

腸内細菌叢と老化細胞のクロストーク：老化を促進する悪循環

東北大学ヘルスパン研究センター

東北大学加齢医学研究所

河本 新平

老化は、時間の経過とともに多様な組織や器官の機能を低下させ、加齢性疾患の発症リスクを顕著に高める生物学的なプロセスである。近年、この老化の進行を駆動する因子として、細胞分裂を停止した「老化細胞」の蓄積が注目されている。老化細胞は単に機能が停止した状態ではなく、Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) と呼ばれる現象を通じて、炎症性サイトカインやケモカイン、細胞外マトリックス分解酵素などの炎症性物質を周囲に持続的に分泌する。この SASP に起因する慢性炎症が、がん等の多岐にわたる加齢性疾患の発症原因となり、さらなる老化の連鎖を引き起こす。

こうした背景から、老化細胞を特異的に除去する薬剤「セノリティクス (Senolytic drug)」の開発が世界的に急速な進展を見せており、健康寿命の延伸を目指した臨床応用への期待が高まっている。すでに複数の薬剤候補が報告されているものの、その効果の再現性や組織特異性については依然として議論の余地があり、確実に臨床応用へと繋がる候補物質は未だ限定的であるのが現状である。さらに、近年の研究では、老化細胞が組織維持や修復において有益な役割を果たしている可能性も報告されており、老化細胞の無差別な除去がかえって生体にとって有害な作用を及ぼすリスクも指摘されている。したがって、蓄積した老化細胞を事後的に除去する手法だけでなく、老化細胞の誘導に至る根本的な「生体ストレス」を特定し、その要因を事前に排除または制御すること、すなわち老化細胞の誘導の必然性を低減させるアプローチこそが、より安全かつ効率的な健康寿命の延伸法であると考えられる。しかし、この細胞老化を惹起する直接的な生体ストレスの正体については、未だ十分に解明されていない。

そこで我々は、人体の最大級の免疫組織であり、常に外部環境と接する腸管内に共生する「腸内細菌叢」に着目して研究を行ってきた。マウスを用いた加齢プロセスの解析の結果、加齢に伴い腸内細菌依存的に回腸の胚中心 B 細胞に細胞老化が誘導されることを新たに見出した。さらに、同一個体の加齢過程における IgA 産生量と腸内細菌叢の変化を詳細に追跡したところ、加齢に伴い IgA の産生量および多様性が顕著に低下し、これに呼応して細菌叢の組成が有意に変化することを明らかにした。興味深いことに、これらの変化は B 細胞の細胞老化に起因しており、劣化した免疫系が細菌叢のバランスの乱れを招く一因となっていることが示唆された。さらに、この B 細胞老化を誘発するストレス因子として、グラム陰性細菌の外膜成分であるリポ多糖 (LPS) を特定し、B 細胞の細胞老化を特異的に誘

導する活性を持つ特定の腸内細菌種を同定することにも成功した。これらの知見は、宿主免疫系と細菌叢のクロストークの破綻が「腸管老化」を駆動するメカニズムの一つであることを示している。さらに、同様の B 細胞老化が顎下リンパ節においても生じ、口腔細菌叢のバランス破綻に寄与していることも確認しており、全身の粘膜において加齢とともに生じる共通の現象である可能性が示唆された。

本講演では、加齢に伴う B 細胞老化が腸管および口腔の細菌叢バランスに与える影響を中心に、最新の知見を紹介する。本研究が明らかにした「老化細胞誘導の源流」としての細菌叢制御は、従来のセノリティクスに代わる、あるいはそれを補完する新たな老化制御戦略の基盤となることが期待される。