

【総説】

腸内細菌叢と生物学的年齢

内藤 裕二

京都府立医科大学大学院医学研究科生体免疫栄養学

要約

老化病態の新たな特徴としてマイクロバイオームの乱れと慢性炎症が提案されている。低レベルではあるが持続的な炎症免疫応答を制御することは生物の寿命延長、老化制御の戦略上の必要条件とされている。さらに、慢性炎症の誘引として腸内マイクロバイオームの重要性も明らかになりつつある。マイクロバイオームと老化に関する最新情報、高齢者、百寿者の腸内細菌叢ならびに代謝物の特徴を紹介した。

キーワード：biological age, centenarians, chronic inflammation, metabolome, microbiome

はじめに

2013 年 Cell 誌に「The Hallmarks of Aging」^[1] という論文が掲載された。老化病態の特徴として、ゲノム不安定性、テロメアの短縮、ミトコンドリア機能障害、細胞老化など 9 つの hallmark が提案された。老化のこれらの特徴の提案は、老化の生物学に関する研究を導き、推進するのに役立っている。その後、10 年が経過し、オートファジーの障害、マイクロバイオームの乱れ、力学的性質の変化、スプライシング調節不全、炎症などの新たな老化の特徴が 2022 年コペンハーゲンでの会議で提案された^[2]。この老化の「古い」特徴と「新しい」特徴の融合は、健康長寿を達成するための基礎的、臨床的研究に、より包括的な説明を提供することができる可能性がある。とくに、低レベルではあるが持続的な炎症免疫応答を制御することは生物の寿命延長（健康長寿）、老化制御の戦略上の必要条件とされている。さらに、慢性炎症を理解する上で、マイクロバイオームの役割も明らかになりつつある。本総説では、マイクロバイオームと老化に関する最新情報、高齢者、百寿者の腸内細菌叢ならびに代謝物の特徴を紹介した。腸内細菌叢を標的にした健康長寿戦略を考える上で必要な考え方を中心に解説した。

慢性炎症と老化

ヒトの老化は必ずしも個々が同じスピードで起こるものではなく、老化の進行の程度を判定するには暦年齢とは別の老化指標が必要とされ、加齢に伴う種々の臓器の機能の低下過程を反映し、身体機能低下から推定される生物学的年齢が提案されている。そのなかでも Horvath らが提案した DNA メチル化をベースにしたエピジェネティクス年齢指標（DNAmAge）が注目され^[3]、すでにライフスタイル介入により DNAmAge が減少する若返り研究も報告されている^[4]。さらに生物学的年齢の指標として、プロテオームや血中サイトカインに着目した指標も提案され、エピジェネティクス年齢の中心的病態として慢性炎症の存在が明らかにされ^[5]、サイトカインのなかでも CXCL9 を中心にした炎症性生物学的時計も提案された^[6]。慢性炎症状態の持続が、生物学的年齢の促進因子となっていることを示していると考えられる。

加えて、腸内細菌叢をメタゲノム解析する手法が確立され、腸管の老化を制御することが生活習慣病の予防、健康長寿の延伸につながる可能性を示す重要な成果が報告されてきている。腸内細菌の ASV (amplicon sequence variant) レベルでの β 多様性の新たな指標 Bray-Curtis uniqueness による独自性指標や *Bacteroides* 属の占有率が 4 年後の生存率に影響すること^[7]、7,211 人の集団コホートを 15 年間追跡の結果、主成分分析の第 3 成分 (PC3) が死亡率と正に相関し、PC3 に腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae* family) が影響することが明らかにされた^[8]。腸内細菌科細菌は、Proteobacteria 門の優勢菌で、通性嫌気性で、ブドウ糖を発酵し、さらには硝酸還元作用を有する菌が多く、*Escherichia*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Salmonella*、

連絡先：内藤 裕二

〒 602-8566 京都市上京区梶井町 465

TEL : 075-251-5124

FAX : 075-251-5144

E-mail : ynaito@koto.kpu-m.ac.jp



図1 慢性炎症と健康長寿に関するセントラルドグマ

Shigella、*Yersinia* などが含まれる。さらに、腸内細菌科の占有率が高い群は、癌、特に消化管癌による死亡率が高い (HR 1.80, 95%CI 1.35-2.41) ことも示された。プロバイオティクスや糞便移植により線虫やマウスなどの生物の寿命を延長させることも示された。

以上の結果は、腸内細菌・腸内環境の変容→慢性炎症→エピジェネティクス→生活習慣病・老化といったセントラルドグマ (図1) が存在する可能性を示唆しており、特に腸内細菌から慢性炎症に至る科学的エビデンスを集積し、そのバイオマーカーとしての生物学的年齢を計測する技術を開発することが重要な健康長寿戦略でないか考える。

高齢者の腸内細菌叢の特徴

若年者と長寿者の腸内細菌叢のメタゲノム解析データを比較することにより、長寿に関連する細菌叢の特徴、細菌遺伝子機能の特徴、腸内環境を明らかにする研究が進められている。腸内細菌叢は門レベルでは Actinobacteria 門、Bacteroidetes 門、Firmicutes 門、Proteobacteria 門の4門が90%以上を占める主要な門であり、日本人の年齢毎の平均占有率を比較した成績は、成人の20歳代～60歳代では Firmicutes 門が70%以上の占有率であり、4門の比率は成人では大きな差はないことを示している^[9, 10]。これまでの報告は、高齢者の腸内細菌叢の特徴は、若年成人と比較して、Actinobacteria 門と Firmicutes 門の占有率の低下、Bacteroidetes 門と Proteobacteria 門の上昇、多様性の低下、糖質分解菌の減少、タンパク質分解菌の増加が特徴的であることを明らかにしてきた^[9, 11]。

さらに0～104歳の453人の健康な日本人の腸内細菌叢の主成分分析を実施すると、加齢にしたがって6つのクラスターに分類された^[12]。クラスター6は年齢中央値87.0歳の超高齢者群であるが、超高齢者群の中には暦年齢より若いクラスターの成人群と年齢相応のクラスターの高齢者があり、その比較が解析された。その結果、成人群の特徴は *Bifidobacterium pseudocatenulatum*、*Blautia wexlerae* の占有率が高く、*Lactobacillus salivarius*、*Streptococcus salivarius*、*Escherichia coli* の占有率が低いことが示された^[12]。こ

の結果は、健康的と考えられる成人群の大腸内環境は酸素濃度が極めて低く、偏性嫌気性菌が主要な細菌叢であり、*Streptococcus salivarius* といった口腔内細菌、*Escherichia coli* (Proteobacteria 門) といった通性嫌気性菌が少ないことを意味している。

京都府・京丹後市は人口10万人あたりの百寿者 (百歳以上の高齢者) が160人と全国平均の3倍近くで、日本有数の長寿地域である。実際、2018年の京都府保健所のデータからは、人口10万人あたりの百寿者の割合は、京丹後市159.8と京都市の65.6、全国平均の53.4に比較して圧倒的に高い。周辺の宮津市、伊根町、与謝野町でも百寿者のその割合は150人前後であり、この地域全体が長寿地域とも言える。京都府立医科大学は2017年に長寿・地域疫学講座 (的場聖明教授代表) を開設し、この地域の高齢者の健康長寿の秘密を探る研究を開始している。まず、京丹後市と京都市内の疾病データを比較したところ、胃癌の罹患率には差がない一方、京丹後市では大腸癌の罹患率が低く、人口10万人当りの大腸癌罹患率は市内が男性110、女性110に対して、京丹後市を含む丹後では男性59、女性62と約半数であった。さらに、認知症の発症率が低く、高齢になっても血管年齢が若い人が多いことが分かってきている。

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名の腸内細菌叢を年齢・性マッチング比較解析を実施した。結果、 α 多様性 (Chao 1, Shannon) には有意な差はないが、主座標分析による β 多様性には UniFrac Distance に有意な違いが認められた。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 *Clostridium cluster XIVa* に分類される酪酸産生菌であった (図2)^[13]。酪酸産生菌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ないものの、これまでの研究は酪酸菌の産生する酪酸が宿主に多様な影響を与えることを示している^[14, 15]。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る。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

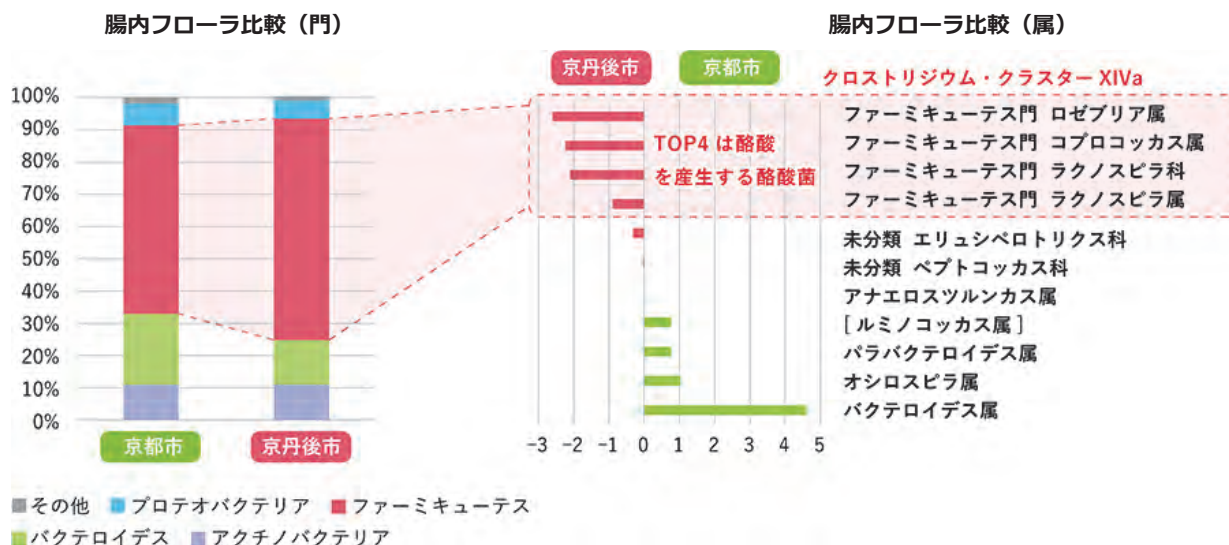


図2 65歳以上の高齢者を対象にした京都市内と京丹後市の腸内細菌叢の比較

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、フェルミ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。(文献 [13] 改変)

けでなく、フレイルやサルコペニアに対して抑制性に作用することも報告されている^[16-18]。

百寿者の腸内細菌の特徴

最近、日本人の百寿者（平均 107 歳）を対象にしたメタゲノム解析、メタボローム解析の結果が報告されている^[19]。その結果、若齢者（20-50 歳）と高齢者（80-90 歳）に比べ百寿者（100 歳以上）の腸管ではさまざまな菌種（*Alistipes*、*Parabacteroides*、*Bacteroides*、*Clostridium*、*Methanobrevibacter* 等）が増加していること、そして *Ruminococcus gnavus* や *Eggerthella lenta* 等の菌種が若齢者と百寿者で共通して増加していた。胆汁酸の代謝に関わる細菌の遺伝子群が百寿者で増加していることから、便中の胆汁酸を解析したところ、腸内細菌によって代謝される isoallo-lithocholic acid (isoalloLCA) という二次胆汁酸が顕著に増えていることが発見された。isoalloLCA の合成に関わる遺伝子解析の結果 5AR（5 アルファ還元酵素）、3βHSDH（3 ベータ水酸化ステロイド脱水素酵素）などの遺伝子を有する腸内細菌叢が関与することも明らかにされた。百寿者の腸内では isoalloLCA を合成する細菌が増加し isoalloLCA が豊富に存在しているためグラム陽性病原性細菌の排除が促進され、健康な腸内環境を維持できているのではないかと考えられる。胆汁酸の代謝物は様々な新規物質が同定されつつあり、isoalloLCA 以外にも、3-oxolithocholic acid (3-oxoLCA) や lithocholic acid 3-sulfate (LCA-3-S) などが宿主の Th17 リンパ球、制御性 T 細胞の分化を制御することが報告されている。

腸内細菌叢を標的にした寿命延長

線虫、ショウジョウバエ、メダカ、マウスを用いた研

究成果により、腸内細菌叢を変容させることが寿命延長につながる可能性が報告されている。プロバイオティクスによる寿命延長についてもいくつかの試みがある。*Streptococcus thermophilus* が抗酸化酵素を誘導し、線虫の寿命を延長させること^[20] (図 3)、*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* LKM512 がポリアミン産生を誘導しマウス寿命を延長させることなどが示されている^[21]。

腸内細菌叢が宿主の炎症応答に制御することが明らかとなり、加齢による基礎的炎症の活性化とのリンクに注目した inflammaging という概念が注目されている。Inflammaging を制御する戦略には種々のものが提案されているが、抗炎症性の腸内細菌を増加させる、あるいは炎症性腸内細菌の定着を防ぐことも一つの戦略として重要である。Bolte ら^[22]は、1,425 人を対象（健康者 871 人、炎症性腸疾患 331 人、過敏性腸症候群 223 人）に詳細な食事摂取頻度調査と腸内細菌叢との関連解析を実施した結果、消化管疾患の有無にかかわらず、植物由来の食品や魚の摂取が一貫して抗炎症作用を有する腸内細菌叢と関連することを明らかにした。具体的には、食事摂取頻度調査から食クラスターを解析し、25 クラスターに分類できることを示し、野菜、果物、脂肪の多い魚、ナッツ類、食物繊維が豊富に含まれる穀類の摂取量が多い人の腸内では、短鎖脂肪酸を産生する細菌（*Faecalibacterium prausnitzii*、*Roseburia hominis* など）の占有率が高く、抗炎症性に作用することを示した。一方、ファーストフードクラスター（肉、フライドポテト、加糖飲料、加工されたスナック類など）は短鎖脂肪酸産生菌が少なく、炎症性の細菌（*Blautia*、*Lachnospiraceae* bacteria、*Clostridium bolteae* など）の占有率と正の相関を示し、宿主には炎症性に作用する^[22]。

地中海食は最も健康的な食として全死亡率減少効果^[23, 24]

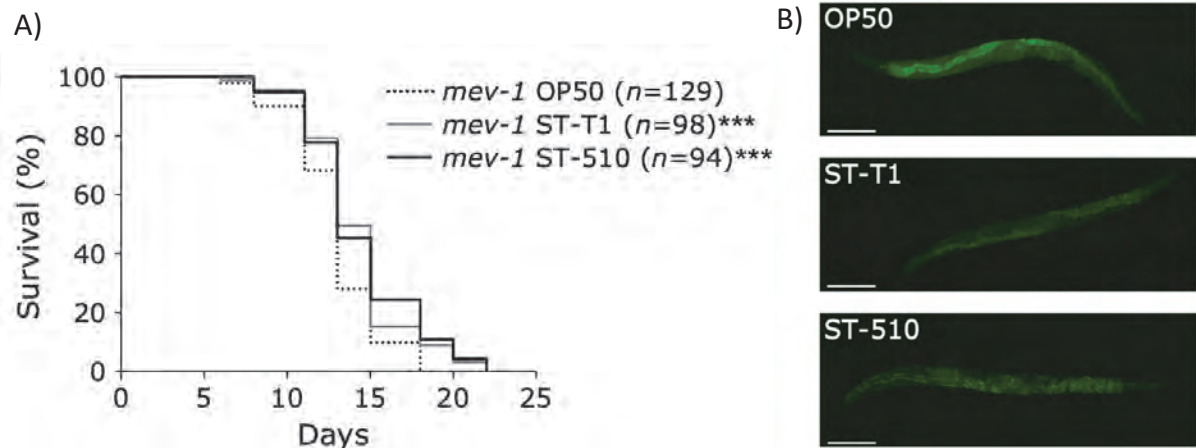


図3 *Streptococcus thermophilus* は線虫の寿命を延長させ、酸化ストレスを減少させる

Streptococcus thermophilus (ST-T1 株、ST-510 株) は有意に (***) 寿命を延長させ (A)、Day14 における細胞内過酸化水素量 (BES-H₂O₂-Ac) を抑制した (B)。(文献 [20] 改変)

が示され、その後、多くの横断的研究、介入試験の結果が報告されている。最近、この地中海食の疾病予防、健康増進効果が腸内細菌叢を介している可能性が高いことが報告された。Wang ら^[25] は、2011 ~ 2013 年に糞便腸内細菌叢検査が実施された 302 名を対象に心血管リスクスコアの減少と地中海食順守スコアの間に相関関係があることを示し、その関連は腸内細菌叢の多様性 (β 多様性主成分 PCo1) により異なることを明らかにした。さらに、地中海食による心保護作用は、*Prevotella copri* の占有率が減少した者でより強力となった。Ghosh ら^[26] は、EU5 カ国の健康者とプレフレイル合計 612 人を対象にした 1 年間の地中海食介入試験を実施し、その結果、地中海食によって変化した腸内細菌の占有率はフレイルマーカーの減少、認知機能の改善と正の相関があり、CRP や IL-17 などの炎症マーカーと負の相関が認められた。

発酵食品も注目されている。日本人は発酵食の頻度は高いものの、欧米人はチーズなどの乳製品以外には食習慣がなく、ヨーグルト、キムチ、コンブチャといった発酵食品による健康効果さらには腸内細菌叢への影響が評価されている。Wastyk ら^[27] は、健康人を対象に高食物繊維食と発酵食品群の二群無作為化前向き試験 (10 週間) を実施した結果、発酵食品が腸内細菌叢の α 多様性を増加させ、宿主の炎症応答を抑制することを明らかにした。19 種のサイトカイン、ケモカイン血中濃度が発酵食品群で経時的に低下し、単球、CD4⁺T 細胞のシグナルも pSTAT5 系を除いて抑制されていた。寿命に直接つながる研究ではないが、発酵食品による免疫、炎症への影響は重要な知見であり今後の展開に注目したい。高食物繊維食も短鎖脂肪酸産生の亢進があるが、炎症応答への影響は介入前の腸内細菌叢の多様性に依存することも示された。

以上、習慣的な健康食が腸内細菌叢を改善させ、inflammaging に抑制的に作用している知見が集積され

つつあり、生物学的年齢に対する食介入の効果を腸内細菌叢から評価することの重要性を示している。

糞便移植による寿命延長

Barcena ら^[28] は、早老症の 2 つの異なるマウスモデルを用いて、Proteobacteria 門、Cyanobacteria 門の占有率の増加、および Verrucomicrobia 門の占有率の減少、多様性の低下を特徴とするディスバイオーシスが生じていることを若年期に見いだした。また、野生型マウスからの糞便移植療法は、2 つの早老症モデルマウスの老化に伴う体温の低下、低血糖、腎血管周囲石灰化といった所見を軽減し、寿命を延長させることを報告した。さらに、*Akkermansia muciniphila* の細菌移植によっても同様の効果が確認されている。回腸内容物のメタボローム分析により、早老症マウスはディスバイオーシスの結果、二次胆汁酸生成経路が障害されており、*Akkermansia muciniphila* 菌移植によりその障害が回復していた。この結果から、早老症モデルに対して正常マウスの糞便移植を行うことで胆汁酸代謝の回復を伴って、老化現象が抑制され、健康寿命・個体寿命が延長することが明らかにされた。

この研究は加齢現象における重要な情報が含まれている。第一に百寿者において増加していた *Akkermansia muciniphila* 菌^[29] が、マウスの早老症の寿命延長に効果があることが確認されたことである。第二に *Akkermansia muciniphila* 菌が胆汁酸代謝を制御する詳細は明らかではないが、本菌と胆汁酸代謝との相関は Ushiroda ら^[30] も報告している。第三に加齢における腸内細菌叢による胆汁酸代謝の重要性が明らかになったことである。最終的にこの胆汁酸のメカニズムは、胆汁酸が腸粘膜の保護に関与している遺伝子 Reg3g 発現が亢進し、Tff3 といったタンパク質が腸上皮から多く分泌され、腸粘膜の粘液層の非薄化を抑制し、粘膜保護機構に作用することが明らかにされている。腸の老化を抑制す

ることが、全身の健康長寿につながることを明らかにした点で価値ある研究と考える。胆汁酸プロファイルは血中、便中でモニターすることが可能であり、腸内環境の指標として期待される。

若齢マウスの糞便を高齢マウスに移植すること (FMT) で、加齢によって脳内に生じた特定の変化を阻害できることが報告された^[31]。若齢ドナーマウス由来の糞便移植を受けた高齢マウスの脳は若返り、その脳内では、若齢マウスの脳に似た代謝産物と遺伝子調節パターンが認められた。さらに、若齢マウスからの糞便移植を受けた高齢マウスは、学習、記憶、不安を調べる複数の認知機能検査で行動成績が向上していた。ヒトへの応用は難しいかもしれないが、自分の若い頃の腸内細菌を保管し将来の老化に備える“自分版ノアの方舟”の可能性が見えてきたとも言える^[32]。

おわりに

腸内細菌叢を指標にした健康長寿戦略を立案するための基本的な考え方、現状での情報を示した。腸内細菌叢、腸内細菌代謝物に関する情報も集積されつつあり、それらを指標にして宿主の慢性炎症マーカー、DNA メチル化年齢との相関を解析可能なヒトコホート研究が必要と考える。さらには、生物学的な年齢を指標にした抗加齢医療を実現することが健康長寿戦略の中心になることを夢見ている。最後に、貴重な執筆の機会をいただいたことに深謝申し上げます。

引用文献

1. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell* 153: 1194–217, 2013.
2. Schmauck-Medina T, Molière A, Lautrup S, et al. New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY)* 14: 6829–39, 2022.
3. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet*. 19:371–84, 2018.
4. Fitzgerald KN, Hodges R, Hanes D, et al. Potential reversal of epigenetic age using a diet and lifestyle intervention: a pilot randomized clinical trial. *Aging (Albany NY)*. 13: 9419–32, 2021.
5. Lehallier B, Gate D, Schaum N, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat Med*. 25: 1843–50, 2019.
6. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging*. 1: 598–615, 2021.
7. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. *Nat Metab*. 3: 274–86, 2021.
8. Salosensaari A, Laitinen V, Havulinna AS, et al. Taxonomic signatures of cause-specific mortality risk in human gut microbiome. *Nat Commun*. 12: 2671, 2021.
9. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 16: 90, 2016.
10. Takagi T, Naito Y, Inoue R, et al. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol*. 54: 53–63, 2019.
11. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 19: 26–30, 2016.
12. Yoshimoto S, Mitsuyama E, Yoshida K, et al. Enriched metabolites that potentially promote age-associated diseases in subjects with an elderly-type gut microbiota. *Gut Microbes*. 13: 1–11, 2021.
13. Naito Y, Takagi T, Inoue R, Gut microbiota differences in elderly subjects between rural city Kyotango and urban city Kyoto: an age-gender-matched study. *J Clin Biochem Nutr*. 65: 125–31, 2019.
14. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 500: 232–6, 2013.
15. Wu W, Sun M, Chen F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal Immunol*. 10: 946–56, 2017.
16. Margiotta E, Miragoli F, Callegari ML, et al. Gut microbiota composition and frailty in elderly patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 15: e0228530, 2020.
17. Walsh ME, Bhattacharya A, Sataranatarajan K, et al. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. *Aging Cell*. 14: 957–70, 2015.
18. Wu CS, Wei Q, Wang H, et al. Protective Effects of Ghrelin on Fasting-Induced Muscle Atrophy in Aging Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 75: 621–30, 2020.
19. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature*. 599: 458–64, 2021.
20. Desaka N, Ota C, Nishikawa H, et al. *Streptococcus thermophilus* extends lifespan through activation of DAF-16-mediated antioxidant pathway in *Caenorhabditis elegans*. *J Clin Biochem Nutr*. 70: 7–13, 2022.
21. Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, et al.

- Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One*. 6:e23652, 2011.
22. Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, et al. Long-term dietary patterns are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Gut* 70: 1287-98, 2021.
 23. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 348: 2599-608, 2003.
 24. Knoops KT, Groot de LC, Fidanza F, et al. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *Eur J Clin Nutr*. 60: 746-55, 2006.
 25. Wang DD, Nguyen LH, Li Y, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk. *Nat Med*. 27: 333-43, 2021.
 26. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 69:1218-28, 2020.
 27. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 184: 4137-53.e14, 2021.
 28. Barcena C, Valdes-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat Med*. 25: 1234-42, 2019.
 29. Rampelli S, Soverini M, D'Amico F, et al. Shotgun Metagenomics of Gut Microbiota in Humans with up to Extreme Longevity and the Increasing Role of Xenobiotic Degradation. *mSystems*. 5: e00124-20, 2020.
 30. Ushiroda C, Naito Y, Takagi T, et al. Green tea polyphenol (epigallocatechin-3-gallate) improves gut dysbiosis and serum bile acids dysregulation in high-fat diet-fed mice. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 65:34-46, 2019.
 31. Boehme M, Guzzetta KE, Bastiaanssen TFS, et al. Microbiota from young mice counteracts selective age-associated behavioral deficits. *Nature Aging*. 1: 666-76, 2021.
 32. Bello MGD, Knight R, Gilbert JA, et al. Preserving microbial diversity. *Science* 362:33-4, 2018.

Gut microbiota and biological age

Yuji Naito

Department of Human Immunology and Nutrition Science
Kyoto Prefectural University of Medicine

Abstract

Microbiome disturbance and chronic inflammation have been proposed as new features of aging pathology. Controlling a low-level but persistent inflammatory immune response is considered a strategic prerequisite for lifespan extension and aging control in organisms. Furthermore, the importance of the gut microbiome as a trigger for chronic inflammation is becoming apparent. The latest information on the association between microbiome and aging, and characteristics of the gut microbiota and metabolites of the elderly and centenarians were introduced.

Keywords : biological age, centenarians, chronic inflammation, metabolome, microbiome