



腸内細菌叢の遺伝子構成が宿主の寿命に影響を与える

Microbial genetic composition tunes host longevity.

Han B, Sivaramakrishnan P, Lin CCJ, et al. Cell. 2017 ; 169 : 1249-62.

近年、腸内細菌叢と宿主の老化の結びつきについてエビデンスが集積しつつある。生理的に必須な物質のうちの一部は腸内細菌叢により生成され、外因性の化学物質が宿主に及ぼす影響についても腸内細菌により調節される。高齢者では腸内細菌叢の構成が変化しており、食事による腸内細菌叢の変化が高齢者の健康状態を改善するという報告もある。今回著者らは、腸内細菌の遺伝子構成が宿主の寿命に影響を与えるかという問題について検討した。その結果、腸内細菌により分泌される多糖類が、既知の老化制御機構とは異なる機序により宿主の寿命を延伸することを見出した。

■ゲノムワイドスクリーニングにより宿主の寿命に影響する因子を抽出する

まず、宿主の老化に影響する因子を特定するため、大腸菌 *Escherichia coli* (K-12 BW25113) の単遺伝子欠損ライブラリを用いて、線虫 *Caenorhabditis elegans* に対する寿命延伸効果を検証した。通常の実験室環境で飼育すると、*C. elegans* の腸内細菌叢は単一の大腸菌株で構成される。特定の遺伝子を欠失させた *E. coli* とともに飼育することで、それぞれの *E. coli* 変異株が宿主の寿命に与える影響について比較することができる。生殖能に影響を与えることなく、新たに発生した個体を取り除く手間を省きハイスループットスクリーニングを実現するため、飼育温度を調節することで任意のタイミングで胎生致死を誘発できる変異体 (*sqt-3*) を用いてスクリーニングしたところ、3,983種の *E. coli* 変異株のうち68種

で寿命延伸効果を認めた。そのうち29種は、野生型の *C. elegans* に対しても寿命延伸効果を示した。さらに、この29種の変異株のうち21種は、宿主が成虫となってから定着した場合でも効果を示した。また、23種の変異株では、それらの欠失遺伝子を異なるバックグラウンドの野生型 *E. coli* (MG1655) にて欠失させた際にも宿主の寿命を延伸させた。これらの結果から、腸内細菌の遺伝子構成が宿主の老化プロセスに影響を与えること、その影響は宿主の成熟過程や細菌のバックグラウンドによらないことが示された。

■腸内細菌の遺伝子構成が老化関連病態を軽減させる

次に、これらの大腸菌変異株が、加齢関連病態を呈する宿主においても寿命延伸効果を示すか検討した。まず、*C. elegans* の変異体 *glp-1* (*ar202*) では胚細胞腫瘍の発生と体細胞への浸潤による寿命の短縮を認めるが、16種の *E. coli* 変異株において *glp-1* (*ar202*) に対する寿命延伸効果を認めた。さらに、*C. elegans* にヒトアミロイドβを発現させると身体活動性の早期低下や寿命の短縮が認められるが、この変異体に対して、14種の *E. coli* 変異株が寿命延伸効果を、12種の変異株が老化による運動低下を遅延させる効果を示した。さらに、13種は、胚細胞腫瘍抑制とアミロイドβの毒性両者に抵抗性を示すことが明らかになった。

■腸内細菌の遺伝子変異と既知の寿命制御機構の関連

E. coli 変異株による宿主への寿命延伸効果について、