MITO RISING Educational Series

EPISODE 12 / 12 | INTEGRATIVE HALLMARKS OF AGING | FINAL EPISODE

腸内細菌叢の異常とは何か？

― 腸内細菌は、なぜ免疫・ミトコンドリア・老化・回復力を左右するのか？ ―

Dysbiosis: Gut Microbiota, Barrier Dysfunction, Immune Aging, and the Gut–Mitochondria–Recovery Axis

2026 年 11 月 23 日 | Scientific Review & MITO RISING Perspective

武本重毅（Shigeki Takemoto, MD, PhD）
聚楽内科クリニック／MitoQure



はじめに｜私たちの身体は、人間の細胞だけでできているわけではない

私たちの腸の中には、膨大な数の微生物が暮らしています。

その中心となるのが細菌ですが、ウイルス、古細菌、真菌なども含まれています。

これらは単に腸の中に存在しているのではありません。

私たちが食べたものを代謝し、さまざまな物質をつくり、腸の粘膜や免疫細胞と情報を交換しながら、身体の恒常性維持に関わっています。

例えば、食物繊維の一部は、ヒトの消化酵素では十分に分解できません。

しかし、腸内細菌はそれらを発酵させ、酪酸や酢酸、プロピオン酸などの短鎖脂肪酸をつくります。

こうした代謝物は腸上皮細胞のエネルギー代謝や免疫応答に影響します。

また、腸内細菌は胆汁酸やトリプトファンなどの代謝にも関与し、肝臓、筋肉、脳、免疫系などとの情報交換に参加しています。

つまり、私たちの身体は、**人間の細胞と腸内微生物が相互に影響し合う一つの生態系**として理解する必要があるのです。

しかし加齢に伴い、この生態系は変化します。

食事内容、薬剤、身体活動、免疫機能、腸管運動、生活環境などの変化によって、腸内細菌の構成と働きが変わることがあります。

その結果、腸管バリアや代謝物の産生、免疫機能に影響し、慢性炎症や組織の再生能力低下に関与する可能性があります。

これが、**Dysbiosis（腸内細菌叢の異常）**です。

2023 年、López-Otín らは Dysbiosis を、老化の 12 の特徴の一つとして独立させました。

そして 2026 年の研究は、腸内細菌叢の異常を単なる「悪玉菌が増える現象」としてではなく、免疫・代謝・組織再生・ミトコンドリア機能に関わるネットワークの変化として捉えています。

今回は全 12 回の最終 Episode として、腸内細菌叢の異常を詳しく解説し、最後に **12 の Hallmarks of Aging を Recovery Capacity Theory で統合**します。

1. 腸内細菌叢とは何か？

Gut Microbiota（腸内細菌叢）とは、腸内に存在する微生物の集団を指します。

Gut Microbiome（腸内マイクロバイオーム）は、文脈によって、これらの微生物とその遺伝子群、活動環境などを含む広い概念として用いられます。

腸内細菌叢は、主に大腸に高密度で存在します。

代表的な細菌群として、Bacillota（旧 Firmicutes）、Bacteroidota（旧 Bacteroidetes）、Pseudomonadota（旧 Proteobacteria）、Actinomycetota（旧 Actinobacteria）、Verrucomicrobiota などがあります。

ただし、細菌の分類群の割合だけでは、腸内環境が健康かどうかを判定できません。

重要なのは、腸内微生物がどのような機能を担っているかです。

腸内細菌叢の五つの主要な働き

① Nutrient Metabolism | 栄養代謝

食物繊維や難消化性成分などを分解・発酵し、短鎖脂肪酸などの代謝物を産生する。

② Barrier Support | 腸管バリアの維持

腸上皮・粘液層・免疫系との相互作用を通じ、腸管の防御機能に関与する。

③ Immune Regulation | 免疫調節

腸管免疫の成熟、免疫寛容、炎症性・制御性応答の調節に関与する。

④ Metabolite Signaling｜代謝物による情報伝達

胆汁酸、トリプトファン由来代謝物などを通じて、宿主の代謝・免疫系と相互作用する。

⑤ Gut–Organ Communication｜腸と全身臓器の連携

腸–肝臓、腸–脳、腸–筋肉などの生理的な相互作用に参加する。

このように、腸内細菌叢は消化だけでなく、全身の代謝・免疫環境にも影響しています。

2. Dysbiosis とは何か？｜善玉菌と悪玉菌だけでは説明できない

Dysbiosis は、腸内微生物の構成や機能が変化し、宿主との正常な共生関係が損なわれた状態を表す概念です。

ただし、Dysbiosis には、すべての人に共通する単一の数値基準や細菌構成が存在するわけではありません。

同じ細菌でも、食事、他の微生物との関係、宿主の状態によって、異なる働きを示す場合があります。

腸内細菌叢の異常は、次の四つの側面から理解できます。

Dysbiosis の側面	主な問題
Compositional Change	特定の微生物群の増減や構成変化
Functional Change	短鎖脂肪酸、胆汁酸などの代謝機能の変化
Ecological Instability	食事・感染・薬剤などに対する微生物生態系の不安定性
Host–Microbiota Mismatch	腸管バリア・免疫・代謝との共生関係の不均衡

2026 年の *Nature Reviews Endocrinology* 総説は、加齢に伴う腸内細菌叢の変化が、生活習慣、細胞老化、免疫機能、身体機能の変化などと複雑に関連することを整理しています。

重要なのは、特定の細菌が存在するかどうかではなく、腸内生態系が宿主の健康維持に必要な働きを保てているかという点です。

3. 腸内細菌叢は、なぜ加齢とともに変わるのか？

加齢に伴う腸内細菌叢の変化には、複数の要因があります。

例えば、食事量・食事の種類、食物繊維摂取量、抗菌薬などの薬剤、腸管運動、免疫機能、身体活動、口腔環境、生活環境、基礎疾患などです。

また、年齢そのものだけでなく、フレイル、低栄養、慢性疾患、施設入所などに伴う生活の変化も影響します。

2026 年の *FEBS Letters* 総説は、腸内細菌叢の構成が生涯にわたって変化する一方、健康な高齢者や百寿者では、特有の代謝機能が保たれる場合があることを報告しています。

したがって、高齢になると腸内細菌の多様性が必ず低下するという単純な理解は正確ではありません。

2026 年の重要な視点｜健康な高齢者とフレイル高齢者は同じではない

腸内細菌叢の加齢変化には大きな個人差があります。

健康な高齢者では比較的安定した微生物機能が維持される場合があります。

一方、フレイルや慢性疾患を伴う高齢者では、腸内微生物の構成や代謝能力に異なる変化が観察される場合があります。

ここから、暦年齢だけで腸内環境を評価することの限界がわかります。

腸内細菌叢の老化を理解するには、その人の身体機能、栄養状態、炎症状態、薬剤、生活環境を含めて評価する必要があるのです。

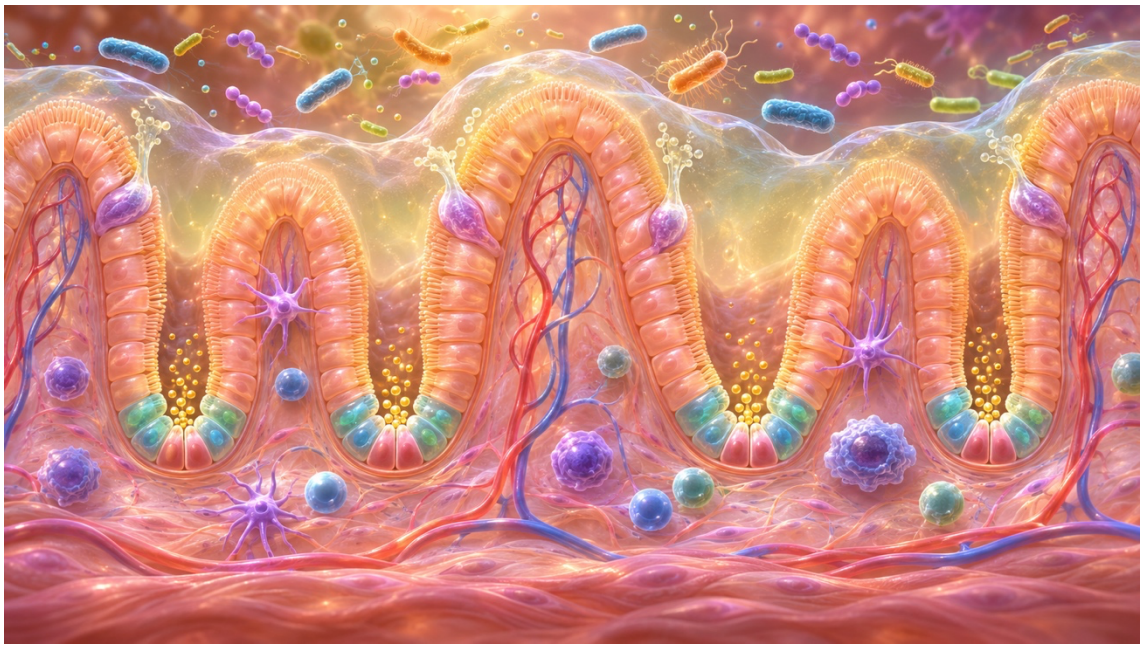
4. 腸管バリアとは何か？｜なぜ腸の異常が全身の炎症につながるのか？

腸は、食物から栄養を吸収する臓器であると同時に、外部環境と身体内部を隔てる重要なバリアでもあります。

腸の内部には、膨大な数の微生物や微生物由来成分が存在します。

これらをすべて体内へ侵入させるわけにはいきません。

そこで腸には、粘液層、腸上皮細胞、細胞間接着装置、免疫系などによる複合的な防御機構が存在しています。



バリアの構成要素	主な役割
Mucus Layer	粘液による微生物と上皮の空間的隔離
Intestinal Epithelium	栄養吸収と物理的な防御
Tight Junctions	細胞間の透過性を調節
Secretory IgA	微生物と粘膜免疫の相互作用を調節
Antimicrobial Peptides	微生物の分布や増殖を調節
Mucosal Immune Cells	防御と免疫寛容の維持

腸管バリア機能が低下すると何が起こるのか？

腸管バリアが障害されると、微生物や微生物由来分子が通常よりも多く粘膜内や全身へ移行する場合があります。

その一例が、グラム陰性菌由来の LPS（Lipopolysaccharide）です。

LPS は主に TLR4 関連経路を刺激し、炎症性シグナルを誘導します。



2026 年｜霊長類の腸管老化と NCoR1

Nature Aging｜2026 年 6 月 9 日

Single-nucleus interrogation of primate small intestinal aging reveals NCoR1 decline as a conserved feature that is reversed by metformin

この研究では、若齢・老齢霊長類の小腸を単一核解析し、加齢に伴う腸管バリア機能の変化、炎症、腸上皮細胞の分化バランスの変化を報告しました。

特に注目されたのが、転写抑制因子 NCoR1 です。

加齢に伴う NCoR1 の低下が、腸上皮の老化関連変化と関係していました。

実験モデルでは、NCoR1 の機能を調節することで、腸上皮の一部の老化関連表現型が変化しました。

この研究は、腸管バリアの老化が、腸内細菌だけでなく、宿主側のエピジェネティック・転写調節機構とも結びつくことを示しています。

ただし、メトホルミンによるヒトの腸管老化の改善が、この研究で確立したわけではありません。

5. 短鎖脂肪酸｜腸内細菌がつくる重要な代謝物

腸内細菌による代謝のなかでも、特に研究されているのが Short-Chain Fatty Acids（SCFAs：短鎖脂肪酸）です。

代表的なのは、酢酸（Acetate）、プロピオン酸（Propionate）、酪酸（Butyrate）です。

これらは主として、食物繊維や難消化性炭水化物の微生物発酵から産生されます。

短鎖脂肪酸	主な生理的役割
Acetate	宿主の代謝や脂質合成、受容体シグナルなどに関与
Propionate	肝代謝、免疫・腸管ホルモン関連シグナルに関与
Butyrate	大腸上皮細胞の重要なエネルギー源、バリア・免疫・遺伝子調節に関与

酪酸とミトコンドリアの関係

今回のシリーズでは、ミトコンドリアが生命の回復能力に関わることを繰り返し考えてきました。

酪酸は、大腸上皮細胞が利用する重要なエネルギー基質の一つです。

大腸上皮細胞は、酪酸を取り込み、ミトコンドリアの β 酸化などを通じて代謝することができます。

また、酪酸は一部のヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を阻害する作用や、短鎖脂肪酸受容体を介したシグナル作用も持っています。

つまり、酪酸はエネルギー基質であるだけでなく、遺伝子発現や免疫応答にも関わる代謝物です。

これは、Episode 03 のエピジェネティック変化、Episode 06 の栄養感知、Episode 07 のミトコンドリア機能不全と接続します。

ただし、酪酸の作用は濃度、細胞種、代謝状態などに依存します。酪酸が多ければ多いほど健康になるとは限りません。

6. 胆汁酸とトリプトファン代謝｜腸内細菌は何をつくっているのか？

腸内細菌は、食物繊維だけでなく、胆汁酸やアミノ酸の代謝にも関わっています。

特に注目されるのが、胆汁酸代謝とトリプトファン由来代謝物です。

① 胆汁酸｜消化だけでなく、代謝と免疫の調節にも関わる

胆汁酸は主として肝臓でコレステロールから合成され、腸へ分泌されます。

その後、一部は腸内細菌によって変換され、二次胆汁酸などが生成されます。

これらは FXR や TGR5 などの受容体を介して、肝臓・腸管・免疫・代謝の調節に関わります。

ただし、胆汁酸には有益な作用と有害な作用の両方があり、分子の種類や濃度によって異なります。

② トリプトファン代謝｜腸内細菌と免疫の情報交換

トリプトファンは必須アミノ酸です。

その代謝には、宿主のキヌレニン経路やセロトニン関連経路に加え、腸内微生物によるインドール系代謝物の産生が関与します。

一部のインドール誘導体は、AhR（Aryl Hydrocarbon Receptor）などを介して、腸管バリアや免疫応答に影響することが報告されています。

微生物由来代謝物	主な研究対象
SCFAs	エネルギー代謝、腸管バリア、免疫調節
Secondary Bile Acids	FXR・TGR5、肝・腸・代謝シグナル
Indole Derivatives	AhR、粘膜免疫、上皮バリア
Polyamines	細胞増殖、代謝、組織維持
その他の微生物代謝物	炎症、神経・内分泌、代謝関連経路

2026 年の腸内細菌叢研究では、菌種の割合だけでなく、こうした代謝機能の違いを測定する重要性が強調されています。

どの細菌がいるかだけでなく、何をつくり、宿主へどのような作用を与えているかを調べる時代へ進んでいるのです。

7. 2026 年の重要研究｜腸内細菌叢の変化は腸管幹細胞の再生能力を低下させる

Episode 09 で学んだ幹細胞枯渇と、今回の Dysbiosis が直接つながる研究があります。

Stem Cell Reports｜2026 年 2 月 10 日

Microbiota from young mice restore the function of aged ISCs

この研究では、加齢したマウスの腸内細菌叢を変化させることで、腸管幹細胞（Intestinal Stem Cells：ISCs）の再生能力が変わることが示されました。

特に、若いマウス由来の腸内細菌叢を老齢マウスへ移した場合、老齢腸管幹細胞の機能と腸上皮再生が改善しました。

その機構には、Ascl2 を介する Wnt シグナルが関与していました。



Akkermansia muciniphila の興味深い二面性

この研究では、*Akkermansia muciniphila* の増加が、老齢マウスの腸管幹細胞における Ascl2–Wnt 関連シグナルの低下と関係していました。

一方、ほかの研究では、*A. muciniphila* が腸管バリアや代謝機能に有益な作用を持つ可能性も報告されています。

ここに非常に重要な教訓があります。

ある細菌が有益か有害かは、菌名だけでは決まりません。宿主の年齢、細菌株、菌量、腸内環境、組織の状態、評価する機能によって異なります。

これは、腸内細菌叢の研究を単純な善玉菌・悪玉菌の分類で理解できない理由の一つです。

8. 百寿者の腸内細菌叢から何がわかるのか？

老化研究では、100 歳以上の百寿者（Centenarians）が重要な研究対象になっています。

百寿者は、単に長い年月を生きている人ではありません。

長期間にわたり、感染症、代謝疾患、心血管疾患などに対する多様な適応を経験してきた集団でもあります。

2021 年の *Nature* 論文では、日本の百寿者の腸内細菌叢に、特殊な二次胆汁酸をつくる微生物の代謝経路が多く認められました。

特に isoalloLCA という胆汁酸代謝物には、実験条件下で一部のグラム陽性病原菌に対する抗菌作用が確認されました。

2026 年 10 月｜健康長寿者の腸内細菌叢の系統的レビュー

Microbiology｜2026 年 10 月 5 日

Gut microbiome and healthy ageing: a systematic review of literature

Almatrafi らは、健康な高齢者と百寿者の腸内細菌叢研究を体系的に整理しました。

その結果、百寿者では Akkermansia、Alistipes、Parabacteroides などの細菌群の増加が複数の研究で報告されていました。

さらにアミノ酸代謝、ビタミン生合成、免疫調節、腸管バリアに関係する代謝機能の違いも示唆されています。

ただし、これらは主として関連を示す研究です。

特定の細菌を増やせば 100 歳まで健康に生きられるという証拠ではありません。

また、百寿者の腸内細菌叢は地域、食生活、遺伝、生活環境などに影響されます。

健康長寿では、微生物の適応能力が重要なのか？

2026 年の Ticinesi、Franceschi らの総説では、百寿者の腸内細菌叢が、Inflammaging を伴う身体環境に対して特徴的な適応を示す可能性が論じられています。

これは Recovery Capacity Theory にとって興味深い視点です。

健康な長寿者では、腸内細菌が若い人と同じ構成を保っているとは限りません。

むしろ、高齢期の身体環境へ適応しながら、有益な代謝機能を維持している可能性があります。

健康長寿とは、すべての生物学的状態を若い頃に戻すことではなく、変化した環境でも機能を維持できることかもしれません。

ただし、この考え方は現時点では研究上の解釈であり、百寿者の腸内細菌叢に共通する因果的な長寿機構が確立したわけではありません。

9. Gut–Mitochondria Axis｜腸内細菌とミトコンドリアは、どうつながるのか？

ここからは、MITO RISING の中核となるテーマです。

これまでの Episode では、ミトコンドリアが細胞のエネルギー産生だけでなく、代謝、免疫、細胞老化、組織再生などに関わることを解説してきました。

一方、今回の研究では、腸内細菌が産生する代謝物や炎症関連シグナルが、宿主のミトコンドリア機能にも影響することがわかってきました。

この相互作用は、**Microbiome–Mitochondria Axis（腸内細菌叢–ミトコンドリア軸）**として研究されています。

2026 年｜腸内細菌叢とミトコンドリア品質管理の悪循環

Frontiers in Microbiology｜2026 年

The Microbiome–Mitochondria Axis in aging: a self-reinforcing vicious cycle linking metabolic dysregulation, mitochondrial quality control failure, and inflammaging

この総説は、腸内細菌叢の変化が微生物由来代謝物を変化させ、宿主のミトコンドリア品質管理や代謝機能へ影響する可能性を整理しています。

一方、宿主側のミトコンドリア機能障害によって炎症や腸管環境が変化し、さらに Dysbiosis を促進するという双方向モデルも提案しています。



特に重要なのは、微生物代謝物がミトコンドリアを支配する単一のスイッチではないことです。

その作用は腸管上皮、肝臓、免疫細胞、筋肉など、細胞・臓器によって異なります。

また、腸内細菌叢の異常がミトコンドリア機能障害を引き起こす場合と、宿主の炎症・代謝異常が腸内細菌叢を変化させる場合を区別する必要があります。

この双方向性を理解することが、将来の介入研究にとって重要です。

10. 腸内細菌叢の異常は、どのような疾患に関係するのか？

疾患・病態	腸内細菌叢との主な研究上の接点
2 型糖尿病・肥満	短鎖脂肪酸、胆汁酸、炎症・インスリン感受性
動脈硬化	微生物代謝物、脂質代謝、免疫・炎症
脂肪性肝疾患	腸–肝臓軸、バリア機能、胆汁酸代謝
炎症性腸疾患	微生物生態系、免疫応答、腸粘膜バリア
神経変性疾患	腸–脳軸、免疫・代謝・神経系シグナル
サルコペニア・フレイル	栄養、微生物代謝物、炎症、身体機能
高齢者の感染症	腸内生態系による病原体定着抵抗性など

これらの疾患で Dysbiosis が報告されていても、それが原因なのか、疾患や薬剤による結果なのかは個別に検証する必要があります。

例えば、糖尿病では治療薬や食事内容そのものが腸内細菌叢を変化させます。

高齢者では、食事量、抗菌薬、便秘、入院などによって腸内環境が変化する場合があります。

したがって、疾患で特定の菌が増えていたという観察だけで、因果関係を結論づけることはできません。

11. Dysbiosis は、ほかの 11 の Hallmarks とどうつながるのか？

Dysbiosis は、老化の 12 の特徴のなかで、個体レベルの恒常性異常に関係する Integrative Hallmark に分類されています。

関連する Hallmark	腸内細菌叢との主な接点
① ゲノム不安定性	一部の微生物由来物質による DNA 損傷、炎症性ストレス
② テロメア短縮	炎症・代謝異常との間接的関連。因果関係は限定的
③ エピジェネティック変化	酪酸などによる HDAC 関連調節、代謝物シグナル
④ タンパク質恒常性喪失	微生物代謝物・炎症と細胞内品質管理の相互作用
⑤ マクロオートファジー障害	微生物・宿主免疫とオートファジーの相互作用
⑥ 栄養感知制御不全	短鎖脂肪酸、胆汁酸、インスリン・代謝シグナル

⑦ ミトコンドリア機能不全	代謝基質・炎症・ミトコンドリア品質管理への影響
⑧ 細胞老化	SASP、腸上皮細胞の老化、微生物環境の相互作用
⑨ 幹細胞枯渇	腸管幹細胞の Wnt シグナル・再生能力
⑩ 細胞間コミュニケーション変化	微生物代謝物、免疫、神経・内分泌、腸–臓器軸
⑪ 慢性炎症	腸管バリア、微生物由来成分、免疫老化・Inflammaging

この関係を見ると、腸内細菌叢は老化の 12 の特徴と幅広く接続しています。

ただし、すべての Hallmarks に対する直接的な因果関係が証明されているわけではありません。

特に、テロメア短縮やゲノム不安定性との関係は、細胞・病態・実験モデルごとの区別が必要です。

12. 腸内細菌叢の状態は、どのように測定できるのか？

現在、腸内細菌叢の解析には、16S rRNA 遺伝子解析、ショットガンメタゲノム解析、メタボロミクスなどが利用されています。

評価対象	主な研究手法
微生物の構成	16S rRNA 遺伝子シークエンシング
菌種・遺伝子機能	Shotgun Metagenomics
微生物由来代謝物	Metabolomics、胆汁酸・SCFA 解析
腸内細菌の遺伝子発現	Metatranscriptomics
腸管バリア	疾患に応じた透過性試験、上皮・接着関連指標
免疫・炎症	CRP、サイトカイン、免疫細胞の解析
宿主側の応答	トランスクリプトーム、代謝・ミトコンドリア機能
身体の回復	身体機能、栄養、感染・疾患後の回復経過

腸内細菌検査で「腸年齢」はわかるのか？

腸内細菌叢から暦年齢や健康状態を推定する研究が進められています。

しかし、現時点で、便中細菌の構成だけから個人の生物学的年齢や回復能力を正確に判定する、広く検証された臨床方法はありません。

また、腸内細菌の多様性が高ければ必ず健康というわけでもありません。

一部の微生物は疾患や環境に応じて増減するため、単一の指標で善悪を判断することには限界があります。

2025 年の国際コンセンサスでも、一般消費者向け腸内細菌叢検査の解釈や、結果だけに基づく治療判断には慎重であるべきとされています。

腸内細菌の構成を測定することと、身体の健康や回復能力を測定することは、同じではありません。

13. 腸内細菌叢への介入は、老化を改善できるのか？

腸内細菌叢を標的とする介入には、食事、プレバイオティクス、プロバイオティクス、ポストバイオティクス、便微生物移植（FMT）などがあります。

介入	主な目的	2026 年時点の科学的位置づけ
食事・食物繊維	微生物の代謝基質を供給し、腸管環境を維持	栄養・代謝・健康維持に有益
発酵食品	微生物・発酵代謝物などを摂取	食品・菌株・対象者で効果が異なる
プレバイオティクス	特定の微生物の働きを選択的に利用する	製品と対象者ごとに効果を評価
プロバイオティクス	特定の微生物を投与	菌株・疾患別の臨床根拠が必要
ポストバイオティクス	不活化微生物やその構成成分を利用	製剤・疾患ごとの研究段階
FMT	微生物生態系の再構成	一部の再発性 C. difficile 感染症などで確立した適応がある
微生物代謝物への介入	SCFA・胆汁酸などの経路を調節	老化全体への応用は研究段階

特に高齢者で重要なこと

高齢者では、単に腸内細菌の構成を変えることだけを目標にすべきではありません。

十分な栄養摂取、筋肉量の維持、適切な身体活動、便秘や下痢の管理、必要な薬剤の適正使用などが重要です。

また、食物繊維や発酵食品の摂取量も、嚥下機能、消化器症状、栄養状態などに応じて調整する必要があります。

免疫抑制状態や重い基礎疾患のある患者では、生菌製剤にも注意が必要です。

便微生物移植についても、感染症伝播などのリスクがあるため、一般的な若返り目的で実施することは推奨されません。

腸内細菌叢を変化させること自体ではなく、実際の身体機能と健康状態が改善するかどうかが重要です。

14. MITO RISING Perspective | Gut-Mitochondria-Recovery Axis

ここからは、既存研究とは区別して、Recovery Capacity Theory による独自の統合モデルを提案します。

これまで私は、回復能力（Recovery Capacity）を、損傷の認識、不要な成分の除去、炎症の終息、組織の再構築、機能回復という一連の過程として考えてきました。

今回の Dysbiosis 研究は、そこに新しい視点を加えます。

それは、**身体の回復能力が、人間自身の細胞だけではなく、腸内微生物との相互作用にも支えられている可能性**です。

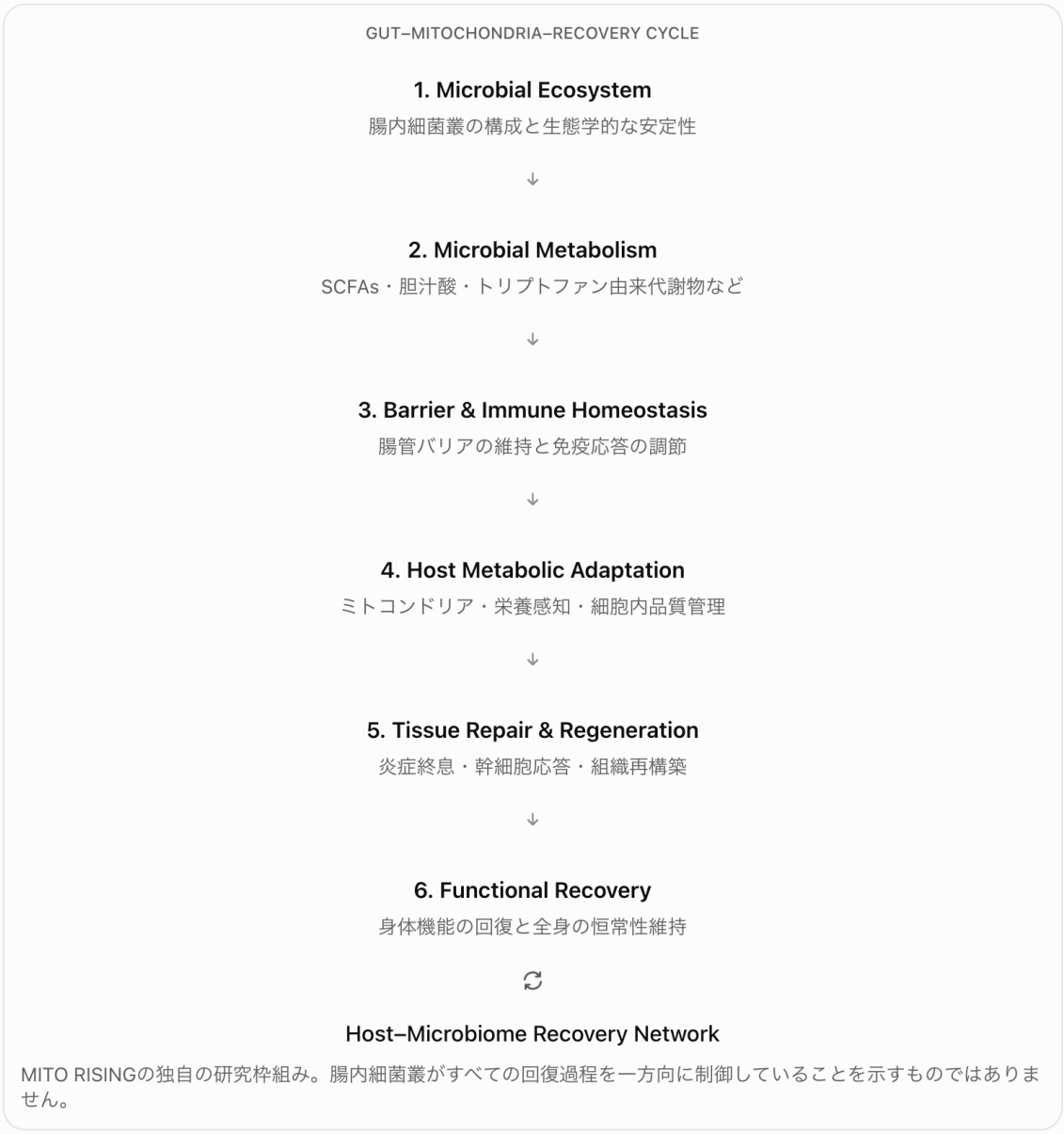
例えば、腸内細菌がつくる代謝物は、腸上皮の代謝や免疫機能を変化させます。

腸管バリアが障害されると、微生物由来分子によって炎症応答が変化する場合があります。

また、慢性炎症は幹細胞やミトコンドリアの機能へ影響します。

このように、Dysbiosis は細胞内の問題にとどまらず、複数の組織をつなぐ回復ネットワークに影響する可能性があります。

MITO RISING | Gut–Mitochondria–Recovery Cycle



Gut–Mitochondria–Recovery Axis をどう検証するのか？

この仮説を科学的に検証するためには、単に腸内細菌の菌種を調べるだけでは十分ではありません。

腸内細菌叢の変化と、その後の宿主の代謝・炎症・組織機能との関係を時間軸に沿って評価する必要があります。

例えば研究では、次のような組み合わせが考えられます。

評価軸	候補となる測定指標
Microbiome Composition	菌種構成、機能遺伝子、微生物群集の変化
Microbial Metabolism	短鎖脂肪酸、胆汁酸、トリプトファン代謝物
Barrier Function	腸管透過性、炎症・上皮関連指標
Immunometabolism	CRP、サイトカイン、免疫細胞の代謝
Mitochondrial Function	OCR、呼吸予備能、NAD^+関連指標
Regenerative Function	幹細胞・組織修復指標
Recovery Capacity	身体機能の回復速度・到達度・残存障害

腸内細菌叢の解析に加え、身体機能や臨床的な回復を長期的に追跡することで、両者の関係を明らかにできる可能性があります。

ただし、これらの指標を組み合わせた Gut–Mitochondria–Recovery Clock は、現時点で確立されていません。

また、腸内細菌叢の変化が原因なのか結果なのかを判断するには、交絡因子の調整や適切な介入試験が必要です。

15. 全 12 回を統合する｜Hallmarks of Aging から Recovery Capacity へ

ここまで、老化の 12 の特徴を順に学んできました。

最初の五つは、主として分子や細胞内の構造と品質管理に関わる特徴でした。

続く三つでは、損傷に対する細胞の代謝・防御・代償応答を取り上げました。

そして最後の四つでは、幹細胞、細胞間ネットワーク、慢性炎症、腸内細菌叢など、組織・個体レベルの機能変化を考えました。



重要なのは、これらが一方向だけに進行する現象ではないことです。

慢性炎症が DNA 損傷を増やし、ミトコンドリア機能不全が細胞老化を促し、幹細胞機能低下が組織損傷を残し、その組織損傷がさらに慢性炎症を増幅する場合があります。

Dysbiosis も、この相互作用ネットワークの一部として機能します。

ここから、Recovery Capacity Theory における 12 Hallmarks の新しい位置づけが見えてきます。

16. MITO RISING | 12 の Hallmarks を Recovery Cycle として再配置する

12 の Hallmarks を単に老化の原因として列挙するのではなく、生命が損傷から回復する過程のどこに異常が生じるのか、という視点で再構成することができます。

Recovery Cycle	主な機能障害	関係する Hallmarks
Damage Sensing	損傷認識・応答の異常	ゲノム不安定性、エピジェネティック変化
Repair / Clearance	損傷成分の修復・除去不全	Proteostasis、オートファジー障害
Metabolic Adaptation	成長・維持・代謝調節の不均衡	栄養感知、ミトコンドリア機能不全
Inflammatory Resolution	防御応答の終息不全	細胞老化、慢性炎症
Tissue Rebuilding	細胞補充・再構築の障害	幹細胞枯渇、細胞間連携異常
Systemic Recovery	全身の恒常性・適応不全	腸内細菌叢異常、臓器間連携異常

テロメア短縮は損傷応答と再生能力の双方に関わり、ほかの Hallmarks も複数の段階に作用します。

この表は既存の Hallmarks 分類を置き換えるものではなく、**回復という機能的な観点から研究課題を整理する MITO RISING 独自の枠組み**です。

12 Hallmarks から、Biology of Recovery へ



2023 年の *Cell* 総説は、12 の Hallmarks に加えて、恒常性維持、ストレス応答、修復・再生などを含む Hallmarks of Health との関係も論じています。

この点は、Recovery Capacity Theory と重要な科学的接点になります。

ただし、Recovery Capacity が老化の唯一の原因であることや、すべての Hallmarks を一つの測定値へ統合できることが証明されたわけではありません。

これからの課題は、この理論を実験的に検証可能な予測モデルへ発展させることです。

おわりに｜老化を理解することは、生命が回復する仕組みを理解することである

今回の Episode 12 で、MITO RISING Educational Series の「The 12 Hallmarks of Aging」は完結します。

私たちは、DNA の損傷から始まり、テロメア、エピジェネティクス、タンパク質品質管理、オートファジー、栄養感知、ミトコンドリア、細胞老化、幹細胞、細胞間コミュニケーション、慢性炎症、そして腸内細菌叢までを学んできました。

これらの研究は、それぞれ異なる角度から老化を説明しています。

しかし、共通する問いがあります。

なぜ、生命は損傷を受けるのか。

なぜ、修復できなくなるのか。

なぜ、不要なものを除去できなくなるのか。

なぜ、炎症が終わらなくなるのか。

なぜ、組織を再構築できなくなるのか。

そして、なぜ身体は、以前の機能へ戻れなくなるのか。

この問いを統合する一つの研究枠組みが、Recovery Capacity Theory です。

Aging is not simply the accumulation of damage. It is also the progressive loss of the biological capacity to repair, adapt, regenerate, and recover.

老化とは、損傷が蓄積することだけではない。

生命が備えている修復・適応・再生・回復の能力が、次第に失われていくことでもある。

この定義は、現時点では MITO RISING による統合的な研究仮説です。

しかし、12 の Hallmarks を回復という視点から再配置することで、研究の問いをより具体的にできます。

これまでの老化研究が「どこが老いているのか」を明らかにしてきたとすれば、今後は「どのような生物学的能力が失われ、どの程度取り戻せるのか」を測定することも重要になるでしょう。

Epigenetic Clock から Recovery Clock へ。

Aging Biology から Biology of Recovery へ。

そして、

「病気を治す医学」から、「回復できる身体を支える医学」へ。

これが、MITO RISING Educational Series 全 12 回を通して提案したい、これからの老化医学の研究方向です。

主要参考文献

1. López-Otín C, et al. *The Hallmarks of Aging*. *Cell*. 2013;153:1194-1217. 論文
2. López-Otín C, et al. *Hallmarks of aging: An expanding universe*. *Cell*. 2023;186:243-278. 論文
3. Guo J, et al. *Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7:391. 論文
4. Ticinesi A, et al. *The gut microbiome and ageing trajectories: mechanisms and clinical implications*. *Nature Reviews Endocrinology*. 2026;22:323-337. 論文

5. Almatrafi R, et al. *Gut microbiome and healthy ageing: a systematic review of literature*. *Microbiology*. 2026;172. 論文
6. *Microbiota from young mice restore the function of aged ISCs*. *Stem Cell Reports*. 2026;21:102788. 論文
7. *Single-nucleus interrogation of primate small intestinal aging reveals NCoR1 decline as a conserved feature that is reversed by metformin*. *Nature Aging*. 2026;6:1298–1318. 論文
8. Sato Y, et al. *Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians*. *Nature*. 2021;599:458–464. 論文
9. *The Microbiome–Mitochondria Axis in aging: a self-reinforcing vicious cycle linking metabolic dysregulation, mitochondrial quality control failure, and inflammaging*. *Frontiers in Microbiology*. 2026. 総説
10. *International consensus statement on microbiome testing in clinical practice*. 2025. 論文

MITO RISING EDUCATIONAL SERIES | 12 / 12 COMPLETED

Understanding Aging. Exploring Recovery.

老化を理解することは、回復力を理解する第一歩である。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure