

## 特集

## サルコペニア・フレイルと腸内細菌叢との関係

天本隆太\* 木下かほり\*\*

## 内容紹介

サルコペニア・フレイルは要介護や死亡リスクの増加と密接に関連する重要な疾患・老年症候群であり、超高齢社会を迎えた我が国において、その予防・改善は健康寿命の延伸に向けた喫緊の課題である。近年、腸内細菌叢が宿主の代謝、免疫、炎症制御に深く関与することが明らかとなり、サルコペニア・フレイルとの関連にも注目が集まっている。

本総説では、サルコペニア・フレイルと腸内細菌叢との関連に関する近年の知見を概説する。特に、短鎖脂肪酸産生菌の減少、腸内細菌叢多様性の低下といった「腸内細菌叢の異常(ディスバイオシス)」が、慢性炎症を介して病態形成に関与する可能性を整理する。さらに、「十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物(プロバイオティクス)」による腸内細菌叢への介入が、高齢者の身体機能やフレイルに及ぼす影響について、臨床研究および疫学研究の知見を紹介する。腸内細菌叢は、サルコペニア・フレイルの予防・改善に向けた有望な介入標的となり得るが、その因果関係の解明には縦断研究や介入研究のさらなる蓄積が必要である。

## はじめに

我が国の総人口に占める高齢者の割合は 29.4% に達し、世界で最も高い水準にある。サルコペニアは主に加齢に伴う骨格筋量および筋力の低下を特徴とする疾患である。一方フレイルは筋力や身体機能の低下、体重減少などの身体的脆弱性、認知機能低下などの精神・心理的脆弱性、独居などの社会的脆弱性を含む、多面的な問題を抱えやすい状態とされる。高齢期におけるサルコペニアやフレイルは、要介護や死亡リスクと強く関連し、医療・介護費の増大を通じて社会全体に多大な影響を与える。したがって、これらを予防・改善するための新たな介入標的の探索は、健康寿命の延伸と持続可能な社会の実現に向けて、極めて重要な研究課題である。

ヒトの腸内細菌叢は数百種から数千種の細菌(糞便 1g あたり  $10^{11} \sim 10^{12}$ )によって構成される複雑な生態系であり、肥満や糖尿病、炎症性腸疾患などの様々な疾病や健康状態に関与する。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。高齢者では、若年層に比べて短鎖脂肪酸 (Short Chain Fatty Acids; SCFAs) 産生菌である *Clostridium cluster XIVa* や *Faecalibacterium prausnitzii* および腸内細菌叢の種多様性を示す  $\alpha$  多様性指数が低値を示すことが報告されている<sup>1,2)</sup> (近年、分子生物学的手法の発達により細菌の分類体系が頻繁に更新されているが、本稿では特記がない限り原著論文に記載された分類名を用いる)。これらの腸内細菌

—Key words—  
加齢, 腸内細菌叢, ディスバイオシス, プロバイオティクス

\*Ryuta Amamoto: 株式会社ヤクルト本社 中央研究所 食品研究所 主任研究員

\*\*Kaori Kinoshita: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 研究所 フレイル研究部 主任研究員

叢の乱れ(ディスバイオシス)は慢性炎症や腸内細菌代謝物の異常を促進し、サルコペニアやフレイルの発症・増悪に繋がると考えられる<sup>3)</sup>。本総説では、サルコペニア・フレイルと関連する腸内細菌叢研究およびこれらの予防・改善戦略を概説する。

## I. サルコペニア・フレイルと腸内細菌叢の関係

### 1. サルコペニアと腸内細菌叢との関係

フレイルにおける身体的特徴に筋力や身体機能の低下(サルコペニア)が挙げられる。これまでにサルコペニアを有する者とサルコペニアを有しない者における腸内細菌叢の違いが多数報告されている<sup>4,5)</sup>。研究によって一致しない部分はあるものの、概してサルコペニアを有する者では、 $\alpha$ 多様性指数の低値、*Enterobacteriaceae*の高値、酪酸産生菌(*Faecalibacterium*, *Roseburia*)および酢酸産生菌である*Blautia*などのSCFAs産生菌群の低値が認められる<sup>4,5)</sup>。筋肉量、筋力および身体機能のサルコペニア評価項目と腸内細菌叢との関連でも、酪酸産生菌である*Roseburia*や*Eubacterium*は、四肢骨格筋指数、握力および椅子立ち上がりテストの成績と正の関連<sup>6,7)</sup>が報告されている。これらの所見は、サルコペニアにおいて、腸内細菌叢のディスバイオシスやSCFAs低下に伴う腸管バリア機能障害を介して、*Enterobacteriaceae*由来のリポ多糖(Lipopolysaccharide; LPS)の体内移行が増加し、慢性的な炎症が惹起されている可能性を示している<sup>3)</sup>。このような慢性炎症状態は、炎症性サイトカインの持続的な活性化を通じて、筋タンパク質合成の低下や筋分解の促進を招き、筋肉量・筋機能低下に関与する。一方、酪酸などのSCFAsは腸管バリア機能の維持や抗炎症作用に加えて、AMP活性化プロテインキナーゼ経路を介した骨格筋のエネルギー代謝調節を通じて、筋機能の維持に寄与する可能性も示されている。したがって、*Enterobacteriaceae*の増加やSCFAs産生菌の減少は、「腸-筋軸(gut-muscle axis)」を介したサルコペニアの進展に関与する重要な要因と考えられる。

## 2. フレイルと腸内細菌叢との関係

サルコペニアと同様に、フレイルを有する高齢者では、細菌叢の $\alpha$ 多様性<sup>8~10)</sup>と、酪酸産生菌(*F. prausnitzii*<sup>9, 11~13)</sup>, *Roseburia*<sup>8,13)</sup>, *Coprococcus*<sup>8~10)</sup>および*Prevotella*<sup>9~12)</sup>の占有率が低いことが報告されている。また、フレイルでは、*Enterobacteriaceae*<sup>11, 13, 14)</sup>, *Eggerthella lenta*<sup>15)</sup>などの炎症や疾患との関連が示唆される細菌群が多いことも報告されている。これらの知見は、高齢者におい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、フレイルでは、腸内細菌叢の経時的安定性が低く、時間の経過とともに構成が変動しやすいことも示されている<sup>12)</sup>。以上より、これらの腸内細菌群および腸内環境は、高齢者のサルコペニア・フレイル予防・改善を目的とした介入研究の標的となる可能性がある。一方で、既報の研究の多くは一時点の横断的な研究に留まっているので、腸内細菌叢とサルコペニア・フレイル病態との因果関係を明らかにするためには、縦断研究および介入研究のさらなる蓄積が求められる。

## II. 腸内細菌叢を介したサルコペニア・フレイルの予防・改善戦略

### 1. プロバイオティクス

プロバイオティクスは「宿主に適当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、腸内細菌叢や炎症状態の是正を介して筋肉量や身体機能の改善に有効である可能性がある。高齢者を対象とした臨床研究では、*Lactobacillus plantarum*の摂取によるタイムアップゴーテストの成績改善<sup>16)</sup>, *Lactocaseibacillus paracasei*の摂取による椅子立ち上がりテストおよび炎症マーカーの改善<sup>17)</sup>が報告されている。また、腸内細菌の栄養源となるプレバイオティクスとプロバイオティクスとの組み合わせ(シンバイオティクス)を含めたメタアナリシスでは、プロバイオティクスの摂取は握力や歩行速度の改善に有効である可能性が示されている<sup>18)</sup>。我々も、地域

在住高齢者を対象に身体機能テストや乳酸菌含有食品の摂取頻度調査を実施した疫学研究(中之条研究)において、ヨーグルトや乳酸菌飲料などの乳酸菌含有製品全般の摂取が、高齢者の歩行速度の維持に有効である可能性を見出しており<sup>19)</sup>、これらの既報と矛盾しない結果を得ている。

## 2. *Lacticaseibacillus paracasei* strain Shirota

*Lacticaseibacillus paracasei* strain Shirota (旧分類名: *Lactobacillus casei* strain Shirota, LcS) は、世界的に広く利用されているプロバイオティクスの一つである。サルコペニア・フレイルへの影響は明確ではないが、高齢者では、LcS を含む発酵乳製品の摂取により、便中 *Bifidobacterium* および酢酸濃度が増加すること、*Enterobacteriaceae* が低下することが報告されており<sup>20)</sup>、サルコペニア・フレイル病態の改善効果が期待できる。また、先述したように、フレイルを有する高齢者においては腸内細菌叢の不安定性が高まる可能性が報告されている<sup>12)</sup>。我々は、中之条研究において継続的に糞便を提供した高齢者を対象に、腸内細菌叢の差異を定量化する指標を用いて腸内細菌叢の経年変化を評価し、LcS 製品の摂取が細菌叢の経年変化に与える影響を分析した<sup>21)</sup>。その結果、LcS 製品を過去 10 年間、週 3 日以上摂取していた群では、「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、腸内細菌叢の経年変化量も有意に低値であった。これらの結果は、習慣的な LcS 製品の摂取が腸内細菌叢の安定性維持に寄与する可能性を示している。今後、本研究対象者を長期的に追跡することにより、プロバイオティクス摂取および腸内細菌叢の安定性が高齢者のサルコペニア・フレイルの発症や進展に及ぼす影響を、より明確にできるものと考えている。

### おわりに

本総説では、サルコペニアおよびフレイルと腸内細菌叢との関連について、これまでに報告されている主な知見を概説した。既報の研究から、

サルコペニアやフレイルを有する高齢者では、腸内細菌叢の多様性低下や短鎖脂肪酸産生菌の減少、疾患関連性の高い細菌群の増加といった特徴的な腸内環境の変化が認められ、これらが慢性炎症や筋量・筋機能低下に関与する可能性が示されている。

また、プロバイオティクスを含む腸内細菌叢への介入が、高齢者の腸内環境や身体機能に好影響を及ぼす可能性を示す報告も存在する。しかし、多くの研究は横断研究や短期間の介入研究に留まり、腸内細菌叢の変化がサルコペニアやフレイルの発症・進展に及ぼす因果関係は、明確ではない。

今後、長期的な縦断研究および介入研究を通じて、腸内細菌叢を標的とした予防・改善戦略の有効性を検証していく必要がある。腸内細菌叢への介入は、運動や栄養と並ぶ新たな視点として、サルコペニア・フレイル対策への応用が期待される。

### 利益相反

本論文に関して、著者に開示すべき利益相反はない。

### 文献

- 1) Claesson MJ, et al : Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 ; 108 : 4586-4591.
- 2) Odamaki T, et al : Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian : A cross-sectional study. *BMC Microbiol* 2016 ; 16 : 1-12.
- 3) Yuan C : Molecular mechanisms and therapeutic strategies of gut microbiota modulation in Sarcopenia (Review). *Oncol Lett. Spandidos Publications* 2025 ; 29.
- 4) Lapauw L, et al : Associations between gut microbiota and sarcopenia or its defining parameters in older adults : a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle. John Wiley and Sons Inc* 2024 ; 15 : 2190-2207.
- 5) Wang G, et al : Gut microbiota in patients with sarcopenia : a systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol. Frontiers Media SA* 2025 ; 16.
- 6) Kang L, et al : Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Sci Rep* 2021 ; 11 : 1-14.
- 7) Hu J, et al : Correlation between intestinal flora

- disruption and protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2022 ; 23.
- 8) Claesson MJ, et al : Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012 ; 488 : 178-184.
  - 9) Jackson M, et al : Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med* 2016 ; 8.
  - 10) Lim MY, et al : Association between gut microbiome and frailty in the older adult population in Korea. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 2021 ; 76:1362-1368.
  - 11) Van Tongeren SP, et al : Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol* 2005 ; 71 : 6438-6442.
  - 12) Jeffery IB, et al : Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J* 2016 ; 10 : 170-182.
  - 13) Xu YS, et al : Altered fecal microbiota composition in older adults with frailty. *Front Cell Infect Microbiol* 2021 ; 11 : 696186.
  - 14) Baldelli V, et al : The role of enterobacteriaceae in gut microbiota dysbiosis in inflammatory bowel diseases. *Microorganisms*. MDPI AG 2021 ; 9.
  - 15) Gardiner BJ, et al : Clinical and microbiological characteristics of *Eggerthella lenta* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2015 ; 53 : 626-635.
  - 16) Lee MC, et al : *Lactobacillus plantarum* TWK10 improves muscle mass and functional performance in frail older adults : a randomized, double-blind clinical trial. *Microorganisms* 2021 ; 9 : 1466.
  - 17) Lee MC, et al : Enhancement of lower limb muscle strength and reduction of inflammation in the elderly : a randomized, double-blind clinical trial comparing *Lacticaseibacillus paracasei* PS23 probiotic with heat-treated supplementation. *Nutrients* 2025;17.
  - 18) Besora-Moreno M, et al : Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on sarcopenia parameters in older adults : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2025 ; 83 : e1693-e1708.
  - 19) Shimamoto K, et al : Effects of fermented milk intake and physical activity on the suppression of age-related decline in physical fitness among the elderly. *Benef Microbes* 2024 ; 15 : 449-463.
  - 20) Nagata S, 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* 2016 ; 68 : 51-59.
  - 21) Amamoto R, et al : Yearly changes in the composition of gut microbiota in the elderly, and the effect of lactobacilli intake on these changes. *Sci Rep* 2021 ; 11 : 12765.