌の多様性の増加、ファーミキューテス/バクテロイデ

ス比の増加、便中短鎖脂肪酸の増加、ポリアミンの増加、地中海食、抗炎症食などが報告されており、一つ一つ検証しそれぞれの項目に対して、-1 (ブレーキ)、0、+1 (アクセル) 点を振り分ける基準を設定していきます。

最終的には、

$gAge^{\text{TM}}(\text{ジーエイジ}) = \text{暦年齢} + \Sigma(\text{各要因ポイント})$

として計算することも可能になります。gAge™ (ジーエイジ) を指標にして、コホート研究での評価、食事指導あるいはプロバイオティクスを含めた食品因子の評価などが可能となるのではと考えて研究を進めています。

おわりに

腸内細菌叢は食因子を発酵・分解しさまざまな代謝物を産生しています。その代謝物を利用することをこれまでの栄養学では考慮してきませんでした。アミノ酸代謝物、トリプトファン代謝物、脂質代謝物、短鎖脂肪酸など宿主にとって有効利用可能なものがたくさんありますが、逆に代謝、免疫に悪影響をあたえるものも発見されています。腸内細菌、その代謝物の分析からWell-beingを目指した健康対策を模索していますが、プロバイオティクスも重要な対策の一つになる可能性を指摘しておきたいと思います。最後になりますが、このような執筆の機会を頂いたことに厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

- [1]Iwai N, Dohi O, Naito Y, Inada Y, Fukui A, Takayama S, Ogita K, Terasaki K, Nakano T, Ueda T, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Itoh Y. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 30,616-623,2018.
- [2]Li Y, Pan A, Wang DD, Liu X, Dhana K, Franco OH, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation* 138,345-355,2018.
- [3]Licher S, Ahmad S, Karamujic-Comic H, Voortman T, Leening MJG, Ikram MA, Ikram MK. Genetic predisposition, modifiable-risk-factor profile and long-term dementia risk in the general population. *Nat Med* 25,1364-1369,2019.
- [4]Tanaka S, Muraki S, Inoue Y, Miura K, Imai E. The association between subjective health perception and lifestyle factors in Shiga prefecture, Japan: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 20,1786,2020.
- [5]Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Suzuki T. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open* 5,e008462,2015.
- [6]Naito Y, Takagi T, Inoue R, Kashiwagi S, Mizushima K, Tsuchiya S, Itoh Y, Okuda K, Tsujimoto Y, Adachi A, Maruyama N, Oda Y, Matoba S. Gut microbiota differences in elderly subjects between rural city Kyotango and urban city Kyoto: an age-gender-matched study. *J Clin Biochem Nutr* 65,125-131,2019.
- [7]Watson MD, Cross BL, Grosicki GJ. Evidence for the Contribution of Gut Microbiota to Age-Related Anabolic Resistance. *Nutrients* 13,706,2021.
- [8]Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 153,1194-1217,2013.