

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18457

研究課題名（和文）奄美群島の百寿者をもつ特徴的な腸内細菌叢を指標としたヒト長寿腸内科学への展開

研究課題名（英文）Development of human longevity gut microbiology using the unique gut microbiota of centenarians in the Amami Islands as an indicator

研究代表者

森田 英利（Morita, Hidetoshi）

岡山大学・環境生命科学研究所・教授

研究者番号：70257294

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：奄美群島の名瀬島、徳之島、喜界島の95歳以上の島民43名の糞便を用いて腸内細菌叢解析を行い、奄美群島の長寿者の腸内細菌叢を特徴づけ、健康寿命と腸内細菌叢に関する相関関係を明らかにした。奄美長寿者は、日本の他の地域の長寿者（90歳以上）よりもBifidobacterium属、Akkermansia属、Methanobrevibacter属（古細菌）の占有率が高かった。さらに奄美長寿者は、他の地域の高齢者や長寿者と比べて、腸内細菌叢の高い多様性を有していた。また、健康状態が悪化するに従い多様性が低下しており、健康状態の悪化によって占有率が減少する特徴的な細菌も明確にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

奄美長寿者は、他の地域の高齢者や長寿者と比べて腸内細菌叢のより高い多様性を有していた。来るべき高齢化社会において「健康寿命」は重要なキーワードと考えられるようになっており、健康寿命と腸内細菌叢の構成細菌にも興味もたれる。健康者と種々の病態の患者では腸内細菌叢の構成細菌の多様性の低下が指摘されているが、本研究の結果、健康状態が悪化するに従い多様性が低下しており、腸内細菌叢の多様性の重要性をあらためて認識する知見を得ることができた。健康寿命を維持するために社会的な啓蒙として腸内細菌叢の多様性を維持する日常生活や食事を摂る重要性を示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：Fecal samples from 43 islanders aged 95 years or older on Nase, Tokunoshima, and Kikai islands in the Amami archipelago were analyzed for gut microbiota to clarify the characteristics of the gut microbiota of long-lived people in the Amami archipelago and to provide insight into the correlation between healthy life expectancy and gut microbiota. Long-lived individuals in Amami had higher occupancy rates of Bifidobacterium, Akkermansia, and Methanobrevibacter (archaea) than long-lived individuals (90 years and older) in other parts of Japan. Furthermore, the long-lived people in Amami had a higher diversity of gut microbiota than the elderly and long-lived people in other regions. The study also revealed unique bacteria whose diversity decreased with worsening health status and whose occupancy decreased with worsening health status.

研究分野：細菌学

キーワード：長寿者 腸内細菌叢 腸内フローラ 奄美群島 Bifidobacterium Akkermansia Methanobrevibacter

1. 研究開始当初の背景

世界保健機関(WHO)が2018年に発表した統計によると、男女の平均寿命のランキング1位は日本で、84.2歳。2018年時点で日本は世界一長生きの国となっている。また、2020年9月15日の厚生労働省の発表によると全国の100歳以上の長寿者が過去最多の8万450人となり、初めて8万人を超え50年連続で増加している。

日本人長寿者の腸内細菌叢を解析し、その特徴を明らかにするため、長寿で有名な奄美群島に着目した。日本全国平均では10万人あたり48.45人である百寿者が、奄美群島は百寿者が10万人あたり136.75人で、これは日本全国平均の約3倍になる。また奄美群島から特定のポイントにおける世界最長寿者が3名いた実績がある。

当研究室では、奄美群島に在住する長寿島民の腸内細菌叢の特徴を明らかにしてきた。その先行研究において奄美群島の長寿島民の腸内細菌叢は、海外の論文(Wu L, mSystems, 2019)と傾向が一致し、奄美群島での長寿者は他の地域の高齢者や長寿者と比べて高い多様性を有していた。一方、細菌叢解析ソフトのアップデートも頻繁に行われているため、本研究では同じ塩基配列に対して、Qiime1(ver.1.9.1)とQiime2(ver.2019.7)のパイプラインで解析し、その結果の違いについて考察した。

2. 研究の目的

名瀬島、徳之島、喜界島の徳洲会病院に来院歴のある95歳以上の島民の自然排泄後に採取された糞便から細菌ゲノムを精製し得られた塩基配列に関して、2種類のパイプラインにおける細菌叢解析ソフトの違いによる腸内細菌叢の比較を行った。

糞便から精製した細菌ゲノムの16S rRNA 遺伝子配列を、Qiime2(ver.2019.7)を用いてデータ解析を行った。

同塩基配列は、当研究室の先行研究によりQiime1(ver.1.9.1)で解析しているの、それらの結果との比較を行った。さらに、43名の長寿者の健康状態を3つのグループに分類し、腸内細菌叢の特徴についても2つの解析ソフトでの違いを比較した。

3. 研究の方法

本研究は、徳洲会グループ共同倫理委員会(TGE00876-01)、全薬工業株式会社生命倫理委員会(2017-02)と岡山大学生命倫理審査委員会(研1612-031、研1612-031)から承認を得た上で、奄美群島の長寿者43名(98.34±3.00(歳):男3名、女40名)の糞便を採取した。

本研究では、それらの糞便から精製した細菌ゲノムの16S rRNA 遺伝子配列のV3-V4領域についてQiime2(ver.2019.7)を用いて腸内細菌叢解析を行った。当研究室の先行研究により同塩基配列についてQiime1(ver.1.9.1)で解析しているの、それらの結果との比較を行った。

さらに、43名の長寿者の健康状態を、[Group1]経口摂取が可能で歩行が可能、[Group2]摂食状態が経口摂取(自力/介助)で歩行が不能、[Group3]摂食状態が経管栄養で歩行が不能の3グループに分類(表1)し、それぞれのグループにおいて構成する腸内細菌叢の特徴についても上記2種類の解析ソフトでの違いを比較した。

表1. 健康状態に基づく奄美長寿者の分類

分類	Group 1 (n=11)	Group 2 (n=26)	Group 3 (n=6)
栄養摂取	経口摂取 (自力/介助)	経口摂取 (自力/介助)	経管栄養
歩行状態	歩行可能 (車いす併用を含む)	歩行不能	歩行不能

4. 研究成果

Qiime1では、健康状態が悪化するに従い多様性が低下しており、Qiime2での解析においても同様の結果が得られた。Qiime2の解析により、Qiime1ではみられなかった*Synergistes*属、*Collinsella*属、*Streptococcus*属、*Butyricoccus*属、*Eubacterium*属、*Alistips*属、*Paraprevotella*属、*Lacnospira*属、*Roseburia*属が新たにアサインされた。そして古細菌である*Methanobrevibacter*属が多かった(図1~図3)。

一方、Qiime1解析で健康状態の悪化によって占有率が減少する特徴的な属に加えてQiime2解析では*Collinsella*属、*Streptococcus*属、*Butyricoccus*属、*Eubacterium*属、*Alistips*属、*Paraprevotella*属、*Lacnospira*属、*Roseburia*属が減少していた。また占有率が上昇する特徴的な属として*Christensenella*属、*Eggerthella*属、*Anaerotruncus*属がQiime1での解析によって得られているが、Qiime2での解析により*Synergistes*属が上昇を示す属として新たにアサインされるなど、Qiime2での解析の方がアサインされる属が増えていることが確認された(図2、図3)。

奄美長寿者は、他の地域の高齢者や長寿者と比べて腸内細菌叢のより高い多様性を有していた。来るべき高齢化社会において「健康寿命」は重要なキーワードと考えられるようになっており、健康寿命と腸内細菌叢の構成細菌にも興味もたれる。健常者と種々の病態の患者では腸内細菌叢の構成細菌の多様性の低下が指摘されているが、本研究の結果、健康状態が悪化するに従

い多様性が低下しており、腸内細菌叢の多様性の重要性をあらためて認識する知見を得ることができた。健康寿命を維持するために社会的な啓蒙として腸内細菌叢の多様性を維持する日常生活や食事を摂る重要性を示唆するものである。奄美群島の伝統食を調べてみると、この地域特有の「ミキ」やそてつ味噌、パパイヤの味噌漬けなどの発酵食品と水溶性食物繊維を組み合わせた食が多いことが知られている。「ミキ」は、おかゆとすりおろしたサツマイモ、砂糖で作る発酵飲料で、栄養価が高く消化に負担がかからないことから赤ん坊から高齢者まで幅広く愛飲されている。そのような食事内容と本研究成果の腸内細菌叢との相関を考察することは興味深いと考えている。

【文献】

Wu L., et al., mSystems, 2019, Jul-Aug; 4(4): e00325-19.

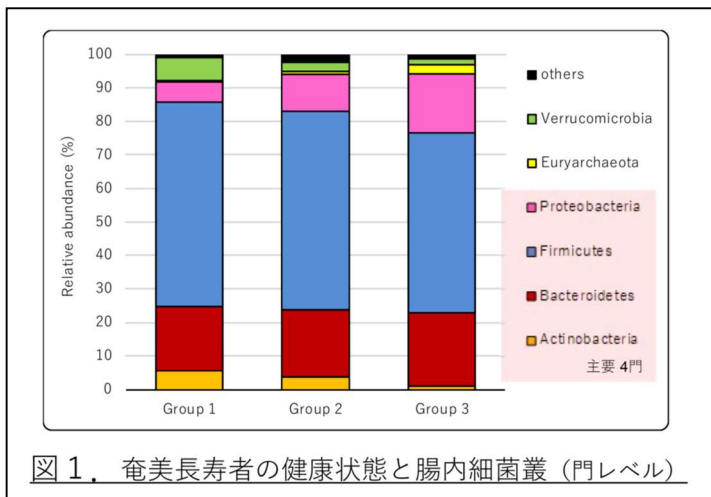


図1. 奄美長寿者の健康状態と腸内細菌叢（門レベル）

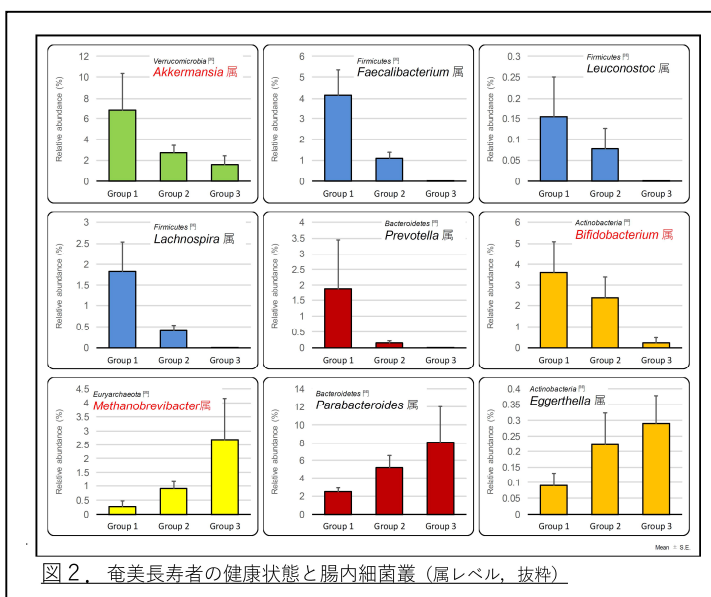


図2. 奄美長寿者の健康状態と腸内細菌叢（属レベル、抜粋）

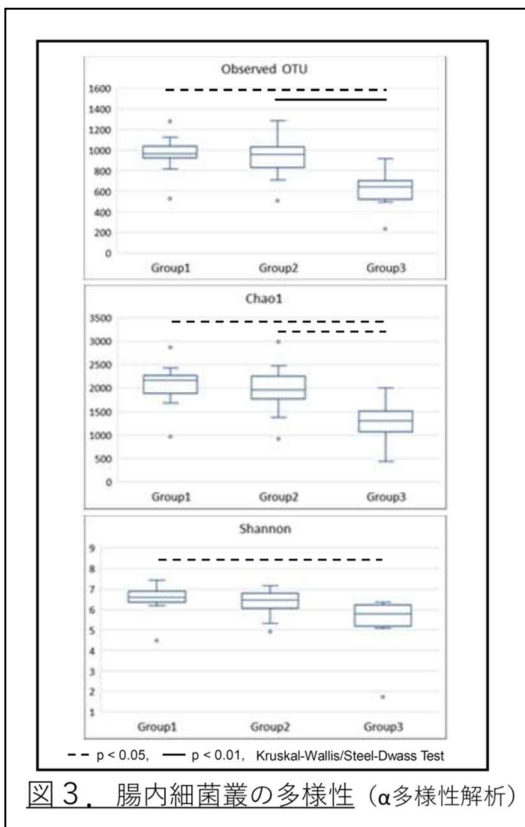


図3. 腸内細菌叢の多様性（α多様性解析）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大平はる香, 永田岳史, 高橋雅行, 武原正明, 藤田安彦, 松浦甲彰, 浦元智司, 上山泰男, 森田英利
2. 発表標題 奄美群島に在住する長寿の島民の腸内細菌叢と健康状態の関係
3. 学会等名 第23回腸内細菌学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田岳史, 高橋雅行, 武原正明, 藤田安彦, 松浦甲彰, 浦元智司, 上山泰男, 森田英利
2. 発表標題 奄美群島に在住する長寿の島民の腸内細菌叢の解析
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奄美群島に在住する長寿の島民の健康状態と腸内細菌叢の関係
2. 発表標題 大平はる香, 永田岳史, 高橋雅行, 武原正明, 藤田安彦, 松浦甲彰, 浦元智司, 上山泰男, 森田英利
3. 学会等名 第23回腸内細菌学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------