

【総説】

高齢者の腸内細菌叢と、それに影響を及ぼす諸要因

天本 隆太¹、朴 晟鎭²、牧野 博¹、青柳 幸利^{*2}

¹ヤクルト中央研究所 食品研究所

²東京都健康長寿医療センター研究所 社会参加と地域保健研究チーム

要約

ヒトの腸内細菌叢は様々な健康状態に関与する。したがって、腸内細菌叢を良好に保つことは宿主の健康維持や疾病の予防・治療に重要な役割を果たすと考えられる。高齢者においては、腸内細菌叢の悪化 (dysbiosis) がフレイルや認知機能の低下をはじめとする当該世代特有の様々な疾患の発症・増悪に繋がるとも考えられている。高齢者の健康維持に重要な役割を果たす腸内細菌叢の特徴を捉えるためには、健康な高齢者と健康状態が特に悪化した高齢者の腸内細菌叢の違いを理解することが重要である。本稿では、高齢者における健康状態と腸内細菌叢との関係を整理し、腸内細菌叢の変化を介して高齢者の健康状態に影響する可能性がある諸要因について、これまでの知見を総説するとともに、今後の課題について考えたい。

キーワード : aging, gut microbiota, dysbiosis, frailty, probiotics

1. 高齢者の腸内細菌叢の特徴

ヒトの腸内細菌叢は数百種～数千種の細菌 (糞便 1g あたり 10^{10} ~ 10^{11} 個) によって構成される複雑な生態系である^[1,2]。ヒトの腸内細菌叢構成は肥満^[3,4]や糖尿病^[5,6]、炎症性腸疾患^[7,8]などの様々な健康不良や疾病に関与するとされる。また、いくつかの臨床試験において、健常者からの糞便移植により *Clostridium difficile* 感染症の再発が極めて効果的に抑制されることが報告されている^[9,10] (近年、分子生物学的手法の発達により分類体系の更新が増加し、細菌の分類名が頻繁に変更されるが、本稿では断りが無い限り原著論文に記載された旧分類名で表記する)。このことから、腸内細菌叢を良好に保つことは宿主の健康維持や疾病の予防・治療に重要な役割を果たすと考えられる。高齢者においても腸内細菌叢の悪化 (dysbiosis) は低レベルの慢性炎症を促進し、フレイルや認知機能の低下をはじめとする当該世代特有の様々な疾患の発症・増悪に繋がると考えられている^[11]。

腸内細菌叢の構成は加齢とともに変化し、有用菌である *Actinobacteria* 門 *Bifidobacterium* の減少や有害菌である *Proteobacteria* 門 *Enterobacteriaceae* の増加が広く知られている^[12-14]。また、高齢者では、若年層に比べて主要な短鎖脂肪酸 (SCFAs) 産生菌 (*Clostridium* cluster XIVa や *Faecalibacterium prausnitzii* など) の数や占有率および腸内細菌叢の種多様性を示す α 多様性指数が低値を示すことなども複数の先行研究で報告されている^[14-16]。これらの中には、ごく自然な老化の範囲内での消化管生理機能や免疫機能の低下に伴う腸内細菌叢の変化も含まれていると考えられ、したがって高齢者の健康維持に重要な役割を果たす腸内細菌を捉えるためには、同年齢層の健常高齢者と非健常高齢者の腸内細菌叢の違いを理解することが重要である。

2. 高齢者における疾病と腸内細菌叢の関係

1) 高齢者のフレイルと腸内細菌叢との関係

高齢者における典型的な健康状態の悪化の1つにフレイルがある。フレイルは健康な状態と介護が必要な状態の中間に位置し、身体機能や認知機能の低下が見られる状態のこと^[17]を指す。これまでに、フレイル高齢者と非フレイル高齢者の腸内細菌叢の違いが多数報告されている (表1)。複数の研究報告で一貫しているのは、非フレイル高齢者に比べてフレイル高齢者では、細菌叢

連絡先 : 青柳 幸利

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

TEL : 03-3964-3241 (内線 4263)

FAX : 03-3579-4776

E-mail : aoyagi@tmig.or.jp

表 1 フレイル高齢者における腸内細菌叢

国・地域	年齢 (被験者数)	菌叢解析方法	フレイル者に特徴的な 腸内細菌叢および代謝物	文献
オランダ	70–100 歳 (23 名)	FISH	↓ lactobacilli, <i>Bacteroides/Prevotella</i> group, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>	[37]
アイルランド	64–102 歳 (178 名)	16S rRNA sequencing, 代謝物測定 (NMR)	↓ α 多様性指数 ↓ <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i> 、便中グルタル酸、酪酸 ↑ <i>Parabacteroides</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Anaerotruncus</i> , <i>Lactonifactor</i> , <i>Coprobacillus</i> , 便中グルコース、グリシン、脂質	[38]
アイルランド	64–102 歳 (371 名)	16S rRNA sequencing	→ α 多様性指数 ↓ 細菌叢構成の安定性 ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Catenibacterium</i> ↑ <i>Desulfovibrio</i> , <i>Coprobacillus</i> , <i>Anaerotruncus</i>	[34]
イギリス	42–86 歳 (728 名、女性)	16S rRNA sequencing	↓ α 多様性指数 ↓ <i>F. prausnitzii</i> ↑ <i>Eubacterium dolichum</i> , <i>Eggerthella lenta</i>	[39]
アメリカ	43–79 歳 (85 名)	16S rRNA sequencing	↓ α 多様性指数 ↑ <i>Eggerthella</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Coprobacillus</i>	[40]
アイルランド	64–104 歳 (189 名)	Shotgun metagenomic sequencing、代謝物推定	↑ <i>Clostridiales_bacterium_1_7_47FAA</i> , <i>Clostridium leptum</i> , <i>Clostridium scindens</i> ↑ 二次胆汁酸、 <i>p</i> -クレゾール、エタノール、 アンモニア、トリメチルアミン ↓ 一次胆汁酸、尿酸、マンノース	[41]
イタリア	70 歳以上 (35 名)	16S rRNA sequencing、 血中サイトカイン	→ α 多様性指数 ↓ <i>Barnesiellaceae</i> , <i>Christensenellaceae</i> 、 血中 MIP-1α、血中スレオニン ↑ <i>Oscillospira</i> , <i>Ruminococcus</i> 、血中アスパラギン酸	[42]
中国	70 歳以上 (94 名)	16S rRNA sequencing、 血中サイトカイン	→ α 多様性指数 ↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Blautia</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Megasphaera</i> , <i>Haemophilus</i> ↑ <i>Parabacteroides</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Pyramidobacter</i> , 血中 IL-6、HMGB1、Zonulin	[43]
韓国	70–90 歳 (176 名)	16S rRNA sequencing	↓ α 多様性指数 ↓ <i>Prevotella copri</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> ↑ <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium hathewayi</i>	[44]

FISH: fluorescence in situ hybridization, NMR: nuclear magnetic resonance, MIP-1α: macrophage inflammatory protein-1α, IL: interleukin, HMGB1: high mobility group box 1 protein

の α 多様性と、酪酸産生菌 (*F. prausnitzii*, *Roseburia*, *Coprococcus*) および *Prevotella* の占有率が低いことである。酪酸は、炎症の抑制、インスリン抵抗性の改善、がんの発症や認知機能低下の抑制などの作用を有する

ことが報告されており、高齢者だけでなくヒトの健康維持に重要と考えられている^[18-23]。また、多くの研究報告において非フレイル高齢者に比べてフレイル高齢者が高値を示したのは、*Escherichia/Shigella* や *Klebsiella* を

含む family *Enterobacteriaceae*^[24-26]、*Desulfovibrio*^[27]、*Ruminococcus*^[28, 29]、*Eggerthella lenta*^[30-32]、*Clostridium hathewayi*^[33] などの疾患関連性の高い細菌群であった。これらの知見は、高齢者にとって腸内の酪酸産生菌の増加と疾患関連性の高い細菌群の抑制がフレイル病態の改善に役立つ可能性を示している。また、興味深いことに、フレイル高齢者では腸内細菌叢の安定性が低く、持続的に腸内細菌叢が変化することも示されている^[34]。腸内細菌叢の不安定性は、寛解期にある炎症性腸疾患の再燃リスクであること^[35] や新型コロナウイルス感染症における重症化および合併症リスクであること^[36] が報告されており、高齢者の健康維持の新たな標的となる可能性がある。

2) 高齢者に特徴的な疾患と腸内細菌叢との関係

一般的な生活習慣病に加えて、高齢者に特徴的な疾患（病態）として、便秘、認知機能の低下、骨密度の低下、慢性腎不全などが挙げられる。便秘は、加齢とともに増悪化して生活の質を低下させるが、腸内の *Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Roseburia* といった特定の細菌群の減少を伴うことが報告されている^[45-47]。その結果、フェノールや *p*-クレゾールなどの有害な代謝物の産生が高まるとともに、酪酸などの有用な代謝物の濃度が低下する^[48-50]。高齢者における認知機能の低下は *Akkermansia* 占有率や α 多様性指数の低下を伴うこと^[51, 52] が報告されている。また、アルツハイマー型認知症（AD）と腸内細菌叢との関係についても、AD 患者は認知機能が正常な高齢者に比べて α 多様性指数^[53]、*Bifidobacterium* 占有率^[53]、*Roseburia*^[54, 55] および *Eubacterium*^[55] 占有率が有意に低いことなどが報告されている。骨密度と腸内細菌叢との関係については、骨粗鬆症群や骨密度低値群では骨密度が正常な高齢者に比べて *Blautia* を含む *Lachnospiraceae*^[56, 57] および *Roseburia*^[58] が低値を示すこと、また骨密度は *Bifidobacterium*、*Roseburia*、*Lactobacillus* の占有率と正の関係を示すこと^[58] などが報告されている。さらに、慢性腎不全患者においては、腎機能が正常な高齢者と比べて、*Lactobacillus*、*Coprobacillus*、*Anaerotruncus*、*Citrobacter* および *Ruminococcus torques* が高値、*Prevotella*、*F. prausnitzii* および *Roseburia* が低値を示すことが報告されている^[59]。これらの細菌群の多くは、上述したフレイル高齢者と非フレイル高齢者との腸内細菌叢の違いで挙げられた細菌群と重複しており、高齢者の健康維持を目的とした介入研究の標的となる可能性を有している。

3. 高齢者の腸内細菌叢に有益な影響を及ぼす諸因子

1) 食事

腸内細菌叢に影響を与える最も重要な因子の一つは食事である^[60]。難消化性多糖^[61]、動物性タンパク質^[62]、高脂肪食^[63] などの摂取が腸内細菌叢に影響を及ぼすことが報告されている。また、特定の食事成分だけでなく、食事全体の質やバランスも高齢者の腸内細菌叢に影響を

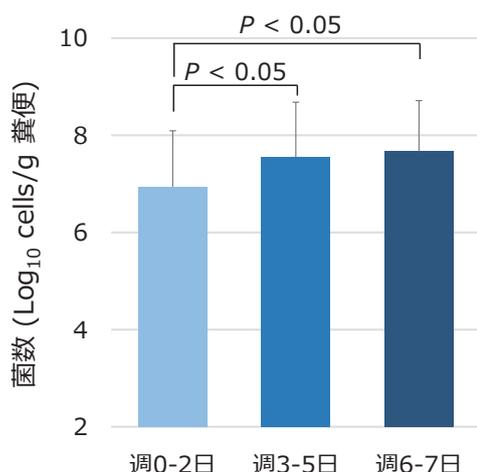
与えることが分かってきた^[32, 43, 64, 65]。我々は、65-90歳の日本人高齢者 445 名における食事の多様性と腸内細菌叢の多様性との関係を解析した。その結果、食事多様性が腸内細菌叢の α 多様性指数や、酪酸などの SCFAs を産生する *Anaerostipes*、*Eubacterium eligens* group および *Eubacterium ventriosum* group の占有率と有意な正の関係を示すこと、ならびに炎症性多糖を産生することが報告されている *Ruminococcus gnavus* の占有率と負の関係を示すことを見出した^[66]。これらの結果は、海外の被験者を対象とした研究結果と類似していた^[32, 43, 64, 65]。以上の知見は、様々な食品をバランス良く摂取することが、SCFAs 産生菌の増加などを通じて、高齢者の腸内細菌叢に有益な結果をもたらす可能性を示している。海外では既に、長期にわたる食事全体への介入が実施され、推奨された食事（地中海食）の遵守度が *F. prausnitzii*、*Eubacterium*、*Roseburia* などの細菌群の占有率と正の関連を示すこと、そしてこれらの細菌群の占有率の増加はフレイルスコア、認知機能および血中炎症マーカーの改善を伴うことが報告されている^[67]。今後は本邦においても、長期的な縦断研究や介入研究により、食事全体の質やバランスが高齢者の健康状態に与える影響について明らかになっていくものと期待される。

2) プロバイオティクスの摂取

a) *Lacticaseibacillus paracasei* strain Shirota

プロバイオティクスは WHO/FAO により「宿主に適量与えたとき健康効果を発揮する生きた微生物」と定義されている^[68]。特に *Lacticaseibacillus paracasei* strain Shirota（旧分類名：*Lactobacillus casei* strain Shirota, LcS）は、日本を含む世界 40 の国と地域で摂取されている最も消費量の多いプロバイオティクスの 1 つである [株式会社ヤクルト本社 2022 年 3 月期決算短信、<https://www.yakult.co.jp/company/pdf/gaikyo2022.pdf>]。高齢者を対象とした臨床研究では、LcS を含む発酵乳製品（LcS 製品）の摂取により、*Bifidobacterium* 菌数および便中酢酸濃度が増加することや *Enterobacteriaceae* および *C. difficile* などの疾患関連菌群の菌数が低下すること、および感染症の症状が緩和されることが報告されている^[69, 70]。一方、日常的な生活を営む地域在住高齢者を対象とした疫学調査においては、LcS 製品の摂取が腸内細菌叢および健康状態に与える影響は十分に検討されていなかった。そこで我々は、群馬県中之条町在住の高齢者を対象に年 1 回の腸内細菌叢解析や自記式アンケートを用いた乳酸菌摂取頻度調査などを実施し（中之条研究）、乳酸菌摂取と便秘リスクおよび腸内細菌叢との関係を疫学的に分析した^[71]。その結果、LcS 製品の摂取頻度の増加に伴い、腸内の *Lactobacillus* 菌数が増加し（図 1A）、便秘になるリスクが低下した（図 1B）。興味深いことに、日常的な身体活動量が多い高齢者でも便秘リスクは低いが、身体活動と腸内細菌叢の間には顕著な関連が認められないことから、身体活動による便秘リスクの低

A. LcS製品の摂取頻度と*Lactobacillus*属菌数



B. LcS製品の摂取頻度と便秘リスク

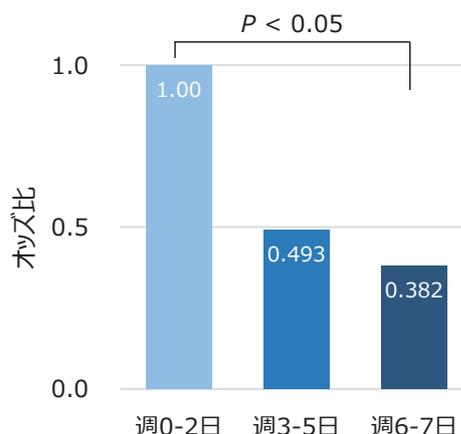


図1 *L. paracasei* strain Shirota を含む乳製品の摂取頻度と腸内細菌叢および便秘リスクとの関係 (A) 年齢、性別、BMI、飲酒習慣および喫煙習慣を調整した共分散分析、(B) 週0-2日摂取群の便秘リスクを1としたときのオッズ比(年齢、性別、BMI、飲酒習慣および喫煙習慣を調整したロジスティック回帰分析)(文献 71より改変)

表2 *L. paracasei* strain Shirota を含む乳製品の摂取頻度と歩数を組み合わせた場合の便秘リスク

	週 0-2 日	週 3-5 日	週 6-7 日
1 日 7000 歩未満	1	0.410 (0.119-1.419)	0.327 (0.104-1.028)
1 日 7000 歩以上	0.432 (0.173-1.080)	0.181 (0.021-1.536)	0.121 (0.015-0.964) *

LcS製品週0-2日摂取かつ1日7000歩未満群の便秘リスクを1としたときのオッズ比(95%信頼区間)* $P < 0.05$ 、(年齢、性別、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣を調整したロジスティック回帰分析)(文献 71より改変)

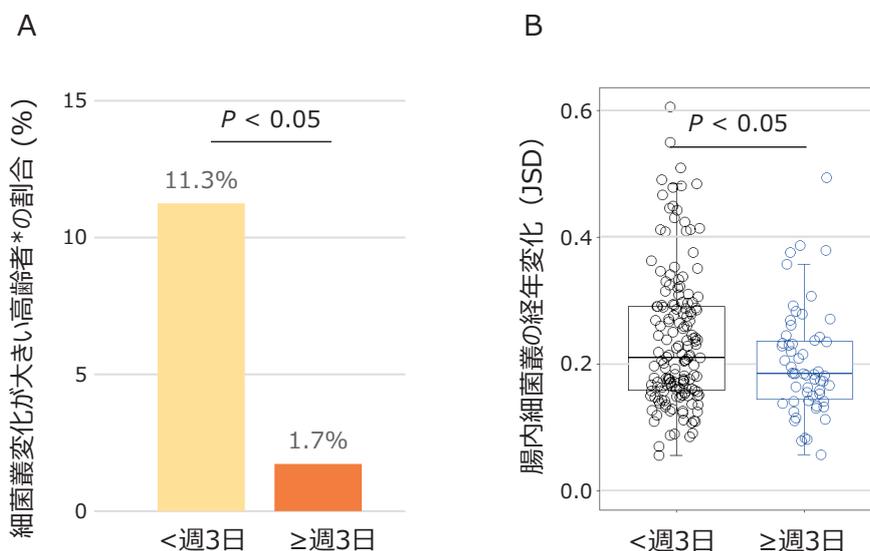


図2 *L. paracasei* strain Shirota を含む乳製品の摂取頻度と腸内細菌叢の経年変化との関係 (A) Fisher's exact test、(B) 年齢、性別、BMI、飲酒習慣および喫煙習慣を調整した共分散分析(文献 72より改変)、*「1年間の腸内細菌叢の経時変化」が「個人間の腸内細菌叢の違い(JSD=0.4)」以上の値を示した高齢者

減には、腸内細菌叢の変化を伴わない、別のメカニズムが関与することが示唆された。さらに、LcS製品の摂取頻度が高く、かつ身体活動量が多い高齢者

では便秘リスクがさらに低く、プロバイオティクスの摂取と身体活動をあわせて行くと、より一層、便秘リスクが低下する可能性も見出された(表2)。

また、先述したように、フレイル高齢者においては腸内細菌叢の不安定性が高まること^[34]、また腸内細菌叢の安定性がヒトの病態に影響を与える可能性があることが報告されている^[31, 32]が、プロバイオティクスの摂取が腸内細菌叢に与える影響については報告がなかった。そこで我々は、中之条研究において2年連続で糞便サンプルを提出した218名の高齢者を対象に、腸内細菌叢の経年変化を、細菌叢の非類似度指標として用いられる Jensen-Shannon distance (JSD) で数値化し、LcS 製品摂取の影響を分析した^[72]。JSD は腸内細菌叢のグループ分け (いわゆるエンテロタイプ) に用いられた指標であり^[73]、値が大きいほど細菌叢の違いが大きいことを表す。分析の結果、LcS 製品を過去10年間、週3日以上摂取していた群では、週3日未満摂取群と比較して、「腸内細菌叢の経年変化が大きい高齢者」の割合が有意に低く (図2A)、JSD で示される細菌叢の経年変化も有意に低かった (図2B)。これらの結果は、習慣的な LcS 製品の摂取が腸内細菌叢を安定させる可能性を示している。今後、本研究の対象者を長期に追跡することで、プロバイオティクスの摂取および腸内細菌叢の安定性が高齢者の健康に及ぼす影響について明確化していく必要がある。

b) その他のプロバイオティクス

その他のプロバイオティクスの摂取も高齢者の腸内環境の改善および健康増進に役立つことが報告されている。例えば、*Lactobacillus gasseri*、*Bifidobacterium bifidum* および *Bifidobacterium longum* の共投与により、*Bifidobacterium* および *Faecalibacterium* 菌数の増加や *Escherichia* 菌数の減少とともに血中の抗炎症性サイトカイン IL-10 の増加が認められている^[74]。また、*B. longum* とイヌリンの共投与により、腸内の *Bifidobacterium* 菌数の増加、*Proteobacteria* 菌数の減少、糞便中酪酸濃度の増加および血中 TNF- α (tumor necrosis factor- α 、腫瘍壊死因子) の低下が認められ、高齢者の炎症状態の改善に有益であることが示唆されている^[75]。さらに、高齢者を対象として、*Lactobacillus rhamnosus* や *Bifidobacterium breve* の投与により認知機能が改善されること^[76,77] および *Lactobacillus reuteri* の投与により骨密度低下が抑制されること^[78] も報告されているが、その効果が腸内細菌叢の変化によってもたらされたかは不明である。

4. 今後の課題と展望

次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の研究により、高齢者における健康状態と腸内細菌叢との関連が次々と明らかになっている。一方で、これらの報告は、その多くが1時点での横断的な研究であり、腸内細菌叢と健康状態との因果関係の明確化には至っていない。この課題を解決するためには、長期的な追跡調査により、事前に取得した腸内細菌叢 (ベースラインデータ) と最

終的な健康状態 (病気の発症や死亡率など) を関連付ける縦断的な研究や介入研究が必要である。そして、高齢者の健康維持・増進や健康寿命の延伸に寄与する腸内細菌叢への介入手段を明らかにすることが望まれる。

参考文献

1. Guarner F and Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 361: 512-519, 2003.
2. Almeida A, Mitchell AL, Boland M, *et al.* A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature* 568: 499-504, 2019.
3. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027-1031, 2006.
4. Liu R, Hong J, Xu X, *et al.* Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat. Med.* 23: 859-868, 2017.
5. Qin J, Li Y, Cai Z, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490: 55-60, 2012.
6. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, *et al.* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498: 99-103, 2013.
7. Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, *et al.* Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science* 352: 1116-1120, 2016.
8. Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464: 59-65, 2010.
9. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, *et al.* Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 165: 609-616, 2016.
10. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 368: 407-415, 2013.
11. Buford TW. (Dis) Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome* 5: 1-11, 2017.
12. Mitsuoka T and Hayakawa K. The fecal flora in man. I. Composition of the fecal flora of various age groups. *Zentralbl. Bakteriolog. Orig. A.* 223: 333-342, 1973.
13. Tsuji H, Matsuda K and Nomoto K. Counting the countless: bacterial quantification by targeting rRNA molecules to explore the human gut microbiota in health and disease. *Front. Microbiol.*

- 9: 1417, 2018.
14. 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: 1–12, 2016.
 15. Biagi E, Nylund L, Candela M, *et al.* Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 5: e10667, 2010.
 16. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, *et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108: 4586–4591, 2011.
 17. 大内尉義 and 荒井秀典. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. <https://news.ge/anakliis-porti-aris-qveynis-momava>, 2014.
 18. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, *et al.* Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat. Metab.* 1: 34–46, 2019.
 19. Liu H, Wang J, He T, *et al.* Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv. Nutr.* 9: 21–29, 2018.
 20. Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, *et al.* Short-chain fatty acids and lipopolysaccharide as mediators between gut dysbiosis and amyloid pathology in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 78: 683–697, 2020.
 21. Getachew B, Csoka AB, Bhatti A, *et al.* Butyrate protects against salsolinol-induced toxicity in SH-SY5Y cells: implication for Parkinson's disease. *Neurotox. Res.* 38: 596–602, 2020.
 22. Bodogai M, O'Connell J, Kim K, *et al.* Commensal bacteria contribute to insulin resistance in aging by activating innate B1a cells. *Sci. Transl. Med.* 10: eaat4271, 2018.
 23. Shao Y, Gao Z, Marks PA, *et al.* Apoptotic and autophagic cell death induced by histone deacetylase inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101: 18030–18035, 2004.
 24. Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, *et al.* Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat. Microbiol.* 4: 492–503, 2019.
 25. Baldelli V, Scaldaferri F, Putignani L, *et al.* The role of *Enterobacteriaceae* in gut microbiota dysbiosis in inflammatory bowel diseases. *Microorganisms* 9: 697, 2021.
 26. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, *et al.* Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic *pks⁺ E. coli*. *Nature* 580: 269–273, 2020.
 27. Craciun S and Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glyceryl radical enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109: 21307–21312, 2012.
 28. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, *et al.* *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 116: 12672–12677, 2019.
 29. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, *et al.* Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am. J. Gastroenterol.* 105: 2420–2428, 2010.
 30. Thota VR, Dacha S, Natarajan A, *et al.* *Eggerthella lenta* bacteremia in a Crohn's disease patient after ileocecal resection. *Future Microbiol.* 6: 595–597, 2011.
 31. Gardiner BJ, Tai AY, Kotsanas D, *et al.* Clinical and microbiological characteristics of *Eggerthella lenta* bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* 53: 626–635, 2015.
 32. Würdemann D, Tindall BJ, Pukall R, *et al.* *Gordonibacter pamelaee* gen. nov., sp. nov., a new member of the *Coriobacteriaceae* isolated from a patient with Crohn's disease, and reclassification of *Eggerthella hongkongensis* Lau *et al.* 2006 as *Paraeggerthella hongkongensis* gen. nov., comb. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 59: 1405–1415, 2009.
 33. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, *et al.* Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio* 6: e02481, 2015.
 34. Jeffery IB, Lynch DB and O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J.* 10: 170–182, 2016.
 35. Braun T, Di Segni A, BenShoshan M, *et al.* Individualized dynamics in the gut microbiota precede Crohn's disease flares. *Am. J. Gastroenterol.* 114: 1142–1151, 2019.
 36. Schult D, Reitmeier S, Koyumdzhieva P, *et al.* Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19. *Gut Microbes* 14: 2031840, 2022.
 37. van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, *et al.* Fecal microbiota composition and frailty. *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 6438, 2005.
 38. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, *et al.* Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488: 178–184, 2012.
 39. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, *et al.*

- Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med.* 8: 1–11, 2016.
40. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E 4th, *et al.* Biological aging and the human gut microbiota. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 72: 1474–1482, 2017.
 41. Ghosh TS, Das M, Jeffery IB, *et al.* Adjusting for age improves identification of gut microbiome alterations in multiple diseases. *Elife* 9: e50240, 2020.
 42. Picca A, Ponziani FR, Calvani R, *et al.* Gut microbial, inflammatory and metabolic signatures in older people with physical frailty and sarcopenia: results from the BIOSPHERE study. *Nutrients* 12: 65, 2019.
 43. Xu Y, Wang Y, Li H, Dai Y, *et al.* Altered fecal microbiota composition in older adults with frailty. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11: 696186, 2021.
 44. Lim MY, Hong S, Kim JH, *et al.* Association between gut microbiome and frailty in the older adult population in Korea. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 76: 1362–1368, 2021.
 45. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, *et al.* Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig. Liver Dis.* 37: 838–849, 2005.
 46. Kim SE, Choi SC, Park KS, *et al.* Change of fecal flora and effectiveness of the short-term VSL#3 probiotic treatment in patients with functional constipation. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 21: 111, 2015.
 47. Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, *et al.* Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci. Rep.* 7: 1–9, 2017.
 48. Ara K, Meguro S, Hase T, *et al.* Effect of spore-bearing lactic acid-forming bacteria (*Bacillus coagulans* SANK 70258) administration on the intestinal environment, defecation frequency, fecal characteristics and dermal characteristics in humans and rats. *Microb. Ecol. Health Dis.* 14: 4–13, 2002.
 49. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, *et al.* Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: A preliminary study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26: 1094–1098, 2011.
 50. Kano M, Masuoka N, Kaga C, *et al.* Consecutive intake of fermented milk containing *Bifidobacterium breve* strain Yakult and galactooligosaccharides benefits skin condition in healthy adult women. *Biosci. Microbiota Food Health* 32: 33–39, 2013.
 51. Manderino L, Carroll I, Azcarate-Peril MA, *et al.* Preliminary evidence for an association between the composition of the gut microbiome and cognitive function in neurologically healthy older adults. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 23: 700–705, 2017.
 52. Verdi S, Jackson MA, Beaumont M, *et al.* An investigation into physical frailty as a link between the Gut microbiome and cognitive health. *Front. Aging Neurosci.* 10: 398, 2018.
 53. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 7: 13537, 2017.
 54. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, *et al.* Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 63: 1337–1346, 2018.
 55. Haran JP, Bhattarai SK, Foley SE, *et al.* Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory P-glycoprotein pathway. *MBio* 10: e00632-19, 2019.
 56. Xu Z, Xie Z, Sun J, Huang S, *et al.* Gut Microbiome Reveals Specific Dysbiosis in Primary Osteoporosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10: 160, 2020.
 57. He J, Xu S, Zhang B, *et al.* Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis. *Aging (Albany NY)* 12: 8583, 2020.
 58. Li C, Huang Q, Yang R, *et al.* Gut microbiota composition and bone mineral loss-epidemiologic evidence from individuals in Wuhan, China. *Osteoporos. Int.* 30: 1003–1013, 2019.
 59. 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.
 60. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, *et al.* Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients* 11: 2393, 2019.
 61. So D, Whelan K, Rossi M, *et al.* Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 107: 965–983, 2018.
 62. David LA, Maurice CF, Carmody RN, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505: 559–563, 2013.
 63. Wan Y, Wang F, Yuan J, *et al.* Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut* 68: 1417–1429, 2019.
 64. Shimizu Y, Nakamura K, Kikuchi M, *et al.* Lower human defensin 5 in elderly people compared to

- middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study. *Geroscience* 44: 997-1009, 2022
65. Laitinen K, and Mokkala K. Overall dietary quality relates to gut microbiota diversity and abundance. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 1835, 2019.
 66. Amamoto R, Shimamoto K, Suwa T, *et al.* Relationships between dietary diversity and gut microbial diversity in the elderly. *Benef. Microbes* 13: 453-464, 2022.
 67. 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: 1218-1228, 2020.
 68. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO). Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>, 2001.
 69. Nagata S, Asahara T, Ohta T, Yamada T, *et al.* Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. *Br. J. Nutr.* 106: 549-556, 2011.
 70. Nagata S, Asahara T, Wang C, *et al.* The effectiveness of *Lactobacillus* beverages in controlling infections among the residents of an aged care facility: a randomized placebo-controlled double-blind trial. *Ann. Nutr. Metab.* 68: 51-59, 2016.
 71. Aoyagi Y, Amamoto R, Park S, *et al.* Independent and interactive effects of habitually ingesting fermented milk products containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and of engaging in moderate habitual daily physical activity on the intestinal health of older people. *Front. Microbiol.* 10: 1-16, 2019.
 72. Amamoto R, Shimamoto K, Park S, *et al.* Yearly changes in the composition of gut microbiota in the elderly, and the effect of lactobacilli intake on these changes. *Sci. Rep.* 11: 12765, 2021.
 73. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473: 174-180, 2011.
 74. Spaiser SJ, Culpepper T, Nieves C Jr, *et al.* *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2 ingestion induces a less inflammatory cytokine profile and a potentially beneficial shift in gut microbiota in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J. Am. Coll. Nutr.* 34: 459-469, 2015.
 75. Macfarlane S, Cleary S, Bahrami B, *et al.* Synbiotic consumption changes the metabolism and composition of the gut microbiota in older people and modifies inflammatory processes: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38: 804-816, 2013.
 76. Xiao J, Katsumata N, Bernier F, *et al.* Probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive functions of older adults with suspected mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Alzheimers Dis.* 77: 139-147, 2020.
 77. Sanborn V, Azcarate-Peril MA, Updegraff J, *et al.* Randomized clinical trial examining the impact of *Lactobacillus rhamnosus* GG probiotic supplementation on cognitive functioning in middle-aged and older adults. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 16: 2765-2777, 2020.
 78. Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, *et al.* *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J. Intern. Med.* 284: 307-317, 2018.

Gut microbiota in the elderly, and various factors affecting them

Ryuta Amamoto¹, Sungjin Park², Hiroshi Makino¹, Yukitoshi Aoyagi²

¹ Food Research Department, Yakult Central Institute

² Exercise Sciences Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Abstract

The human gut microbiota are involved in a variety of health problems. Therefore, the maintenance of a well-balanced microbial community is thought to play an important role in maintaining the host health and preventing and/or treating a disease. In the elderly, dysbiosis (imbalance of the gut microbiota) is thought to lead to the development or exacerbation of a variety of diseases specific to this generation, such as frailty and cognitive decline. In order to characterize the gut microbiota that contribute to the maintenance of health of the elderly, it is important to understand the microbial differences between the healthy elderly and those in particularly poor health. In this review, we summarize the relationship between the health status of the elderly and their gut microbiota, present previous findings on various factors that may affect the health status of the elderly through changes in their gut microbiota, and discuss future issues.

Keywords : aging, gut microbiota, dysbiosis, frailty, probiotics