



シリーズ 腸内細菌叢「入門から臨床まで」

## 神経疾患における腸内細菌叢の役割： 脳腸相関を介した病態理解

The Role of Gut Microbiota in Neurological Disorders:  
Understanding Pathogenesis via the Gut-Brain Axis.

すなが しょうご たら たにし あき かな い たかのり  
須永将梧：寺谷俊昭：金井隆典  
Shogo SUNAGA Toshiaki TERATANI Takanori KANAI

### はじめに

腸内細菌叢 (gut microbiota) は、腸内に生息する数十兆個の微生物からなる複雑な生態系であり、消化や代謝、免疫調節に重要な役割を果たしている。近年、この腸内細菌叢が腸管にとどまらず、脳や行動にまで影響を及ぼす「脳腸相関 (gut-brain axis)」の鍵として注目されている。腸内細菌が産生する代謝産物や神経伝達物質は、腸管内の免疫細胞や神経細胞に作用するだけでなく、自律神経系や循環系を介して脳にシグナルを伝え、ストレス応答、行動、免疫機能の調整に関与する。特に、腸内細菌叢の構成変化が、多発性硬化症、パーキンソン病、うつ病、脳卒中などの神経疾患の発症や進行に関与する可能性が示唆されている。本稿では、腸内細菌叢と神経系の相互作用について概説し、炎症反応やサイトカイン、細菌由来代謝物が神経および免疫系に与える影響について論じる。

### I. 消化管神経叢 (Enteric nerve system: ENS) と外因性自律神経

腸内細菌叢が神経疾患に及ぼす影響を理解するには、腸管と神経系との連携機構を正確に把握することが不可欠である。脳腸相関 (gut-brain axis) は、腸と脳が双方向に情報をやりとりしながら、生体の恒常性や多様な生理機能を維持する重要なネットワークである (図 1)。腸から脳への情報伝達経路は主に二つに大別される。ひとつは、サイトカイン、消化管ホルモン、腸内細菌由来代謝産

物などの液性因子が、血流を介して中枢神経に影響を及ぼす体液性経路、もうひとつは、腸管局所での神経伝達物質や炎症性サイトカインを介した自律神経系の活性化による神経性経路である。自律神経系には、神経細胞体 (soma) が腸管内に存在する内因性神経 (intrinsic nerve, 主に腸管神経系: enteric nervous system; ENS) と、細胞体が腸管外に位置する外因性神経 (extrinsic nerve) が存在する。腸管内の免疫情報や環境変化は、求心性神経 (afferent nerve) を通じて脳へ伝えられ、遠心性神経 (efferent nerve) によって再び腸管にフィードバックされ、ENS に入力される。外因性の求心性経路には、まず迷走神経系があり、内臓からの感覚情報は下神経節 (nodose ganglion; NG) および上神経節 (jugular ganglion; JG) を経由し、延髄の孤束核 (nucleus tractus solitarius; NTS) または最後野 (area postrema; AP) に投射される。また、脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion; DRG) を介する求心性経路は、pH、温度、圧、痛覚、味覚刺激、糖、脂質、アミノ酸といった物理的・化学的刺激を、腸管内分泌細胞 (enteroendocrine cell; EEC) や ENS を介して感知する。さらに、腸管筋層間に神経細胞体を有する intestinofugal neurons は、腸管の機械的刺激、すなわち内容物の移動や腸壁の伸展などを感知する感覚受容器として働き、腸管から外部神経系へと直接情報を送る経路を構成している<sup>1)</sup>。

### II. 液性因子による脳腸相関

脳内の細胞には、末梢の免疫細胞によって生成

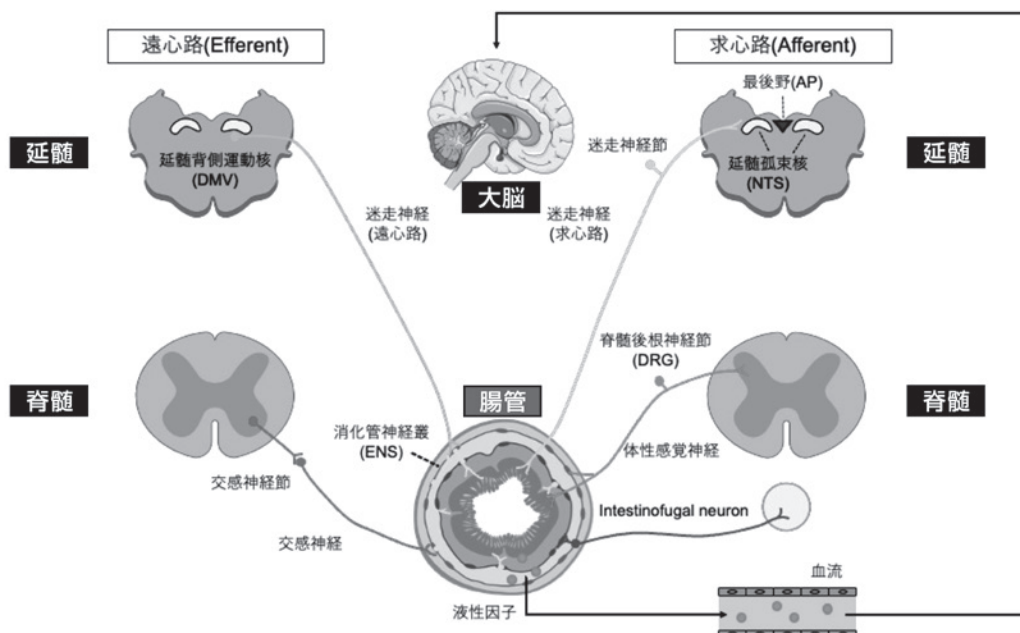


図1 腸管における神経ネットワーク

腸-脳間の情報伝達は、血流を介した体液性経路と、神経性経路に大別される。神経性経路には、腸管内に細胞体をもつ内因性神経と、腸管外に細胞体をもつ外因性神経があり、求心性経路は主に迷走神経節や脊髄後根神経節を経て脳に情報を伝える。また、腸筋層間の *intestino-fugal neurons* は腸の機械的刺激を直接外部神経系に伝える。脳からの信号は遠心性経路として自律神経（迷走神経・交感神経）を介して腸管の神経叢に接続する。

DMV; dorsal motor nucleus of the vagus, NTS; nucleus tractus solitarius, AP; area postrema, DRG; dorsal root ganglion, ENS; enteric nervous system

The authors acknowledge help from the site “www.biorender.com” for drawing of figures.

される可溶性因子に対する受容体を発現しているものがあり、末梢臓器での異常な免疫反応は、液性因子として血流を介して脳に影響を及ぼす。ヘルパー T1 細胞 (Th1) 由来のインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) は、抑制性の GABA ニューロンを減少させ、神経ネットワークの過興奮による社会行動性の変容をもたらす<sup>2)</sup>。Th2 由来の IL-4 は、学習と記憶の賦活化に寄与することが示されている<sup>3)</sup>。抗炎症性サイトカインである IL-10 を産生する制御性 T 細胞 (Treg) は、脳卒中による炎症性組織障害を抑制する、神経保護因子として作用する<sup>4)</sup>。特に神経機能において報告が目立つのは、Th17 が産生する IL-17 であり、強い炎症促進作用を持ち、グリア細胞の活性化や、血液脳関門 (blood brain barrier; BBB) の透過性を障害する。これにより胎生期の神経発達や、自閉症スペクトラム障害・統合失調症・多発性硬化症の発症に関与することが示唆されている<sup>5,6)</sup>。

ペプチドグリカン・リポ多糖などの腸内細菌由来

の細胞壁糖鎖複合体は、免疫細胞の Toll 様受容体 (Toll like receptor; TLR) に作用して免疫反応を促進する。活性化された免疫細胞は、IFN $\gamma$ ・IL-1・IL-6・IL-17・TNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインを放出し、腸上皮および BBB のバリア機能を抑制する<sup>7)</sup>。細菌細胞壁の断片であるムロペプチドは、血流に乗って脳に到達した後、Nod2 を介してニューロンの活動を活性化し、食欲減退や体温調節能が低下する。一方で抗菌薬投与により Nod2 経路の食欲制御能が消失したことから、腸内細菌叢の変化が脳を介した全身の機能変容に関与していることが裏付けられた<sup>8)</sup>。

腸内細菌により産生される代謝産物も、腸管免疫や脳腸相関の制御に深く関与している。短鎖脂肪酸 (short-chain fatty acids; SCFA) は、腸内細菌による食物繊維の発酵分解から生成される。無菌マウスでは、ミクログリアの欠落や免疫応答の損傷が観察され、抗菌薬による腸内細菌叢の変化もミクログリアに影響を与えるが、細菌叢の再構築

で回復する。さらに、SCFA 受容体 FFAR2 欠損マウスでも同様の欠落が見られる。これらの結果は、SCFA が脳内ミクログリアの成熟や機能調整を担い、その障害が腸内細菌叢の多様性により改善されることを示唆している<sup>9)</sup>。

腸内細菌は、ヒト必須アミノ酸の一つであるトリプトファンを、インドールやインドール誘導体に変換している。これらは、アリル炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor; AHR) リガンドとして作用し、腸管上皮を通じて血中に吸収される。インドールやインドール誘導体は、抗炎症および神経保護作用を持ち、アルツハイマー病・パーキンソン病・多発性硬化症などの神経精神疾患のリスクにも関与している<sup>10)</sup>。

### Ⅲ. 脳疾患に対する腸内細菌叢の関与

本章では、腸内細菌叢を中心とした腸管由来の情報が、いかにして中枢神経系に影響を及ぼし、

神経疾患の病態形成に関与しているのかについて、臨床的知見も交えながら概説する (図 2)。

#### 1. 多発性硬化症

多発性硬化症 (Multiple sclerosis; MS) は、中枢神経系の慢性炎症性脱髄変化をきたす自己免疫疾患であり、病態に Th17 が関与する。腸管の Th17 は腸管バリアの保持に寄与し、抗原の侵入を防ぐ役割を持つが、その異常な活性化は腸管内外の自己免疫疾患を増悪に繋がる<sup>11,12)</sup>。MS 患者では、糞便中の SCFA レベルが低下しており、*Butyricimonas* 属の減少を含む腸内細菌叢の乱れが生じている<sup>13)</sup>。MS の動物モデルである実験的自己免疫性脊髄炎 (EAE) マウスでは、Th17 細胞の応答を促進する *Erysipelotrichaceae* 科の菌株や、髄鞘オリゴデンドロサイト糖タンパク質を模倣する可能性のあるペプチドを持つ *Lactobacillus reuteri* の菌株が、協調して小腸で自己反応性 T 細胞を活性化することが示されている<sup>14)</sup>。同様に、腸内細菌と腸管上皮細胞

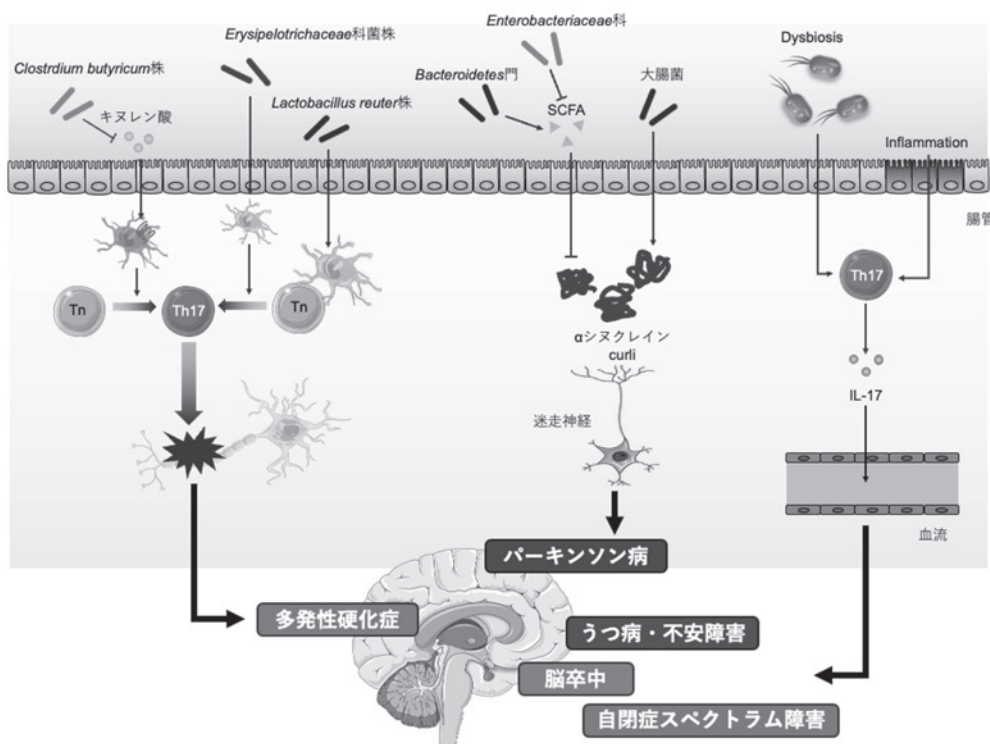


図2 腸内細菌叢と神経疾患の関連

腸内細菌叢は各神経疾患に深く関与している。多発性硬化症の発症には、特定の腸内細菌の存在と代謝産物が腸管での Th17 の応答が髄鞘の障害に関与している。腸内細菌により産生された  $\alpha$  シヌクレインは、迷走神経を介して脳に蓄積されてパーキンソン病の発症につながる。Th17 から産生される IL-17 も血流を介して神経疾患へ関与している。

Tn; naïve T cell, Th17; T helper 17 cell, SCFA; short chain fatty acid, IL-17: interleukin-17

により産生されるトリプトファン代謝物のキヌレン酸は、EAEの発症に必須であるTh17細胞を誘導するGPR35+マクロファージの腸管内への遊走に関与し、*Clostridium butyricum*投与によるキヌレン酸の低下はEAEを改善する<sup>15)</sup>。これらのことから、腸内細菌叢がMSの病態に寄与することが注目されている。糞便微生物移植(FMT)は、再発性クロストリジウム・ディフィシル腸炎に対する治療法として知られているが、MSを含む自己免疫疾患にも効果があると報告されており<sup>16)</sup>、腸内細菌叢の操作はMSの治療戦略の一つになりうる事が期待されている。

## 2. パーキンソン病

パーキンソン病(Parkinson's disease; PD)は、脳内への $\alpha$ シヌクレインタンパク質の広範な凝集・蓄積、および中脳黒質におけるドーパミンニューロンの変性により、多彩な臨床症状をきたす神経変性疾患である。PD患者では、特にSCFA産生菌を含む腸内細菌叢の変化が観察されている。SCFAは結腸粘膜における酸化ストレスを減少させることによる抗炎症作用を持ち、これらの産生菌の減少は $\alpha$ シヌクレイン蓄積とも相関している<sup>17)</sup>。PD患者の糞便中のSCFA濃度は、健常者と比較して低いことが確認され、*Bacteroidetes*門および*Prevotella*科の細菌が減少し、*Enterobacteriaceae*科が増加していた<sup>18)</sup>。PDの発症機序について興味深いのは、迷走神経による関与である。マウスの研究において、 $\alpha$ シヌクレインを腸管内に注入すると、脳内で $\alpha$ シヌクレインが確認された。しかし、注入の前に迷走神経を除去すると、 $\alpha$ シヌクレインは脳に確認されなかった<sup>19)</sup>。腸内大腸菌のある株は、curliと呼ばれるタンパク質を作り、curliが迷走神経を介して、脳内で $\alpha$ シヌクレインなどの折りたたみ異常を誘発しているという機序が提唱されており、今後の更なる研究結果が待たれる。

## 3. うつ病・不安障害

うつ病の発症には、セロトニン・ストレス・ホルモン異常・慢性炎症・腸内細菌叢の変化などのさまざまな要因が関与している。腸内細菌叢とうつ病との関連で興味深い報告は、うつ病患者の糞便を移植されたマウスがうつ病を発症しやすいと

いうものである<sup>20)</sup>。さらに、うつ病患者では、酪酸産生性の腸内細菌の数が減少していることが知られている<sup>21)</sup>。酪酸は、タイトジャンクションを強化してBBBの維持に関与し、神経細胞の脱落を防ぐ働きをする<sup>22)</sup>。酪酸産生を促進する可溶性繊維食を摂取することで、炎症性サイトカインや不安症状が軽減することが報告されている<sup>23)</sup>。また、Dysbiosisを生じたマウスでは、不安や抑うつ行動が観察され、プロバイオティクスを投与することでこれらの行動が改善することが確認された<sup>24)</sup>。上記の報告は、酪酸産生菌を中心とした腸内細菌叢の制御は、うつ病や不安障害の治療としての有効性を示すものと考えられる。

## 4. 脳卒中

脳卒中患者では、中枢神経障害による神経学的症状に加えて、嚥下障害・消化管出血・便秘・免疫抑制などの非神経学的症状を含めた合併症が生じている。また、腸内細菌叢の乱れや腸感染症などの消化管障害を持つ高齢患者では、虚血性脳卒中のリスクが高いことが知られている<sup>25)</sup>。一方で、脳卒中は腸内細菌叢の変化を引き起こし、腸管免疫細胞を過剰に活性化させ、それに伴う炎症反応の増加・上皮バリア機能障害・腸蠕動の低下をもたらす<sup>26)</sup>。脳卒中発症後に腸内細菌叢が変化することで、全身および腸管のリンパ組織におけるT細胞が活性化され、腸管のパイエル板に存在するTh1およびTh17が損傷した脳に移動し、炎症性サイトカインを放出して神経損傷が増悪する<sup>27)</sup>。このように脳卒中については、腸内細菌叢や腸管免疫の変容に伴う新規発症リスクや病態増悪が問題となっている。その中で、FMTが脳損傷による腸内細菌叢の乱れを是正し、脳卒中の転機を改善したことから、今後腸管を標的とした脳卒中治療にも期待される<sup>27)</sup>。

## 5. 自閉症スペクトラム障害

自閉症スペクトラム障害(Autism spectrum disorder; ASD)の診断頻度は、増加傾向にあるが、その原因は十分に理解されていない。発症機序は多因子性であり、遺伝的要因と環境的要因が関与するとされているが、妊娠中の母体の健康状態が関与するという報告もある。母親が妊娠中に何ら

かの感染症に罹患すると、子の ASD リスクが上昇するというデータがある<sup>28)</sup>。マウス感染モデルでは、母体で過剰に活性化した Th17 により産生された IL-17 が胎盤を通じて仔の脳内に移動し、ASD 行動を引き起こした<sup>6)</sup>。また、Th17 細胞の活性化を促進するセグメント細菌が、上記の病態を促進することが示唆され、抗菌薬投与により仔の行動異常惹起をキャンセルさせた<sup>29)</sup>。病態機序については、依然として詳細な解明が求められるが、腸内細菌叢による神経疾患への影響は、時に世代を跨いで影響している可能性が考えられる。

## おわりに

近年、腸内細菌叢に関する研究は、消化器領域にとどまらず、神経疾患を含む脳腸連関の解明へと対象を広げながら、著しい進展を遂げている。Microbiome や Metabolome 解析による腸内環境の網羅的評価に加え、Omics 技術を駆使した神経機能の包括的解析は、今後の研究を大きく加速させると期待される。腸管や神経系にとどまらず、全身臓器が相互に連動する生体システムの理解は、今後の重要な課題である。腸内細菌叢の制御が全身性疾患に対する新たな治療戦略へとつながる可能性が示唆されており、今後さらなる基礎・臨床研究の蓄積が強く求められている。

## 文 献

- 1) Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci.* 2017; 20(2): 156-166.
- 2) Zhu PJ, Huang W, Kalikulov D, et al. Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon- $\gamma$ -mediated disinhibition. *Cell.* 2011; 147(6): 1384-1396.
- 3) Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med.* 2010; 207(5): 1067-1080.
- 4) Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med.* 2009; 15(2): 192-199.
- 5) Choi GB, Yim YS, Wong H, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science.* 2016; 351(6276): 933-939.
- 6) Shin Yim Y, Park A, Berrios J, et al. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation. *Nature.* 2017; 549(7673): 482-487.
- 7) Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science.* 2021; 374(6571): 1087-1092.
- 8) Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science.* 2022; 376(6590): eabj3986.
- 9) Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18(7): 965-977.
- 10) Zhou Y, Chen Y, He H, et al. The role of the indoles in microbiota-gut-brain axis and potential therapeutic targets: A focus on human neurological and neuropsychiatric diseases. *Neuropharmacology.* 2023; 239: 109690.
- 11) Wu HJ, Ivanov, II, Darce J, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity.* 2010; 32(6): 815-827.
- 12) Krebs CF, Paust HJ, Krohn S, et al. Autoimmune Renal Disease Is Exacerbated by S1P-Receptor-1-Dependent Intestinal Th17 Cell Migration to the Kidney. *Immunity.* 2016; 45(5): 1078-1092.
- 13) Saresella M, Marventano I, Barone M, et al. Alterations in Circulating Fatty Acid Are Associated With Gut Microbiota Dysbiosis and Inflammation in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 1390.
- 14) Miyauchi E, Kim SW, Suda W, et al. Gut microorganisms act together to exacerbate inflammation in spinal cords. *Nature.* 2020; 585(7823): 102-106.
- 15) Miyamoto K, Sujino T, Harada Y, et al. The gut microbiota-induced kynurenic acid recruits GPR35-positive macrophages to promote experimental encephalitis. *Cell Rep.* 2023; 42(8): 113005.
- 16) Engen PA, Zaferiou A, Rasmussen H, et al. Single-Arm, Non-randomized, Time Series, Single-Subject Study of Fecal Microbiota Transplantation in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020; 11: 978.
- 17) Li Y, Chen Y, Jiang L, et al. Intestinal Inflammation and Parkinson's Disease. *Aging Dis.* 2021; 12(8): 2052-2068.
- 18) Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 32: 66-72.
- 19) Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic  $\alpha$ -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019; 103(4): 627-641.e627.
- 20) Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, et al. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1): 299.
- 21) Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2021; 83: 101943.
- 22) Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, et al. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the

- microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int.* 2016; 99: 110-132.
- 23) Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett.* 2016; 625: 56-63.
- 24) Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014; 34(46): 15490-15496.
- 25) Roth WH, Cai A, Zhang C, et al. Gastrointestinal Disorders and Risk of First-Ever Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020; 51(12): 3577-3583.
- 26) Tuz AA, Hasenberg A, Hermann DM, et al. Ischemic stroke and concomitant gastrointestinal complications- a fatal combination for patient recovery. *Front Immunol.* 2022; 13: 1037330.
- 27) Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci.* 2016; 36(28): 7428-7440.
- 28) Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, et al. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero. *JAMA Psychiatry.* 2019; 76(6): 594-602.
- 29) Kim S, Kim H, Yim YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature.* 2017; 549(7673): 528-532.