

神経変性と加齢に伴う認知機能低下に対する腸内細菌叢の影響

Geraint Rogers

南オーストラリア保健医療研究所 オーストラリア

略歴

1975年イギリスのレスターにて出生し、1999年にエディンバラ大学を卒業後、2004年にキングス・カレッジ・ロンドン（KCL）にて嚢胞性線維症の慢性肺感染症の分子微生物学に関する博士号を取得した。その後、KCL、英国健康保護局（HPA：Health Protection Agency）、クイーンズランド大学粘膜免疫学部での博士研究員職を経て、複雑な微生物システムを特徴づける分子遺伝学的アプローチを開発し、これらの微生物叢がヒトの健康と病気に及ぼす影響を研究した。2013年、アデレードにある南オーストラリア保健医療研究所（SAHMRI）のマイクロバイオーム研究部門の初代ディレクターに就任。正教授およびマシュー・フリンダース教授フェロー（2018年～現在）、オーストラリア国立保健医療研究評議会シニアリサーチフェロー（2018年～2024年）に就任した。フリンダース保健医療研究所の感染・免疫リーダー（2020～2024年）を務め、SAHMRI マイクロバイオーム&宿主健康プログラムディレクター（2019年～現在）の職にある。

主な研究分野

ロジャーズ教授は、多様な臨床的・生理的状況にある宿主の健康とマイクロバイオームの関係に関する幅広い研究プログラムを主導している。

プログラム 1. 慢性肺疾患

多細菌性肺感染症は、宿主とマイクロバイオームの相互作用を研究するための主要な背景のひとつである。我々のグループは、重篤で制御不能な喘息と気管支拡張症における長期の免疫調節薬マクロライド療法を含む、中心的治療に対する応答性の特異的な微生物予測因子を同定した。

プログラム 2. 急性感染症

腸内細菌叢構成の乱れ、偏性嫌気性菌の枯渇、および腸内通性嫌気性菌の増殖は、抵抗力の低下した患者における全身性細菌感染リスクの上昇と関連している。腸内細菌をその広範な機能的特徴に基づいて層別化することにより、我々の研究は、集中治療を受けている患者における敗血症の予測マーカーを同定するための基盤を提供した。

プログラム 3. 高齢者における神経変性とフレイル

宿主の生理機能の変化、薬剤の多剤併用、特に抗生物質の多量摂取は、高齢者における腸内細菌の機能低下を進行させる。長期入所高齢者介護コホートのメタゲノミクス・プロファイリングにより、神経伝達物質（グルタミン酸および γ -アミノ酪酸）、全身免疫の調節因子（SCFAs）、細胞代謝（L-アルギニン）の微生物産生を含む、認知症の高発症リスクの特異的マーカーが同定された。

要約

腸内細菌叢は、神経細胞への直接的な影響および免疫を介した機序による神経生理の制御に重要である¹⁾。高齢者では、腸管生理機能の変化、食習慣の変化、薬剤の多剤併用（抗生物質の多量摂取を含む）などの要因により、多様な腸内細菌コミュニティの破綻や多く

の有益な機能の喪失に繋がる。このような変化は、加齢に伴うフレイルや進行性の認知機能の低下の予測に繋がることが報告されている。現在、加齢に伴う神経変性の予測や予防には限界があることから、腸内細菌がこれらのリスクに影響を及ぼす可能性に多大な関心が寄せられている。

革新的な多国間共同研究において、1年間の食事療法が、高齢者の腸内細菌叢を著しく変化させ、これがフレイルや炎症マーカーの低下、そして認知機能の改善と関連することが報告された²⁾。また、食事介入に対する応答性は、重要な腸内細菌である *Faecalibacterium prausnitzii* や腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸 (SCFAs) の増加と強く関連することが示された。さらに、高齢双生児を対象とした別の研究では、*F. prausnitzii* の増加は加齢に伴う認知機能の低下の遅延と関連していた³⁾。

これらの知見に基づき、我々は、オーストラリアの高齢者ケア施設において、腸内細菌叢と認知機能の関連を長期間調査した⁴⁾。腸内細菌はメタゲノム解析とメタボローム解析の統合的アプローチを用い、循環血中の腸内細菌由来代謝産物および炎症メディエーターはメタボローム解析を用いて評価した。その結果、我々は、腸内細菌により産生される神経伝達物質 (グルタミン酸および γ -アミノ酪酸)、全身免疫の調節因子 (SCFAs)⁵⁾、細胞代謝 (オートファジーに不可欠なL-アルギニン)⁶⁾ および認知機能の保護 (老年精神評価尺度 - 認知障害尺度、ミニメンタルステイト検査と相関する高齢者介護の現場で使用されるオーストラリア標準認知機能検査) の間に強い関連を見出した⁷⁾。これらの関連は、年齢、性別、抗生物質使用および食事の影響を受けず、多重性を補正した後でも認められた。認知症発症リスクの高い若年コホートでこれらの関連性を追加検討した結果、SCFAsの1種である酪酸の産生能とアルツハイマー病の診断マーカーである脳内のアミロイド β の間に強い関連が認められた。

本シンポジウムにおいて、ロジャーズ教授は、加齢に伴う認知機能低下に腸内細菌が影響するメカニズムの最新知見やマイクロバイオーームを標的とした認知症リスク低減戦略について議論する。

参考文献

1. Shoubridge AP, Choo JM, Martin AM, Keating DJ, Wong ML, Licinio J, Rogers GB. The gut microbiome and mental health: advances in research and emerging priorities. *Mol Psychiatry*. 2022 Apr;27(4):1908-1919. doi: 10.1038/s41380-022-01479-w.
2. Ghosh TS, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status. *Gut*. 2020;69(7):1218-1228.
3. Jackson MA et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):21.
4. Carpenter L, Shoubridge AP, Flynn E, Lang C, Taylor SL, Papanicolas LE, Collins J, Gordon D, Lynn DJ, Crotty M, Whitehead C, Leong LEX, Wesselingh SL, Ivey K, Inacio MC, Rogers GB. Cohort profile: GRACE - a residential aged care cohort examining factors influencing antimicrobial resistance carriage. *BMC Geriatr*. 2023 Aug 28;23(1):521. doi: 10.1186/s12877-023-04215-3.
5. Dalile B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat*

Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(8):461-478.

6. Shoubridge AP et al. Gut Microbiome Regulation of Autophagic Flux and Neurodegenerative Disease Risks. *Front Microbiol.* 2021 Dec 23;12:817433. doi: 10.3389/fmicb.2021.817433.
7. Shoubridge AP et al. Severe cognitive impairment is linked to a reduced gut microbiome capacity to synthesise immunomodulators, neurotransmitters, and amino acids required for autophagy in residents of long-term aged care. *medRxiv.* 2023; doi.org/10.1101/2023.03.06.23286878.

The influence of intestinal microbiota on neurodegeneration and ageing associated cognitive decline

Geraint Rogers

South Australian Health and Medical Research Institute, Australia

Brief curriculum vitae

Born in Leicester, United Kingdom (1975), Geraint Rogers graduated from the University of Edinburgh in 1999, before completing a PhD on the molecular microbiology of chronic lung infections in cystic fibrosis at King's College London (KCL) in 2004. Through subsequent postdoctoral positions at KCL, the UK Health Protection Agency, and the Department of Mucosal Immunology, University of Queensland, he went on to develop molecular genetic approaches to characterizing complex microbial systems and investigated the influence of these microbiota to human health and disease. In 2013, he was appointed inaugural Director of Microbiome Research at the South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI), Adelaide and Assistant Professor, College of Medicine and Public Health, Flinders University. He was made Full Professor and a Matthew Flinders Professorial Fellow (2018-present), and a Senior Research Fellow of the Australian National Health and Medical Research Council (2018-2024). He has served as the Infection and Immunity Lead for the Flinders Health and Medical Research Institute (2020-2024) and holds the position of Director, SAHMRI Microbiome & Host Health Program (2019-present).

Major Fields of Study

Professor Rogers' leads a broad research program studying the influence of relationships between the microbiome and host health across diverse clinical and physiological contexts. Program 1. Chronic lung disease. Polymicrobial lung infections remain among the principal contexts for the study of host-microbiome interactions. Our group has identified specific microbial predictors of response to core therapies, including long-term immunomodulator macrolide therapy in both severe uncontrolled asthma and bronchiectasis. Program 2. Acute infectious disease. Disruption of intestinal microbiome structure, depletion of obligate anaerobic commensal clades, and proliferation of facultative anaerobes within the gut, are associated with increased risk of systemic bacterial infection in vulnerable individuals. By stratifying gut microbes based on their broad functional characteristics, our work has provided a platform for the identification of predictive markers of sepsis in those receiving intensive care. Program 3. Neurodegeneration and frailty in later life. Altered host physiology, exposure to polypharmacy, and in particular, a high antibiotic burden, result in a progressive depletion of gut microbiome commensal functionality in later life. Metagenomics profiling of long-term residential aged care cohorts has resulted in identification of specific markers of increased dementia risk, including microbial production of neurotransmitters (glutamate and gamma-aminobutyric acid), regulators

of systemic immunity (SCFAs), and cellular metabolism (L-arginine).

Abstract

The intestinal microbiome plays a critical role in the regulation of neurophysiology via a combination of direct neuronal innervation and immune-mediated mechanisms¹. In later life, factors such as changes in intestinal physiology, dietary patterns, and exposure to polypharmacy (including a high antibiotic burden), lead to a depletion of commensal bacterial communities and the loss of many of these beneficial functions. These changes have been shown to predict ageing-associated frailty and progressive cognitive decline. Given our current limited ability to predict or prevent ageing associated neurodegeneration, there is considerable interest in the potential for the gut microbiome to represent a modifiable risk mediator.

In a multinational breakthrough study, adherence to dietary modification alone for one year was associated with significant shifts in gut microbial ecology for older individuals, a reduction in markers of frailty and inflammation, and an improvement in cognitive function². Response to the dietary intervention was shown to be strongly associated with increases in the prevalence of important commensal species, such *Faecalibacterium prausnitzii*, and increased microbial production of short-chain fatty acids (SCFAs). In a separate study in elderly twins, *F. prausnitzii* prevalence was shown to be associated with later and less rapid age-associated decline³.

Our group built on these studies by relating intestinal microbiology to cognitive function in long-term residential aged care in Australia⁴. Gut microbiome features were determined through integrated metagenomic and metabolomic approaches, while circulating levels of microbial metabolites and inflammatory mediators were assessed through metabolomic analysis. Using this approach, we identified significant associations between greater capacity for microbial synthesis of neurotransmitters (glutamate and gamma-aminobutyric acid production), and regulators of systemic immunity (SCFAs)⁵ and cellular metabolism (L-arginine, essential for autophagy)⁶ and preservation of cognitive function (Psychogeriatric Assessment Scale - Cognitive Impairment Scale, and Australian standardized cognitive test for use in aged care settings that correlates with the Mini Mental State Examination)⁷. These relationships were independent of age, sex, antibiotic exposure, and diet, and persisted following correction for multiple testing. Further exploration of these relationships in a cohort of younger individuals who were identified as at increased risk of dementia development showed significant associations between the capacity for microbial biosynthesis of the SCFA butyrate and brain amyloid levels, the diagnostic marker for Alzheimer's disease.

During this meeting, Professor Rogers will discuss his group's most recent insights into the mechanisms by which intestinal microbiology influence ageing-associated

cognitive decline and opportunities for microbiome-targeted risk reduction strategies.

References

1. Shoubridge AP, Choo JM, Martin AM, Keating DJ, Wong ML, Licinio J, Rogers GB. The gut microbiome and mental health: advances in research and emerging priorities. *Mol Psychiatry*. 2022 Apr;27(4):1908-1919. doi: 10.1038/s41380-022-01479-w.
2. Ghosh TS, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status. *Gut*. 2020;69(7):1218-1228.
3. Jackson MA et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016;8(1):21.
4. Carpenter L, Shoubridge AP, Flynn E, Lang C, Taylor SL, Papanicolas LE, Collins J, Gordon D, Lynn DJ, Crotty M, Whitehead C, Leong LEX, Wesselingh SL, Ivey K, Inacio MC, Rogers GB. Cohort profile: GRACE - a residential aged care cohort examining factors influencing antimicrobial resistance carriage. *BMC Geriatr*. 2023 Aug 28;23(1):521. doi: 10.1186/s12877-023-04215-3.
5. Dalile B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461-478.
6. Shoubridge AP et al. Gut Microbiome Regulation of Autophagic Flux and Neurodegenerative Disease Risks. *Front Microbiol*. 2021 Dec 23;12:817433. doi: 10.3389/fmicb.2021.817433.
7. Shoubridge AP et al. Severe cognitive impairment is linked to a reduced gut microbiome capacity to synthesise immunomodulators, neurotransmitters, and amino acids required for autophagy in residents of long-term aged care. *medRxiv*. 2023; doi.org/10.1101/2023.03.06.23286878.