

# 脳と腸の密接な関係

## 巻頭インタビュー

九州大学大学院医学研究院心身医学教授／九州大学病院心療内科

構成◎大拙博善 *composition by Hiroyoshi Otsuki*

須藤信行

# 脳の機能に関する 腸内フローラと「脳腸相関」

脳と腸は双方向的に情報伝達を行って、相互に作用を及ぼしあう関係にある——このような、脳（中枢神経系）と腸管の関連を「脳腸相関」と呼ぶ。ストレスなどが原因の過敏性腸症候群など、脳腸相関による疾患や症状は以前から知られていた。ところが近年、この脳腸相関の新たな要因として、腸内フローラが関わっていることが明らかになった。

強いストレスを受けたり、不安を感じたりすると胃腸の調子が異常になってしまう——このような現象は、程度の差こそあっても、多くの人が経験していることでしょう。

たとえば、空腹のはずなのに極度の緊張から食欲が出ないとか、不安が続くと頻繁にトイレに行きたくなくなる、などはごく日常的な経験かもしれません。さらに深刻なケースとして、過敏性腸症候群と呼ばれる病気では、ストレスや不安感が原因となって（腸管には疾患がみられないのに）便秘・下痢や腹痛といった症状が現れます。

これらは、「脳」がストレスや不安を感じるとその情報が末梢の臓器に伝わり、とくに「腸」の機能に影響が

出るといふ生体現象によるもので、古くからさまざまな知見が集められてきました。それに続いて、逆方向となる“腸から脳へ”向かう信号による現象として、「腸」で生じたさまざまな生理的・病理的な変化が「脳」へと伝えられて、脳内の情報処理機能に影響を与えることも明らかになりました。

## 無視できない腸内フローラの存在

このように、脳と腸は相互に情報伝達・情報交換を行っていて、互いに作用を及ぼしあう関係にあるのが分かっています。つまり、脳と腸はホルモンやサイトカイン（情報を持ったタンパク質）などの液性因子を利用したり、自律神経系のネットワークを介しての作用によって、互いに影響しあう関係にあるのが明らかにされています。

こうしたメカニズムによって、脳が受けたストレスの結果が腸の失調として現れたり、腸に起きた生理的変化が脳の機能に影響を与えたりといった、一見不思議な現象が心身に起きるわけです。そして、現在ではこれを「脳腸相関」と呼ぶようになっているのです。

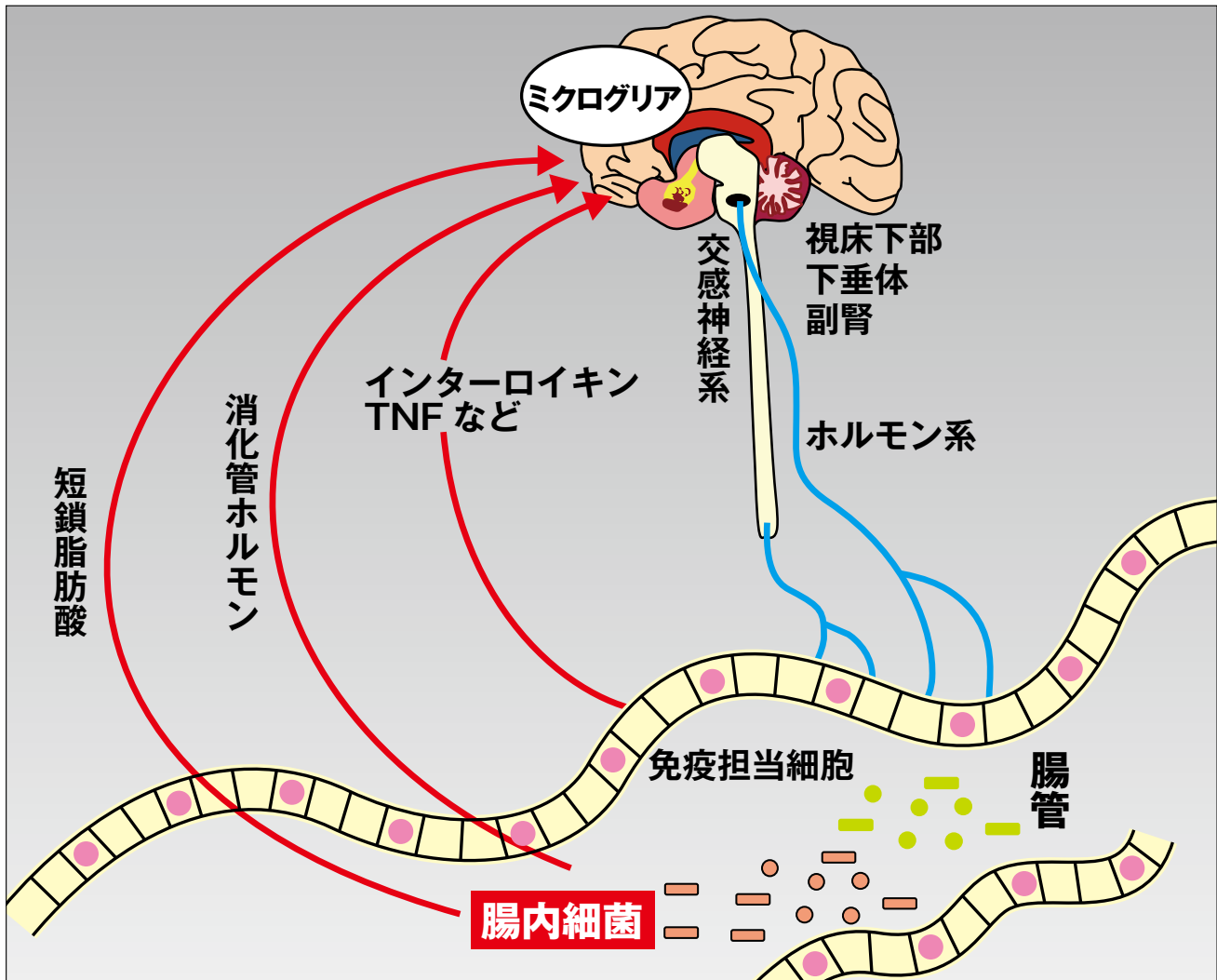
さらに最近になって、この脳腸相関の研究が新たな展開を迎えつつあります。

“脳と腸の相関”を研究するにあたっては、「脳と腸の関係だけをみるのではなく、腸内フローラの存在を



須藤信行(すどう・のぶゆき)  
1988年九州大学医学部卒業、  
97年同大学院医学系研究科  
内科系専攻修了。同年同大学  
医学部助手、2000年同大学  
大学院医学研究院講師、04年同  
助教授、09年より現職。ス  
トレスが疾病の原因となるメ  
カニズムに関する代表的研究  
者で、腸内細菌が脳腸相関に  
関わる現象に詳しい。

■図1 腸内フローラは脳へ情報を伝達している



ストレス刺激は脳中枢から腸などへ伝わるとともに、腸内フローラが外界要因の1つとして脳機能に影響を与える。

無視できない」とする理解が生まれ、新たな研究領域として多くの注目を集めるようになったのです。

じつは、この「腸内細菌－脳－腸」相関とでもいうべき新たな研究領域に先鞭をつけることになった研究成果は、私たちのグループによるものでした。そのため私は、たびたび「腸内細菌が脳の機能に参与している——などという、それまで予想もつかなかった作業仮説は、いったいどこから生まれたのか？」という質問を受けるようになりました。

前述のように、脳が刺激を受けた結果として腸に影響が出るという、「中枢の信号が末梢に及ぶ」現象に関しては、古くから臨床的にも認識され研究も進んでいました。しかし、その逆方向ともいえる「末梢が中枢に影響を与える」現象については、近年まで医学的な

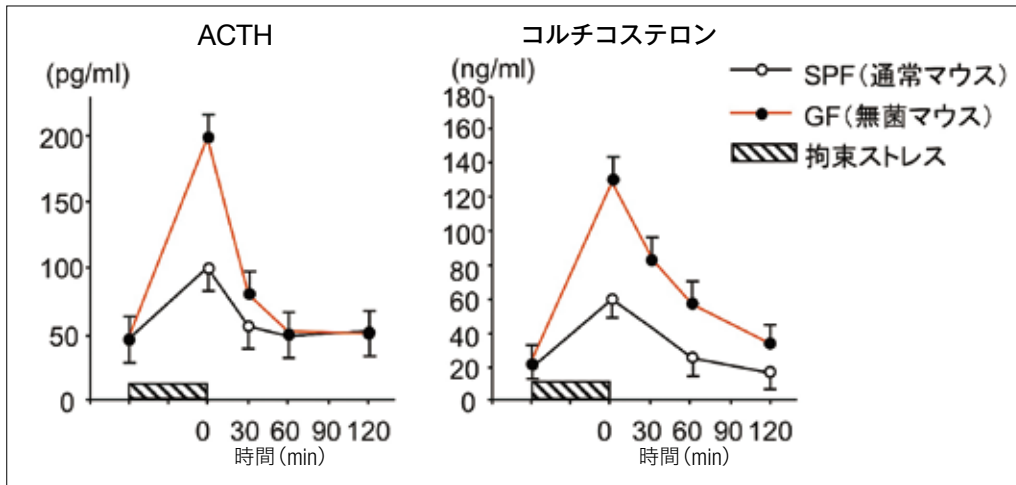
興味が集まりにくい分野でした。

そのような状況のなかで、「脳腸相関には腸内細菌も関係する」と発表したわけですから、(さらに、腸内細菌研究がマイナー領域であったことも手伝って)評価や反応もさまざまでした。

それが、現在のような「腸内フローラブーム」とまでいわれる状況になったのですから、感慨深いものがあります。そのような事情もあって、私たちの「腸内細菌－脳－腸」相関研究の経緯からお話することが、脳腸相関研究の流れや現状説明に繋がると思います。

私の研究者としての専門は免疫・アレルギーですが、同時に心療内科の臨床医として、ストレスを原因とする疾患の治療にあたっています。精神的ストレスからくる、摂食障害、睡眠障害、過敏性腸症候群といった

■図2 拘束ストレスに対する下垂体-副腎軸反応



無菌マウスでは通常のSPFマウスと比較し、拘束ストレス負荷によるACTH、コルチコステロン上昇反応が亢進している。

と、“視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA軸) 反応”と呼ばれるストレス応答を起こします。中枢から下垂体を経由した副腎への指令によって、コルチゾールやアドレナリンといった副腎皮質ホルモンが体内に分泌される。これによって、交感神経の活性化とともに、心拍数や血圧を上昇させたり血糖値を高めると

身体症状の診察・治療を行っているわけです。

その研究活動の一端として、細菌学の恩師から習った細菌研究技術をもとに、無菌マウスに細菌を植え付けることでアレルギー状態がどう変化するか、について実験結果を調べていました。細菌という“外界因子”に触れさせるとアレルギー状態など免疫系がどのように反応・変化するか、などを調べていたわけです。

細菌類に感染されたことがない（したがって腸内細菌を持たない）無菌マウスは、外界からの各種刺激（ストレス）に対して過敏でアレルギーを抑制する力も弱い、という一般的特徴を持っていますが、細菌を植え付けていくと、次第にアレルギー症状が抑えられる現象がみられるようになります。

つまり、細菌の侵入・定着によって腸内フローラという“外界因子”に曝されるようになると、免疫機能が活性化してアレルギーに対する抑制力が強化されると考えられるわけです。

これは、クリーンな生活環境で育つと成人になってもアレルギー抑制が難しいという、ヒトのアレルギー疾患増加の原因に関する「衛生仮説」にも合致する現象でもあります。

以上で分かるのは、無菌マウスの免疫系は、腸内細菌という外界因子に曝されることで成熟し、十分な機能を持つことでアレルギーの抑制力が高まる、というメカニズムです(事例1)。

ところで、生体が何らかのストレス刺激に曝される

いった身体の活性化が行われるのです。

このストレス応答そのものは、恒常性（ホメオスタシス）が崩れた生体を立て直して回復させるための反応ですから、適度なストレスであれば生体に有益な反応といえます。ところが、限度を超えるような強いストレスによる過剰な反応が起きると、“有害なストレス応答”として心臓・血管系や中枢神経の機能にダメージを与えたり、免疫活性を低下させたりして疾患の原因を作ることになります。

## 腸内フローラもストレスの外界因子

では、このストレスに対する抵抗性はどのようにして決まるかといえば、両親から受け継ぐ遺伝的な要因の他に、生後の環境要因も深く影響することが分かっています。

たとえばマウスの場合、母マウスが幼少期の子マウスを舐めたりさすったりする“母性行動”の強さと、成長した後のマウスの「視床下部-下垂体-副腎軸」反応性の高さは“逆相関”する——母性行動が強いほど「視床下部-下垂体-副腎軸」反応が抑えられる（過敏にならずにすむ）——という現象が明らかになっています。つまり、乳幼児期に母親から十分なケアを受けたマウスは、成長するとストレスに対して抵抗性を示すようになるわけです(事例2)。

さて、ここでこれまで紹介した(事例1)と(事例2)を比べてみることにしましょう。

改めて前述内容を紹介すれば、(事例1)では「腸内フローラが外界因子として働くことで免疫機能を成熟させ、アレルギー抑制が起きる」という事実、そして(事例2)では「親から受けた母性行動が外界因子となってストレス抵抗性を高める」という事実があります。

この2つの研究内容を重ね合わせて、私は「母マウスが子マウスを舐め、<sup>さす</sup>摩る母性行動がストレス抵抗性を育てる外界因子となるのであれば、生後に定着する腸内フローラもストレス抵抗性に関する外界因子となるのではないか」と考えたわけです。

腸内フローラは常在細菌といわれるように常時、宿主に影響を与えているのだから、母親の母性行動と比較しても重要な外界因子としての条件を持っているに違いない。そうであるならば、ストレス応答を行う「視床下部-下垂体-副腎軸」の発達・成熟に関与していても不思議ではないだろう、と考えるようになりました。

このようにして、「腸内フローラは神経系の発達や機能にも深く関与している」とする、研究のための作業仮説が生まれたわけです。そして研究では、無菌マウスと通常マウス、さらにさまざまな人工細菌叢を持つマウスを用意して、それらのストレス反応性を比較・検討しました。

その結果として、無菌マウスは通常マウスと比較すると、拘束ストレス負荷によるACTH(副腎皮質刺激ホルモン)の上昇反応が有意に亢進しているのがわかりました。ACTHは、コルチゾールなどの“ストレスホルモン”を分泌させる働きを持つホルモンで、これが無菌マウスにおいて上昇しているということは、腸内フローラを持つ通常マウスに比べストレスに対して過敏であると考えられます。

また、人工細菌叢マウスとしてバクテロイデス属の腸内細菌を持つマウスと、無菌マウスとの間でストレス負荷を比較した結果では、ACTHの上昇反応に差はみられませんでした。しかし、ビフィドバクテリウム属の細菌を持つマウスでは、ACTHの反応が通常マウスと同じ程度まで減少していました。いわゆるビフィズ菌の関与によって、ストレス反応が抑制されたと考えられるわけです。

さらに、無菌マウスと通常マウスとの間で脳内神経

成長因子と脳内伝達物質の濃度を比較したところ、無菌マウスでは海馬や前頭葉でのBDNF(脳由来神経栄養因子)濃度が、通常マウスに比べて有意に低下していることがわかりました。無菌マウスでは、中枢神経系ネットワークを育てるための因子が(通常マウスに比べて)不足していると考えられるわけです。

こうして2004年に発表した研究結果は、「腸内細菌の違いによって成長後のストレス反応が異なること」、そして「腸内細菌は脳内の神経成長因子や神経伝達物質に影響を与えること」を示しています。

### 無菌マウスは不安行動が多い

この結果はさらなる興味として、「腸内細菌は宿主の情動や行動特性にも影響を与えるのだろうか？」という問いを生むことになります。

じつのところ無菌マウスは通常マウスと比べると、高い不安を感じて起こす行動である“多動”が多くみられ、攻撃的な性質を持っていることでも知られていました。時には、他のマウスを食べてしまうほどの荒っぽさを示すのが、研究でマウスを扱う技術者たちの間では常識となっていました。そして、こうした現象は「要因に曝露されていないと精神的に脆い」と解釈できます。

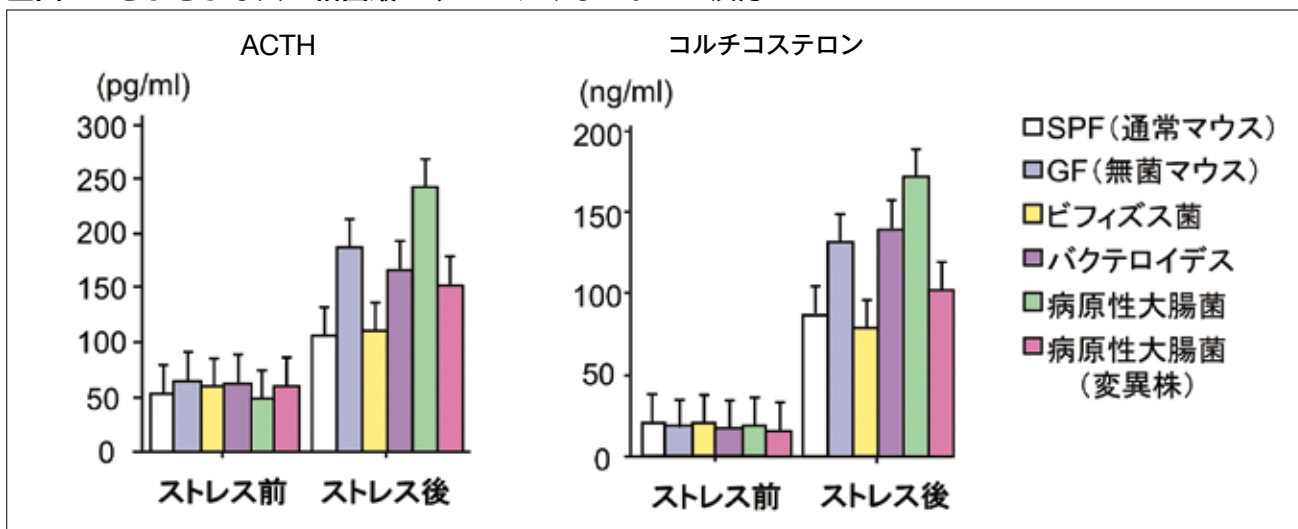
そこで、ストレスを与えた際にマウスが起こす不安行動の内容を、無菌マウス、さまざまな人工細菌叢マウスなどに関して比較・調査を行いました。たとえば、狭い空間にマウスを閉じ込めるストレスを与えた場合、無菌マウスが示す不安行動と、人工細菌叢マウスや通常マウスの不安行動では、どのような違いがみられるかなどを調べたのです。

それらの実験によると、無菌マウスでは通常マウスに比べて不安行動が多くみられました。実際、無菌マウスでは通常マウスに比べてストレスホルモンの血中濃度が高まり、BDNF遺伝子の発現も低下していたのです。

そこで、この無菌マウスにビフィズ菌を与えると、ストレス応答が鎮静化して通常マウスと同程度になりました。こうしたことから、無菌マウスに認められる多動や高い不安といった行動特性は、通常の腸内細菌を移植することによって正常化するということが確か



■図3 さまざまな人工細菌叢マウスにおけるストレス反応



無菌マウスで認められた高ストレス反応は、ビフィズス菌を移植することで正常化する。一方ウサギ由来の病原性大腸菌を移植するとストレス反応はさらに増強する。

められたのです。

他の研究グループの報告例としては、無菌マウスに通常マウスの腸内細菌を移植したら、ドナーとなったマウスの性質まで受け継いだというものがあります。臆病な性質だったマウスが冒険的になり、大胆だったマウスが内気になったというのです。

では、「腸内細菌に由来する腸内情報が中枢へ伝達され、脳機能に影響を与える」とは、どのようなメカニズムによるものなのでしょうか。実際の生体では、多くの生理活性物質や経路が想定されていますが、私たちの研究結果などでその一部を紹介しましょう。

腸管には、迷走神経や脊髄神経といった「求心性神経（末梢から中枢に向かう神経系）」が多数分布していて、これらが腸管内部の情報を脳に伝達していると考えられています。

そこで私たちは、無菌マウスにビフィズス菌を経口投与し、視床下部の状態がどのように変化するか観察しました。すると、神経細胞が活動を始めたことを示す「c-fos発現」が増強することが分かりました。

「c-fos遺伝子」とは外界からの刺激に応答して発現する遺伝子の1つで、不安などに関する行動実験のときに「神経活動のマーカー」としてよく使われます。この実験で「c-fos発現の増強がみられた」ということは、細菌の投与によって無菌マウスの行動に関係している神経細胞の活動が上昇したといえるわけです。

求心性の迷走神経線維を破壊されたマウスでは、このような視床下部反応が認められなかったこと。さらに、神経伝達物質であるセロトニンの受容器（レセプター）の機能を止めると、反応が抑えられたこと。これらの結果によって、「腸内細菌によって腸管細胞（腸クロム親和性細胞）から遊離されたセロトニンが、迷走神経あるいは脊髄求心神経末端のセロトニンレセプターに作用し、孤束核を經由して脳へ情報を伝えていく経路が存在する」ことが示唆されます。

### 腸内細菌が脳を育てる

他の研究グループからの報告でも、たとえばラクトバチルス属の細菌をマウスに経口投与したら、ストレスによる不安や抑うつに関連する行動が減衰した。しかし、迷走神経を切除したマウスでは、そのような減弱効果が認められなかったというものがあります。つまり、この乳酸菌が不安を減弱させた効果は、迷走神経を介して作用したと考えられるのです。

また、「腸内細菌が食物繊維から作る有用物質」として知られるようになった短鎖脂肪酸（酢酸、酪酸といった低分子の脂肪酸）も、中枢神経に影響を与える物質として注目されるようになりました。

短鎖脂肪酸は、ヒトでは消化が難しい食物繊維やオリゴ糖を材料として腸内細菌によって生成され、大腸上皮細胞のエネルギー源として利用されているのが知

られています。そして最近になって、この短鎖脂肪酸を特異的に感知するレセプターが見つかったことから、新たな生理作用や病態形成との関係が解明されるようになりました。

たとえば、短鎖脂肪酸の1つである酪酸は主にクロストリジウム属の細菌によって作り出されるのですが、“抗うつ作用”を持つことが動物実験で明らかにされました。酪酸を投与されたマウスでは、脳内の海馬や前頭葉でのBDNF（脳由来神経栄養因子）が増加しているのが分かりました。つまり、脳の成長に関係している可能性が示唆されたのです。

現時点では、日常的な環境の下で作られ濃度の酪酸が、実際に脳への影響を持つかどうかについては、議論の余地があります。しかし、無菌マウスの脳内におけるBDNF濃度は同じ年齢の通常マウスより低いという事実から、“腸内細菌が脳を育てる可能性”があるわけで、これからの興味深い研究テーマとなっているのです。

腸内細菌が脳腸相関にどのような形で関わっているか、その具体的なメカニズムや物質探究はまだ始まったばかりなのですが、いま大きな興味を惹いているのが脳の中にある「ミクログリア」という細胞との関係です。

脳の中にある細胞は、神経細胞（ニューロン）と神経膠細胞（グリア細胞）に大別されます。主に情報処理にあたるのがニューロンで、そのニューロンを支えているのがグリア細胞といえるのですが、グリア細胞の中でもミクログリアと呼ばれる細胞は他とは少し変わった性質を持っています。脳内における免疫担当細胞として、神経組織がダメージを受けたときなどに活性化し、修復したり排除したりといった脳内環境整備の役割を果たすのです。

そのため、脳機能にミクログリアがどのように関わっているのか注目が集まっているのですが、最近、ドイツの研究グループから「腸内細菌がミクログリアの活性化や恒常性に参与している」という報告がなされています。

この研究グループはまず、無菌マウスと通常マウスのミクログリアを詳細に比較・検討して、形態的にも機能的にも無菌マウスのミクログリアの方が、通常マ

ウスと比較して未成熟な状態にあるのを確認。続いて無菌マウスに腸内細菌を移植して、その変化などを観察しました。

その成果として、「無菌マウスのミクログリアは未成熟な状態にあるが、腸内細菌の移植によって成熟した。具体的な物質として、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸を投与したところ、同様にミクログリアの成熟を確認できた」というのが研究報告の概要です。

### ストレスで病原性大腸菌が増殖

こうした研究によって、腸内細菌が脳機能にまで影響を与える、つまり私が「腸内細菌－脳－腸」相関と表現しているメカニズムが明らかになりつつあり、パーキンソン病などの脳疾患、うつ病などの神経・精神疾患においても腸内フローラの研究が欠かせなくなりつつあるのです。

こうしたなかで現在、私の研究テーマとなっているキーワードが「インターキングダム・シグナリング」です。

細菌と人間は、生物を分類する上での大分類である「界（キングダム）」からして、“細菌”と“真核生物”といったようにどうみても全く異なる存在です。両者の間に情報などの交換が行われているとは考えられない、というのが従来の常識でした。

ところが近年、細菌間の情報伝達に使われる分子の受容器（レセプター）がヒト由来のストレス関連ホルモンにも反応して、病原性大腸菌の増殖と病原反応の増強を促進するという事実が分かりました。つまり、宿主がストレス状態になったのを病原性大腸菌が感知し、増殖して病気になるというメカニズムが考えられるわけです。

この逆に、細菌由来のストレス関連ホルモンが宿主細胞に作用するという事実も明らかになり、“界を越えた生物間の情報交換”が大きく注目されるようになっていきます。

私の長年の課題である“ストレスで病原菌が増えるメカニズム”が、この「インターキングダム・シグナリング」の探究によって解明できるのではないかと考えて研究を続けているところです。

