

参考資料

【研究の目的】

我が国の少子高齢化の進展に伴い、医療費および介護費の増大、さらには労働人口の減少などが国民全体の問題となっており、この問題解決へのアプローチのひとつが健康寿命の伸長です。老年病の主要因は慢性炎症にあり、抗炎症作用を有し高齢者のQOL*1を維持する食品の開発が期待されています。

我々は、ポリアミン*2を増やすことで慢性炎症が抑制され、老年病のリスクが減少し、健康寿命が得られるとの仮説のもと、研究を進めてきました。

ポリアミン

慢性炎症抑制

老年病予防

健康寿命

その結果、2011年に「健康寿命伸長のための腸内ポリアミン濃度コントロール食品」の開発研究において、プロバイオティクスビフィズス菌「LKM512」の投与により、腸内ポリアミン濃度の上昇に伴うマウスの大腸老化抑制と寿命伸長効果が得られることを報告しました。

また、これまでの研究で、ポリアミン産生能力が低い菌種構成である高齢者やアトピー患者にLKM512を投与することで腸内菌叢が変動し、腸内ポリアミン濃度が高まり、炎症抑制やアトピー症状軽減に有効であることを報告してきました。しかしながら、LKM512投与による大腸内ポリアミン濃度の上昇は個体差が大きく、安定したポリアミン産生は困難でした。

そこで本研究では、大腸内でポリアミン産生を高める物質を探索し、健康寿命伸長効果(寿命の伸長と共に高齢者のQOLを向上させるために必要な学習・記憶力の維持)を確認することを目的としました。

*1 QOL:クオリティ・オブ・ライフ。生活の質。生命の長さのみに注目するのではなく、人間らしく、満足して生活しているかを評価する概念。

*2 ポリアミン:ポリアミンはすべての生物種の全細胞に普遍的に存在し、DNA、RNA、およびタンパク質の合成や安定化、細胞の増殖や分化など多方面の生命現象に関連しており、細胞の正常な活動のために必須の物質。特に老年病の主要因である慢性炎症の抑制に有効で、健康寿命との関連性が注目されているほか、最近では脳機能への関与も示唆されている。しかしながら、加齢に伴い産生能力が低下することから、生体外から摂取することでアンチエイジング効果を得る試みがなされている。

【方法】

4日間の統一食事を摂取したヒト糞便をメタボロミクス*3により網羅的に解析し、ポリアミンの一つであるプトレッシンと相関性のある物質を探索しました。相関性のある物質の中から、腸内細菌の培養および糞便培養試験によりポリアミン増強物質を決定し、マウスおよびラットを用いた試験にてその効果を検証しました。

次に12ヶ月齢の雌性マウスを3グループ(7匹)に分け、それぞれにポリアミン増強物質、すでに腸内ポリアミン濃度の上昇作用が確認されているビフィズス菌LKM512、およびポリアミン増強物質 & LKM512混合物を週3回、6ヶ月間経口投与し、腸内環境、炎症、加齢指標タンパク質*4、脳に与える影響を詳細に調べました。

さらに14ヶ月齢の雌性マウス(128匹、日本人平均寿命換算で50歳程度)と雄性マウス(20匹)とをポリアミン増強物質 & LKM512混合物投与群と対照群の2グループに分け、週3回、1年間経口投与し、寿命と学習・記憶力に与える影響を評価しました。学習・記憶力の測定は、投与6ヶ月後に実施したモリス水迷路試験*5にて判定しました。

*3 メタボロミクス:細胞や生体内に存在するアミノ酸や糖、脂質などの代謝物質を網羅的に測定し、生命現象を総合的に理解しようとする研究分野。

*4 加齢指標タンパク質(SMP30):加齢に伴って著しく減少するタンパク質。生体の老化マーカーとして使用。

*5 モリス水迷路試験:空間学習・記憶力の代表的な評価方法のひとつ。直径120cm、深さ30cmのタンクに水を入れ、マウスが回避できるための直径10cmのゴールを水面下に置く。円形タンクを4つの区域に分け、ある区画の中央にゴールを設置し、マウスを泳がせ、ゴールに到達する時間やゴールを取り除いた際にその位置を泳ぐ時間を測定する。

【結果】

統一食摂取糞便のメタボロミクス解析により221成分が検出され、ヒト糞便中のプトレッシン濃度と正の相関のある物質を探索し、安全で安価な7種類を候補物質としました。これらの候補物質を用いた腸内細菌の培養および糞便培養による検証の結果、ポリアミン増強物質はアミノ酸のひとつである「アルギニン」(以下Arg)に決定しました。

マウスおよびラットにArgを経口投与したところ、ほぼすべての個体において腸内ポリアミン濃度が上昇しました。一方、抗生物質で腸内菌叢を破壊したマウスにArgを投与してもポリアミンは産生されませんでした。また、安定同位体ラベル化Argを用いた試験の結果、大腸内で増加したポリアミンは、経口投与したArgを元に腸内常在菌により合成されることが確認されました。これは、個体差を超越して腸内菌叢に目的の生理活性物質を生成する技術の開発に初めて成功したことを示しています。

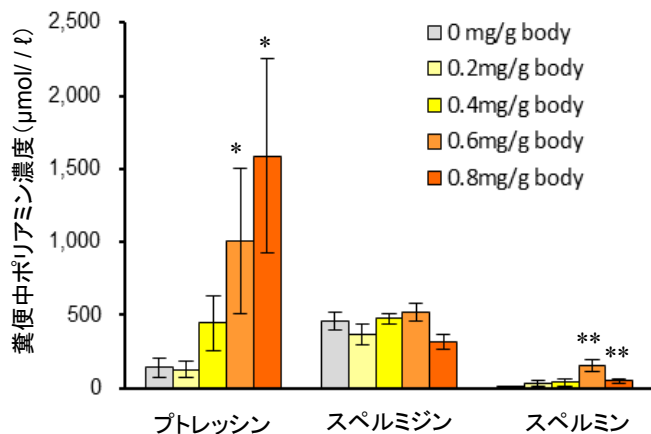


図1.マウスへのArg経口投与が糞便中ポリアミン濃度に与える影響(* $p < 0.05$,** $p < 0.01$)
Arg投与量に依存して、糞便中プトレッシン濃度の上昇が認められた。

6ヶ月間の経口投与試験の結果、LKM512またはArg単独より、Arg&LKM512混合投与の方がポリアミン濃度は上昇し、抗炎症作用や加齢指標タンパク質減少抑制が強く効果的であることと、脳内代謝にも影響が出ることを確認しました。この結果は、大腸内ポリアミン濃度の上昇により、ポリアミンによる大腸バリア機能の充実作用、抗炎症作用、抗変異原作用、抗酸化作用、オートファジーなどが総合的に働き、老化抑制、寿命伸長効果が得られるという我々の仮説を裏付けています。

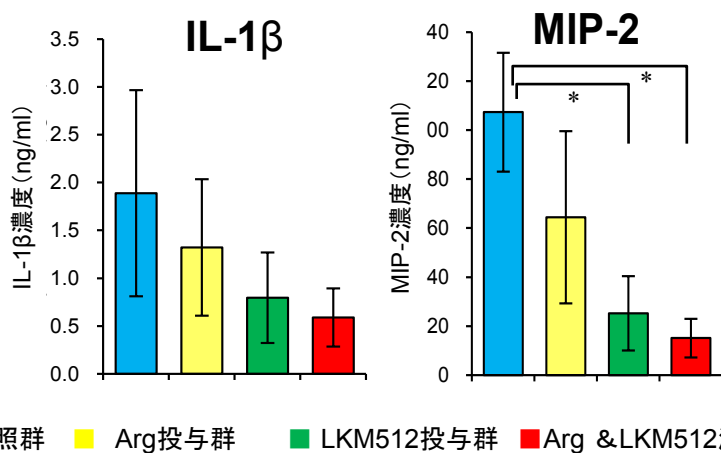


図2. Arg, LKM512およびArg&LKM512混合物の経口投与がマウスの血清サイトカインに及ぼす影響(* $p < 0.05$)
Arg&LKM512混合物を投与した際に、炎症を誘導する物質である炎症性サイトカインIL-1β、MIP-2の濃度が最も低くなった。

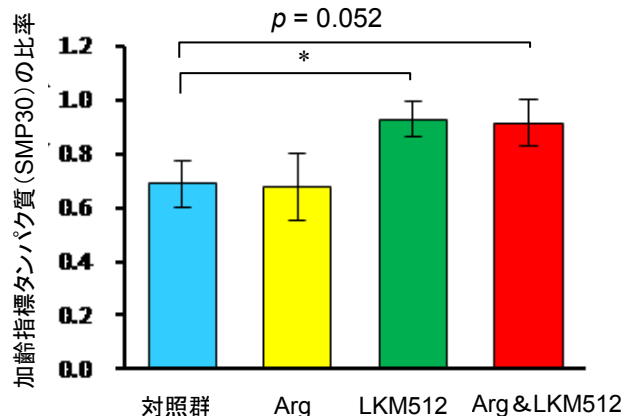


図3. Arg, LKM512およびArg&LKM512混合物の経口投与がマウス肝臓組織の加齢指標タンパク質(SMP30)に及ぼす影響(* $p < 0.05$)
加齢指標タンパク質は老化とともに減少するが、LKM512またはArg&LKM512混合物を6ヶ月間経口投与することによって、対照群と比較して減少が抑制された。

大規模長期投与試験では、雄性マウス、雌性マウス共に、Arg&LKM512混合投与群で寿命伸長効果が認められました。これまでの我々の研究では、実験開始時、マウスの月齢は10ヶ月齢(日本人平均寿命換算35歳程度)でしたが、今回さらに高齢の14ヶ月齢(日本人平均寿命換算50歳程度)からの投与開始でも寿命伸長効果が得られました。また、実験期間中の食事制限はなく、体重の差が認められなかったことから、一般的に言われているカロリー制限による寿命伸長と異なるメカニズムであることがわかりました。

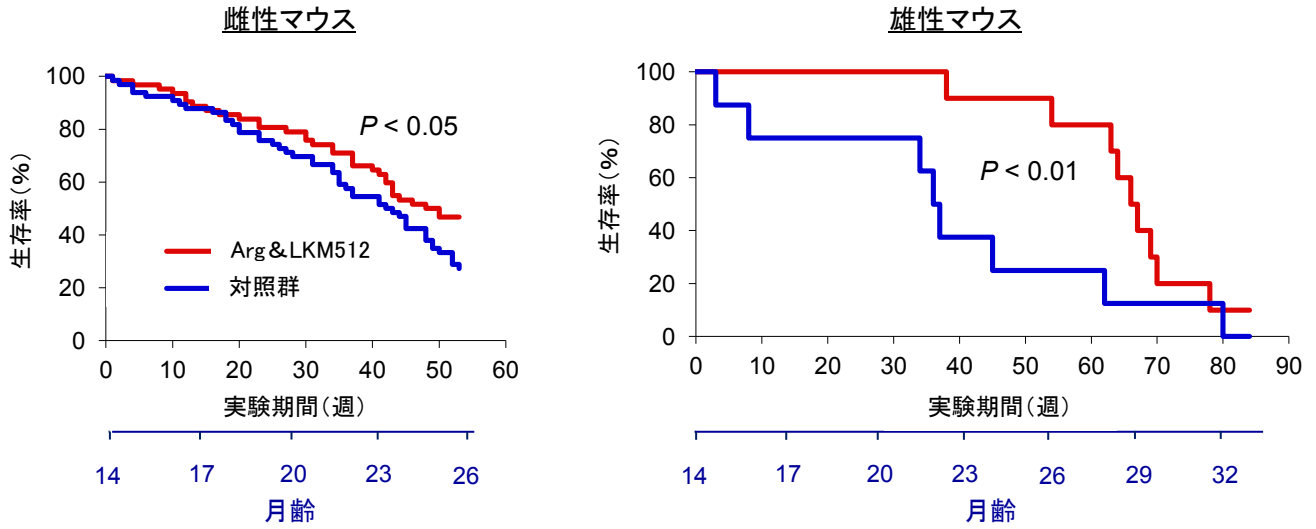


図4. Arg&LKM512混合物の経口投与がマウスの寿命に及ぼす影響

また、投与開始6ヶ月後に実施したモリス水迷路試験の結果、実験開始3日目にArg&LKM512混合投与群のゴールへの到達時間が有意に短くなり、ゴールの位置を早く学習することがわかりました。ゴール区域の遊泳時間は投与前は差がありませんでしたが、6ヶ月後はArg&LKM512混合投与群で、対照群と比較し有意に高くなりました。Arg&LKM512投与群が対照群と比較して学習・記憶力が高かったことは、この食品が高齢化社会のQOLの維持に有効である可能性を示しています。

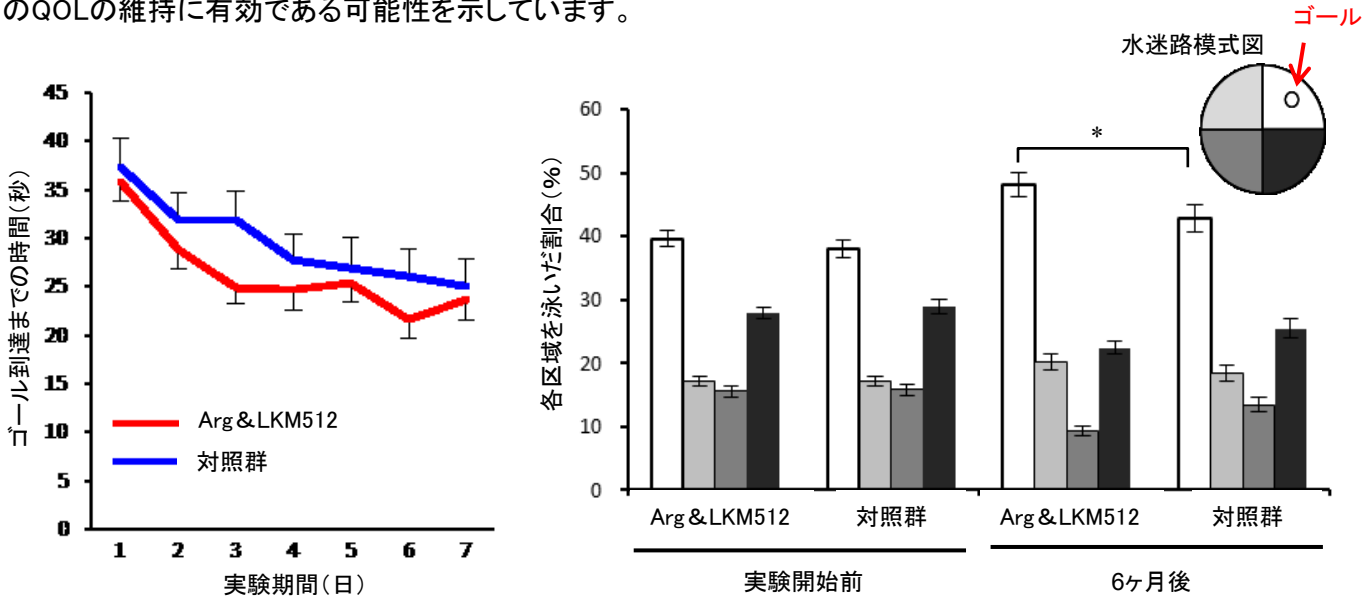


図5. Arg&LKM512混合物の経口投与がモリス水迷路のトレーニング期間のゴール到達までの時間に及ぼす影響(** $p < 0.01$)

実験開始3日目で、Arg&LKM512混合物投与群のゴールへの到達時間が対照群に比べて有意に短くなった。

図6. Arg&LKM512混合物の経口投与がモリス水迷路試験における各区域を泳いだ割合(* $p < 0.05$)

グラフは4つに分けたプールの各区域を、マウスが泳いだ割合を示している。白い棒グラフがゴールのある区域(右上)を泳いだ割合を示す。実験開始前は、Arg&LKM512混合物投与群と対照群の間に差はなかったが、6ヶ月後は対照群と比較して有意にゴールのある区域を泳いだ割合が高くなった。

大腸カニューレ挿入ラットを用いた実験で大腸内での有効なArg量を調べた結果、4.4mg/kg・体重で、ヒト60kg換算で264mgとなり、大腸まで届くコーティング処理等でサプリメントとして摂取可能な量でした。

研究組織

木邊量子(理化学研究所イノベーション推進センター辨野特別研究室)
栗原新(京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科応用生物学専攻)
坂井友美(京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科応用生物学専攻)
鈴木秀之(京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科応用生物学専攻)
大賀拓史(ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社)
澤木笑美子(協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)
村松幸治(協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)
中村篤央(協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)
山下文乃(協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)
北田雄祐(協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)
掛山正心(東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター 健康環境医工学部門)
辨野義己(理化学研究所イノベーション推進センター辨野特別研究室)
松本光晴(協同乳業株式会社研究所技術開発グループ)

責任著者:松本光晴(協同乳業株式会社研究所技術開発グループ 主任研究員)

本研究への支援

本研究は、独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構・生物系特定産業技術研究支援センター「イノベーション創出基礎的研究推進事業」の支援を受けました。

平成21年度課題「健康寿命伸長のための腸内ポリアミン濃度コントロール食品の開発」
(研究代表者:松本光晴)

論文情報

Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice

Ryoko Kibe, Shin Kurihara, Yumi Sakai, Hideyuki Suzuki, Takushi Ooga, Emiko Sawaki, Koji Muramatsu, Atsuo Nakamura, Ayano Yamashita, Yusuke Kitada, Masaki Kakeyama, Yoshimi Benno & Mitsuharu Matsumoto*

*Corresponding author

腸内常在菌による大腸内ポリアミンの増強はマウスの老化を遅延させる