

人生100年時代の 健康長寿と腸内細菌叢

京都府立医科大学 大学院医学研究科
生体免疫栄養学 教授

ないとう ゆうじ
内藤 裕二

1983年京都府立医科大学卒業、2001年米国ルイジアナ州立大学医学部分子細胞生理学教室客員教授として渡米。帰国後は、(独)科学技術振興機構科学技術振興調整費研究領域主幹、2008年京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学准教授、2015年本学附属病院内視鏡・超音波診療部部長、2021年から現職。農林水産省農林水産技術会議委員、2025大阪・関西万博大阪パビリオンアドバイザーを兼務している。著書に、すべての臨床医が知っておきたい腸内細菌叢～基本知識から疾患研究、治療まで(羊土社 東京 2021年)、すごい腸とぞんねんな脳(統合法令出版 東京 2023年)など多数。ヒューマニエンス、あさいち、クローズアップ現代(NHK)、世界一受けたい授業(日テレ)など出演。

はじめに

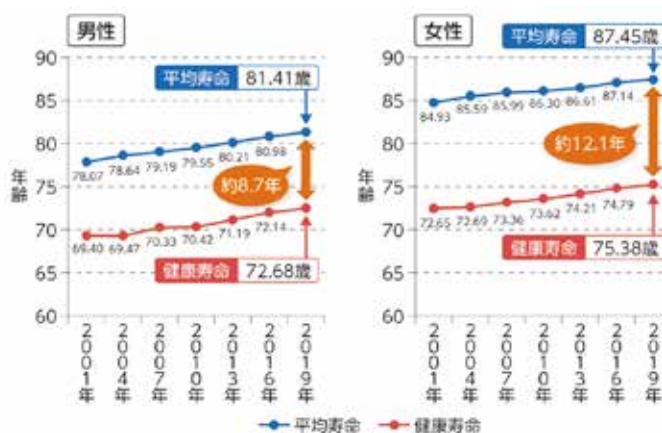
世界中で新しい感染症が次々と発生していて、そのほとんど全ては人畜共通感染症とされています。地球上の生態系の保全は、ヒトおよび動物の健康の両者が相まって初めて達成できます。その実現と維持のためには、ヒトと動物の健康維持に向けた取り組みが重要とされ、One World - One Health(一つの世界、一つの健康)といった概念が拡大しました。長寿に対する食の役割を考えた場合にも、こういった考え方は極めて重要であり、とくに地球温暖化の問題や100億人に達しようとする人口問題という背景を理解した対策が必要であり、ヒトと地球にとっての「持続可能な健康な食」を考える時代となっています。人生100年時代を迎えつつある時に、腸内細菌叢から考えた健康長寿、Well-beingについて解説したいと思います。

人生100年時代のWell-beingとは？

日本人の平均寿命は戦後ほぼ直線的に増加し、2021年には女性87.57歳(世界1位)、男性

81.47 歳（世界 3 位）となりました。日本人がもともと健康な食品を摂取していたわけでも、日本に健康的な食事が伝統的に存在していたわけでもありません。明治時代以前の平均寿命は 50 歳程度と短命でした。平均寿命の増加には 2 つの点で栄養学の進歩が寄与しています。1 つ目が、第二次世界大戦終戦前後まで日本を悩ませた問題は、栄養の欠乏であり、そのために栄養学的な対策を講じたことが大きいです。2 つ目は、1960 年頃からの栄養過剰に伴うメタボリック症候群に対する対策を中心とした人間栄養学です。現在の日本人の健康的な食事は、もともとあったのではなく、栄養学を基本にした栄養・食生活改善の成果として手に入れたものとも考えられます。しかしながら、図 1 に示すようにわが国では、平均寿命と健康寿命の間には男性で約 9 年、女性で約 12 年の差があり、この差は 2000 年以降大きな変化はありません。人生 100 年時代の健康

長寿を目指す対策としては、この差を縮めることが重要と考えられます。現状を理解する上で、具体的な例をお示しします。最初は、日本における住民を対象にしたコホート研究として最も長期に実施されている「久山町研究」のデータです。過去 50 年の代謝性疾患の有病



厚生労働省令和 3 年（2021 年）「第 16 回健康日本 21（第二次）推進専門委員会」資料より。
平均寿命の 2021・04・07・13・16・19 年は厚生労働省「簡易生命表」、2010 年は「完全生命表」より

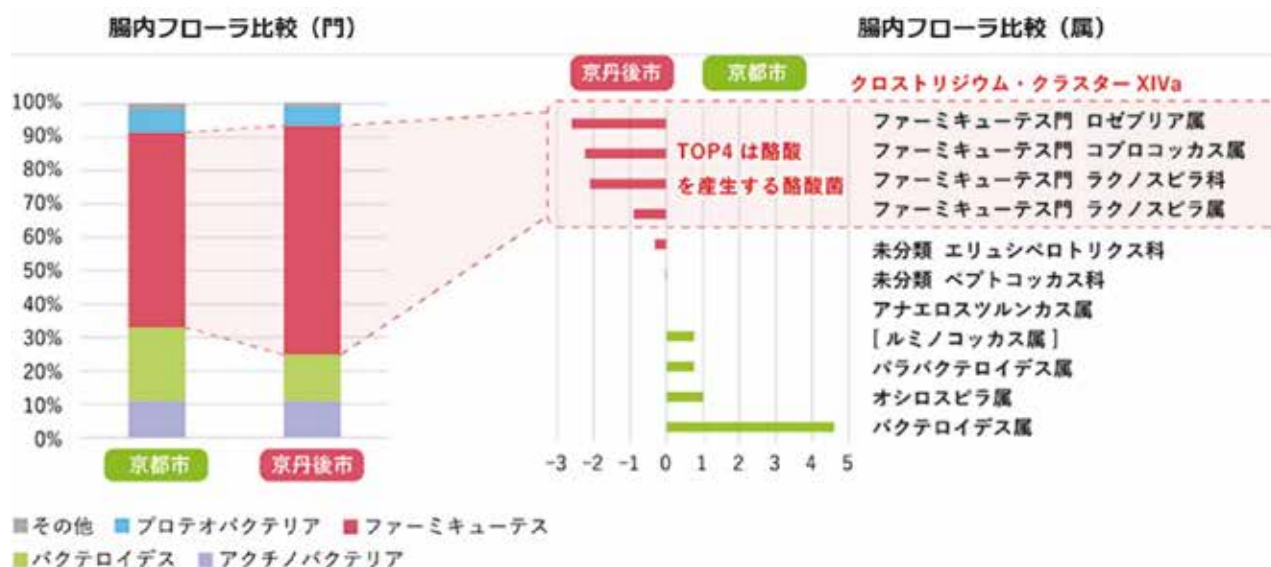
図 1: 平均寿命と健康寿命の推移

率の変化をみると、肥満・高コレステロール血症・糖代謝障害は経年的に増加しています。糖代謝異常の有病率は、男性では 1961 年の 12% から 2002 年の 54% に、女性はそれぞれ 5% から 35% に大幅に上昇しました¹。この原因は、肥満が増加し、運動量が減少していることが大きな要因と考えられますが、食栄養学的には、総脂質摂取量に占める動物性脂質量の割合（動物性脂質比）の増加が大きいと考えられます。

2 つ目は、早期胃癌患者の予後調査データです。胃癌の原因はヘリコバクター・ピロリ菌であり、内視鏡検診の進歩もあり多くの症例が早期段階で発見され、内視鏡的切除術を受ける機会が増加しています。しかしながら、早期胃癌で内視鏡治療を受けた患者の予後調査では、年齢には関係なく合併症のあるグループ、栄養状態の悪いグループでは明らかに生存率が低下していて、その死因は胃癌の再発ではなく、良性疾患で 50%、胃以外の悪性腫瘍で 50% が亡くなっている日本の医療の現状が見えてきます²。早期胃癌に対する内視鏡治療は成功して「Happiness」は得られているが、持続的な幸せを意味する「Well-being」は達成できていないこととなります。「Well-being」とは、世界保健機関（WHO）憲章の健康についての定義と同様に、「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。世界幸福度ランキング 2021 では、社会的支援（困ったときに頼れる親戚や友人がいるか）、人生の選択の自由度（人生の選択自由度に満足しているか）、汚職・腐敗（政府や企業内）、社会の寛容度（過去 1 カ月以内に寄付したか）、一人あたりの GDP、健康寿命を含めた多要因で評価されていますが、日本の順位は 56 位であり、日本の Well-being 戦略は未達成です。

✿ 長寿と腸内細菌叢

京都府立医科大学では 2017 年から京都府北部に位置する丹後地域（2 市 2 町）において長寿コホート研究を開始しています。京都府・京丹後市は人口 10 万人あたりの百寿者が約 200 人と全国平均の 3 倍近くで、日本有数の長寿地域です。京丹後市民の腸内細菌叢には何らかの特徴があると考え、京丹後市と京都市内の高齢者（65 歳以上）各 51 名の腸内細菌叢について年齢・性マッチング比較解析を実施しました。結果、 α 多様性⁽¹⁾（Chao 1、Shannon）には有意な差はないが、主座標分析による β 多様性⁽²⁾ には UniFrac Distance に有意な違いが認められました。さらに属レベルの比較では、京丹後市の高齢者に占有率が有意に高い上位 4 属がクロストリジウム・クラスター XIVa（Clostridium cluster XIVa）に分類される酪酸産生菌でした（図 2）³。



京丹後では、京都市内と比較して、プロテオバクテリア門、バクテロイデス門が減少し、ファームキューテス門が増加し、属レベルではロゼブリア菌などの酪酸産生菌の占有率が高い。

図 2: 65 歳以上の高齢者を対象にした京都市内と京丹後市の腸内細菌叢の比較

酪酸産生菌⁽³⁾の増加が長寿の原因なのか結果なのかは、この研究だけでは判断できませんが、これまでの研究では酪酸菌の産生する酪酸が宿主に多様な影響をあたえることを示しています。さらに、最近の解析では京丹後市民のサルコペニア、フレイルの定義に該当する住民の割合が極めて少なく、酪酸菌の関与を示唆する成績も得られています。酪酸は制御性 T 細胞誘導、形質細胞からの IgA 分泌亢進、炎症抑制型マクロファージの誘導などの炎症・免疫応答への作用だけでなく、フレイルやサルコペニアに対して抑制的に作用することも報告されています⁴。この酪酸菌の占有率が高いことの原因についての詳細は解析中ですが、植物由来の水溶性、不溶性食物繊維の継続的な摂取が影響していると考え、栄養調査を実施しています。

(1) α 多様性：1 サンプルあたりの多様性を表す。Chao1, Shannon は指標の種類。

(2) β 多様性：生態系間の多様性の違いを距離で表す。UniFrac Distance はその種類。

(3) 酪酸産生菌：腸内細菌の一種。食物繊維を発酵・分解し「酢酸」を作る細菌の総称。

✿ 日本人腸内細菌エンテロタイプ5型分類とその応用

最近、我々は日本人の腸内細菌叢を特徴づけるエンテロタイプ⁽⁴⁾の解析に着手し、健常人と種々の疾病有病者合計 1,803 名の糞便検体を用いて腸内細菌叢解析（16S rRNA V3-V4 アンプリコンシーケンス解析）を実施し、そのプロファイル解析を実施しました。人工知能を利用した解析の結果、日本人では 5 つのエンテロタイプに分類されること、とくに、*Bifidobacterium* 属⁽⁵⁾が優勢なエンテロタイプが日本人に特徴的であること、さらには、それぞれのエンテロタイプが疾患の有病率に関連していることを報告しました（図 3）⁵。

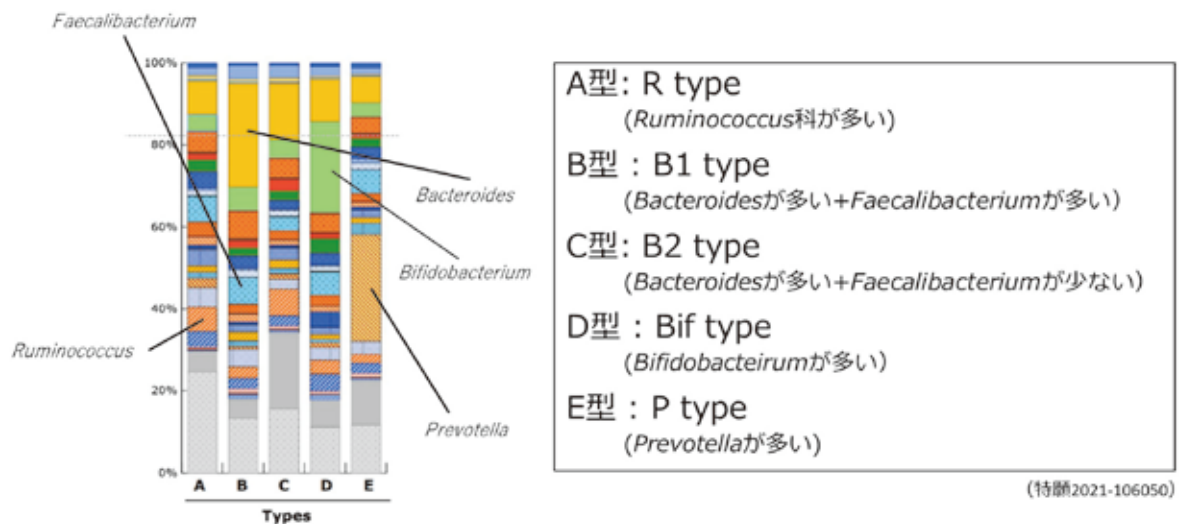


図 3: 日本人腸内細菌叢のエンテロタイプ 5 型分類 (文献 5 より引用)

健常人は主に B 型、E 型に含まれることが多く、A 型、D 型では様々な疾患のリスクが高い結果でした。最も健康な人の割合が高かった E 型と比較すると、老化によって増える加齢性疾患の一つである心血管疾患になるリスクは、A 型では 14 倍、D 型は 9 倍も高いことがわかりました。糖尿病のリスクは E 型と比べ、A 型で 12.5 倍、D 型で 12.7 倍でした。B 型には、脂肪の吸収を抑える“ヤセ菌”として注目されているバクテロイデス属の腸内細菌が多く、E 型は、食物繊維の摂取量が多い人によくみられる善玉菌のプレボテラ属の細菌が多いのが特徴です。D 型はビフィズス菌が多いのが特徴的ですが、炎症性腸疾患、機能性胃腸症、糖尿病など種々の疾患リスクも高いです。ビフィズス菌が悪玉菌であることを意味しているのではなく、栄養素の中で砂糖の摂取が影響している可能性があります。今後の評価が必要と考えています。つまり、まずは自分のエンテロタイプを知り、その情報を利用しながら栄養的改善を実施すること、特定の食あるいは機能性食成分の有効性をエンテロタイプ毎に評価することが必要ではないかと考えています。

✿ 腸内細菌を標的にした健康長寿戦略

腸内細菌叢やその代謝物を標的にしたアプローチが Gut Aging⁽⁶⁾だけでなく、脳、腎、心、骨

(4) エンテロタイプ：腸内細菌叢のタイプ

(5) *Bifidobacterium*：ビフィドバクテリウム。ビフィズス菌の総称。

(6) Gut Aging：老化した腸

格筋など全身の Aging⁽⁷⁾ に関わる可能性を示す成果が報告されています。Zmpste24 遺伝子を欠損させたマウスは早老症モデルとして知られていますが、野生型マウスの糞便を移植することにより寿命が回復することが報告されています⁶。さらに腸内細菌叢解析から二次胆汁酸合成遺伝子の関与が示唆され、Akkermansia muniniphila⁽⁸⁾ 菌投与によっても寿命が回復することが示されています。老齢マウスに対して、若年マウスの糞便を移植あるいは Akkermansia muniniphila 菌を投与することにより、消化管粘膜遺伝子発現が変化し、粘液分泌機能、タイトジャンクション機能⁽⁹⁾ が回復することなども明らかになりました。さらに重要なことは、若齢マウスの糞便移植は腸管に有効だけでなく、筋肉のサルコペニア予防、寿命延長にも効果を示していることです。

ポリアミンを産生する Bifidobacterium animalis subsp. Lactis (LKM512)⁽¹⁰⁾ 菌がマウス寿命を延長させることが報告されています⁷。そこで LKM512 菌を用いたヒト臨床試験が計画され、血管内皮機能をエンドポイントとした二重盲検比較試験を実施しました。結果、12 週間の投与により EndoPAT⁽¹¹⁾ で定量した血管内皮依存性弛緩反応は有意に改善していました。さらに、便中、血中のポリアミン（ピトレシン、スペルミン）は LKM512 菌投与群でのみ有意に増加することも確認しました⁸。最終的に、「ビフィズス菌 LKM512 とアルギニンが加齢とともに低下する血管のしなやかさ維持に役立つ」機能性表示の届出が受理された LKM ヨーグルト BV（協同乳業）を発売することができました。

おわりに

健康長寿、Well-being における腸内細菌叢の重要性、さらにはその細菌叢を支える食の重要性について解説しました。人の健康に優先される地球の環境を考慮せざるを得ない時代になっています。持続性のある健康な食に期待が集まってもいます。

この度、7月26日（水）に開催の第12回ヘルスケア健康セミナーにて内藤先生にご講演を頂けることとなりました。直接お話が聞ける機会となりますので、ぜひ、セミナーにもご参加ください。

(7)Aging：老化

(8)Akkermansia muniniphila: 腸内細菌の一種

(9) タイトジャンクション機能：細胞間接着装置

(10)Bifidobacterium animalis subsp. Lactis (LKM512)：ビフィズス菌の1種

(11)EndoPAT: 非侵襲型の検査装置

参考文献

- 1.Hata J, Ninomiya T, et al. Trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). Circulation. 2013;128(11):1198-205.
- 2.Iwai N, et al. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. Dig Endosc. 2018;30(5):616-23.
- 3.Naito Y, et al. Gut microbiota differences in elderly subjects between rural city Kyotango and urban city Kyoto: an age-gender-matched study. Journal of clinical biochemistry and nutrition. 2019;65(2):125-31.
- 4.内藤裕二. 酪酸菌を増やせば健康・長寿になれる. 東京: あさ出版; 2022. pp.1-149
- 5.Takagi T, et al. Typing of the Gut Microbiota Community in Japanese Subjects. Microorganisms. 2022;10(3):664.
- 6.Barcelona C, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. Nat Med. 2019;25(8):1234-42.
- 7.Shin J, et al. Ageing and rejuvenation models reveal changes in key microbial communities associated with healthy ageing. Microbiome. 2021;9(1):240.
- 8.Matsumoto M, et al. Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. PLoS One. 2011;6(8):e23652.

アンケート集計結果:神戸ヘルス・ラボ2023

回答者計: 384 名 (女性 250 名、男性 134 名)

アンケート回答へのご協力をありがとうございました。

頂きました貴重なご意見は今後のヘルスケア市民サポーターの運営に活かして参ります。



神戸ヘルス・ラボのニュースレター (KOBE 健康情報局) で 取り上げてほしいテーマはありますか? (複数選択)

運動	51%
歯の健康	51%
認知機能	48%
睡眠	47%
食事	45%
腸活	42%
メンタル	38%
フレイル予防	33%
ストレス軽減	30%
美容	25%
スマートウォッチやアプリ	25%
フェムケア	23%

皆さまからのご意見

国際都市「神戸」の未来に貢献できる機関になる事を期待。
元氣な間に皆さんの役に立てる自分でいたい。
医療産業都市として様々な研究をされる中で、
市民側も協力するので、研究成果を還元してほしい。

最新のヘルスケア、幅広い年齢層に向けた健康情報の提供。
継続的に利用できる健康アプリなどで参加したモニター調査
の結果や成果を知りたい

日本人全体と比べて神戸市民の健康にどのような特徴がある
のか知りたい。

スマートウォッチの使い方の指導機会があれば嬉しい。
楽しんで継続できるようなプログラム作りを期待したい。



神戸ヘルス・ラボのモニター調査について どのようなモニターに参加したいですか?

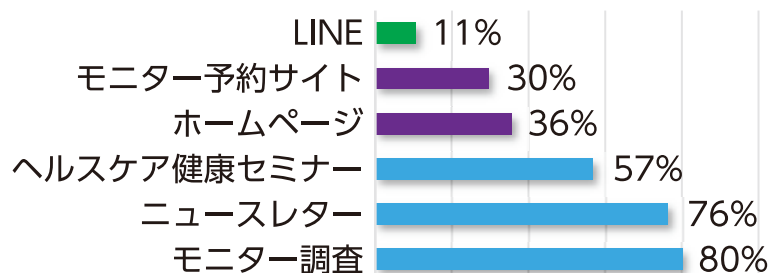
睡眠	55%
認知機能	49%
腸活	47%
ストレス軽減	37%
フレイル予防	35%
スマートウォッチやアプリ	35%
美容	34%
フェムケア	27%

皆さまからのご意見

- 参加について
年齢制限で参加できない。
参加テーマが少ない。
インターネットやパソコンでの参加できない。
いつもあつという間に予約が埋まって残念。
- モニターに参加された方より
初めて腸内細菌の傾向などを知ることができた。
健康に対する新たな気付きもあり、また参加したい。
結果を調査、研究に役立ててほしい。
自身の測定データや結果が欲しい。
調査後に提供された結果で今後の改善点を詳しく知りたい。



神戸ヘルス・ラボに関して 知っていることを 選んで下さい。(複数選択)



レジリエンスを高めて、活き活き健康生活!



大阪大学大学院医学系研究科 先進融合医学共同研究講座 特任教授 萩原圭祐

みなさん、「レジリエンス」をご存知でしょうか。

レジリエンスは「回復力」といわれ、困難な状況や危機的状況に直面した際に、うまく適応し、成長していくために必要な力になります。何かと変化やストレスの多い現代社会で、心身の健康を保って生き抜くためには「レジリエンス」を理解することが重要です。私たちの研究で、レジリエンスを育むには社会の中で、喜びや悲しみを分かち合うことが大切ということが分かってきました。また、レジリエンスは食事や運動、睡眠といった基本的な生活習慣によって支えられていることも分かっています。「レジリエンス」を知って、心と身体の健康を取り戻しませんか？

大阪大学先進融合医学共同研究講座では、レジリエンスを見える化し、日々の健康増進に役立てて頂こうとレジリエンス健診を立ち上げ、2022年7月より神戸ヘルス・ラボ、株式会社ヘルスプロモーションと共に健診を開催し、既に250名を超える方々にご参加頂いています。独自の日本人向けのレジリエンス尺度を用いた心の評価、体組成成分分析などによる正確な身体の評価に腸内細菌叢検査、自律神経機能評価などを組み合わせた個人のレジリエンスを総合評価するシステム構築を目指しています。各年代別に男女約50名ずつのご協力を基に、日本人のレジリエンスの現状を明らかにしていきます。また、同時に、個人にマッチしたレジリエンス向上のプログラムを提供できるような検証もすすめております。

今年度は、男性の参加者と、20代～30代の女性の参加者を募集いたします。各年代先着50名に腸内細菌叢検査を無料で実施頂けます。



モニターに参加すると

- ①体組成（筋肉量や脂肪量など）に基づいた生活指導
- ②腸内細菌叢の解析結果
- ③自律神経のバランス結果

が受け取れます。

～レジリエンスモニター調査にご協力ください!～

レジリエンス健診の詳細や開催予定日時などは下記のホームページにてご確認ください。

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/kanpou/resilience/index.html>
(大阪大学大学院医学系研究科 先進融合医学共同研究講座)



「KOBE 健康情報局」

愛称募集!



「KOBE 健康情報局」は、ヘルスケア市民サポーターのみなさまの健康増進に寄与する情報紙を目指しています。

今後更に、サポーターのみなさまに、愛着をもって頂ける情報紙としていくため、愛称を募集いたします。

愛称は、2024年3月に発行予定の30号より利用予定です。

応募について

応募資格：神戸市在住・在勤・在学の方。1人3点まで。

応募方法：愛称応募フォーム、FAX、郵送

愛称応募フォーム：<https://questant.jp/q/Khlab202327>



採用者には
**クオカード
5,000円**
ノミネート作
クオカード
1,000円

FAXや郵送での応募の際は、
下記項目を漏れなくご記載ください。

- ① 愛称(ふりがな)
- ② 愛称命名理由(意味・思いなど)
- ③ 応募者の
氏名、連絡先(住所、メールアドレスor電話番号)
ヘルスケア市民サポーター番号

締切

**2023年
7月31日(月)**

ヘルスケア市民サポーターに未登録の方はぜひこの機会にご登録ください!

たくさんのご応募をお待ちしております!

選考について

1. 神戸ヘルス・ラボ事務局にてノミネート選定
(5点以内)
2. ノミネート作の公表およびサポーター投票
(28号を予定)
3. 投票結果を参考に
神戸ヘルス・ラボ事務局にて最終決定。
(29号にて発表予定)

お問合せ 神戸ヘルス・ラボ事務局
healthcare@fbri.org

応募先

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
クラスター推進センター
神戸ヘルス・ラボ事務局
〒650-0047
神戸市中央区港島南町1丁目
5番2号 神戸キメックセンタービル7F
FAX: 078-306-0752

神戸ヘルス・ラボ事務局

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 クラスター推進センター
神戸ヘルス・ラボ事務局

〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目5番2号 神戸キメックセンタービル7F
電話: 078-306-0719 E-mail: healthcare@fbri.org
<https://www.fbri-kobe.org/cluster/healthcare/>

