Jpn J Psychosom Med
62:451-457, 2022

教育講演

腸内細菌と精神神経疾患からみる腸脳相関

本郷道夫*

抄録：腸内細菌は，多種にわたり大量に腸管内に存在する．腸管粘膜は，上皮細胞間のタイトジャンクションにより緊密に結合し，表面は粘液により被覆される．粘液はその物理的性状，粘液中に分泌される s-IgA および抗菌蛋白により免疫学的に管腔内物質の生体への侵入を予防し，上皮内の樹状細胞，上皮下の免疫細胞および s-IgA によってより強固な防御機構を形成する．加齢や心理社会環境ストレスは粘液産生低下および免疫機能低下により腸管バリア機能が低下した leaky gut を誘発する．その結果，精神神経系，消化器系，代謝系，免疫系の多彩な腸内細菌関連疾患を誘発する．その主要な機序は，炎症，細菌代謝物などの侵入もしくは吸収，免疫反応である．精神神経疾患の病態においては，精神疾患は主として炎症反応が脳血液関門を障害し，神経炎症を引き起こすこと，神経変性疾患では腸管で吸収された物質が求心性神経を経由して中枢神経系で凝集すること，がその主要な病態と推測される．

Key words：腸内細菌，腸脳相関，腸管粘液，精神神経疾患，リーキーガット

はじめに

脳腸相関は消化器心身医学の大きな研究テーマである．これまでの研究は，脳から腸に至る機能制御の研究がその中心であった．古くはパブロフの条件反射の実験にみるように，脳における条件づけ認知機序が，迷走神経を介して胃液分泌につながることを発見したものである．その後，セリエはストレスモデルとしての水浸拘束ラットで，迷走神経由来の酸分泌亢進，視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸を構成する内分泌反応亢進，そして胸腺由来の免疫系機能が変化することを発見した．HPA 軸の活動亢進を模した CRH（corticotropin-releasing hormone）の外来投与が消化管機能に影響を与え，ことに過敏性腸症候群においては CRH 外来投与が大腸運動亢進と腹部不快症状誘発を起こす内分泌機序の有力なトリガーであることが発見された[1]．多くの消化器症状は，脳活動が神経系経路もしくは内分泌経路を介して消化管に影響することで誘発されるものとして，「脳→腸」の関連性が注目されてきた．

脳腸相関に関する基本的概念

近年の腸内細菌の研究によって，腸内細菌が新たな脳腸相関のプレイヤーとして注目を集めるようになった．腸内細菌は普段の食生活，医学的理由による抗生物質摂取，生活習慣などに影響され，心理社会的ストレスにより修飾され，その結果として，これまでとは異なる疫学的特性をもったさまざまな病態が出現することになる．そのモデルはすでに米国の疫学的研究によって明らかになっている．従来の考え方では，代謝異常は栄養摂取状況，心理社会負荷は社会ストレス増大の影響，とそれぞれ外的要因

*東北大学名誉教授（連絡先：本郷道夫，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1）

の影響と考えられてきた．しかし，さまざまな疫学調査から代謝異常，心理社会ストレスは経済的要因によって影響される栄養摂取状況，受療行動に影響されるものであり，その結果として腸内細菌構成に何らかの影響が及び，さらにその結果として肥満やうつ病などの病態が形成されるという仮説が提唱されるに至った[2]．

腸内細菌研究の進展

一般成人が有する腸内細菌（微生物）は，総重量 1〜2 kg，種類にしておよそ 1,000 種，数にして 100 兆個にのぼるといわれる[3]．しかも，その分布は，消化管の中では，胃で最も少なく，下部消化管，肛門側に近づくほどその密度が高くなる．腸内細菌叢は，その組成が個人により異なり，毎日の摂取食物によっても変化する．当然ながら，民族や居住地の差異によっても異なり，さらに，同一個人であっても，出生時から老齢期に至る間にさまざまな変化が起こる．新生児期の，経膣自然分娩時に産道で吸引する母体分泌物が，帝王切開では吸引されないこと，母乳哺乳時の乳房周囲の細菌群が人工栄養では吸引されないこと，の要因がその後の個体の発育にあたって少なからぬ影響を与えることも明らかにされている．さらに生育期の摂取食物の状況，発熱などへの対応に際して使用される抗生物質，食品添加物中の化学物質の抗菌作用などによってもさまざまな影響が生じる．さらに，生育期の受容ストレスは腸管免疫機能を介して腸内細菌叢にさまざまな形で影響を与える．老年期になり，腸管免疫機能の低下，あるいは腸管バリア機能の低下は腸内細菌叢に影響を与え，老年期疾患の病態生理にも大きな影響を与えることになる．

このような複雑な環境下にある腸内細菌叢を，特定の病態と結びつけるための研究には，さまざまな手法が用いられる．実験動物を用いる研究では，周産期の細菌獲得をブロックする germ free mouse を用いて，対照群とその行動や病態を比較観察する方法が行われ，無菌動物ではストレス感受性が亢進していることが観察されている[4]，特定の細菌あるいは細菌群を腸管内に注入する「感染」実験，乳酸菌などの病原性をもたない菌群を大量に経口投与することで腸内細菌組成を変化させようとする試み，腸管内細菌を滅菌する抗生物質投与などが行われているが，大きな成果は得られていない．特定の病態をもった動物あるいはヒトの糞便を健康な動物の腸管内に移植注入する糞便移植（fecal microbiota transplantation：FMT）は，特定の病態をレシピエント動物に再現することが確認されている．特に肥満動物や肥満患者からの FMT が肥満を[5]，便秘患者からの FMT が便秘を誘発することが確認されているが，主要な役割を果たす微生物の同定は困難である．

FMT は臨床では，*Clostridium difficile*（*CD*）感染の治療手段として米国を中心に臨床応用が進められている[6]が，国内ではまだ実験的段階にある．抗生物質による腸内細菌環境の変化，probiotics や prebiotics による腸内環境への介入など，さまざまな研究が進められているが，中でも，probiotics や prebiotics による腸内環境への介入は，最も実現性が高い手法と考えられる．

個々の腸内細菌を同定するための生体からの直接サンプリングでは，その採取部位の問題，腸管内の嫌気性環境から室内の好気性環境に移したときの細菌群の不安定性の問題，そして多種多様な細菌群の中から標的とすべき菌を絞り込むことの難しさのため，臨床的研究はなかなか進展しなかった．

腸内細菌研究は上述のようなさまざまな困難があったが，2010 年過ぎから次世代シークエンサーによるゲノム解析の手法が開発され，糞便中の 16S-rRNA を解析することで，どのような菌が存在したか(生菌でいるかどうかではなく，死滅したものでも存在していたことを確認）を判定できるようになり[7]，腸内細菌研究が急速に進展した．

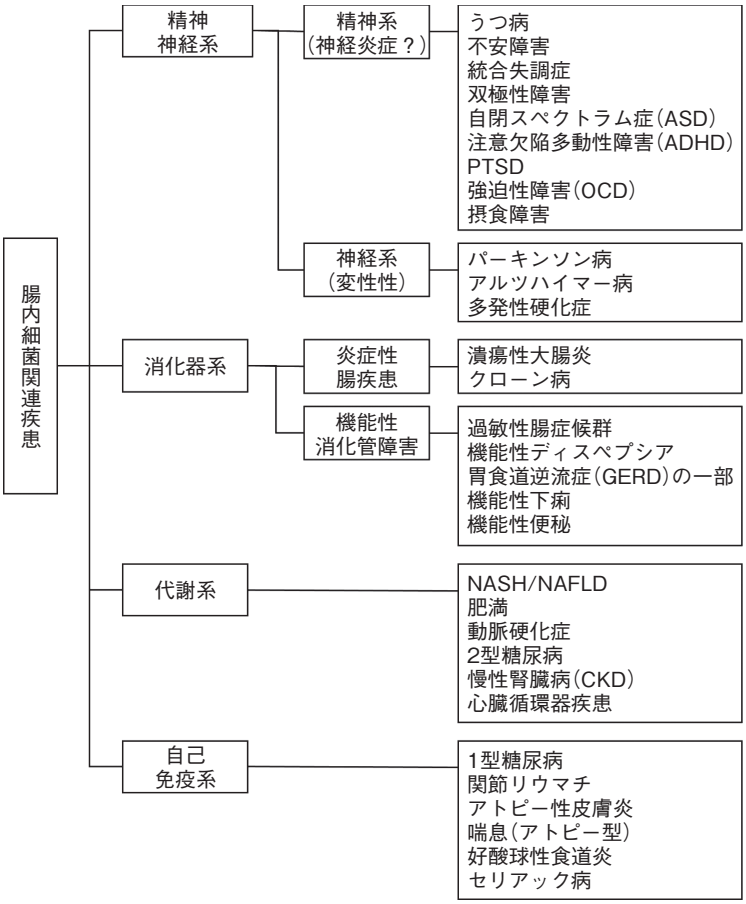

Fig. 1　腸内細菌叢と関連が深い疾患
Vijay A, et al. 2021[8]の文献をもとに筆者が再構成

さまざまな研究手法が進展はしたものの，具体的にどの特定の菌株がある特定の疾患と結びつくかどうかという研究にはなっていないのが現状である．現時点では，特定の病態における特定の菌群の存在の確認が行われているが，その因果関係は必ずしも明確とは限らない．

腸内細菌と関連する疾患

さまざまな研究から，腸内細菌の変化が確認された疾患は多種多様である（**Fig. 1**）[8]．大別すると，精神神経系疾患，消化器系疾患，代謝系疾患，そして自己免疫炎症が関係する疾患である．多くは心身医学領域にも関連する病態である．

腸内細菌が病態形成にどのようにかかわるのかについては，さまざまな研究が行われている．その骨格は，①多種多様な腸内細菌叢のバランスを崩す「多様性の低下」，②「病原性を有する細菌（群）の病的増加」，③その結果としての「腸管粘膜の炎症」とその結果としての「腸管粘膜透過性亢進」，さらにその結果として④特定の腸内細菌が腸管内で産生代謝した「代謝物の粘膜内侵入/生体への吸収」，⑤腸内細菌の生体内への侵入による「炎症反応/免疫反応」の全身への影響，などの経路を想定することが可能となる．その観点で，腸内細菌が関連する病態を見直すと，①炎症もしくは炎症性サイトカインの関連する病態として，a：神経炎症がか

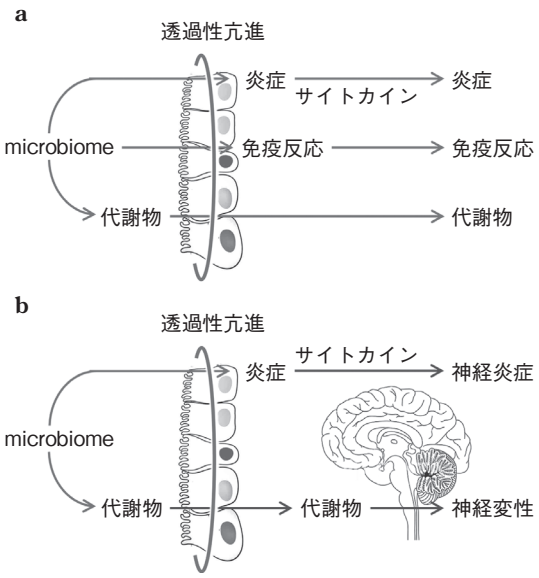

Fig. 2　腸内細菌と腸内細菌関連疾患の関係および精神神経疾患

a：腸内細菌関連疾患病態発現の推測される機序
b：腸内細菌による精神神経疾患発現の推測される機序．中枢神経系における神経炎症は精神疾患に，腸内細菌代謝物の吸収による神経変性が神経変性疾患につながると推測される．

かわる精神疾患群，b：腸管粘膜炎症を主座とする炎症性腸疾患，c：腸管粘膜微細炎症を基盤とするとみられる機能性消化管障害，などの炎症を基盤とするもの，②腸内細菌代謝物あるいは生理的状態では吸収されない腸管内容物の過剰吸収によるもの，そして③腸管免疫機能を介した免疫反応による免疫炎症系反応を中心とするもの，とに大別することができる（**Fig. 2a**）．中でも，精神神経系の病態においては，精神疾患系は主として神経炎症が，神経変性疾患は主として異常代謝物の神経内蓄積が影響している可能性が推定される（**Fig. 2b**）．

精神神経疾患と便秘

神経系の発育不全を特徴とする知的発育障害では，高頻度に便秘を発症する．脳神経の発育発達障害と同時に，腸管神経系の発育発達障害が存在することにより，腸管運動機能障害が出現するためである．多くの場合，神経系の発達障害のために，排便に関連する直腸肛門の協調運動障害が並存するため，より重症の便秘になる．また，自閉スペクトラム症も便秘の並存頻度が高いことが知られている[9]．高齢者の神経変性疾患でも，便秘の出現頻度は高く，特にパーキンソン病，アルツハイマー病では便秘は神経症状に先行して出現する傾向がある．

精神疾患では，うつ病において便秘は身体症状の一環を形成する．うつ病に限らず，統合失調症，パーソナリティ障害，不安障害でも便秘の頻度が高いことが報告されている[10)〜13)]．

便秘は腸内細菌構成と密接な関係があり，したがって，精神神経疾患と腸内細菌との関連性が注目されることになる．

腸管粘膜バリア機能

腸管粘膜は，基本的には高さ 20 μm の単層円柱上皮であり，それが立体的に襞を構成することで厚さを増している．しかし，基本的に細菌密度の高い腸管内腔と生体を隔てるのは単層円柱上皮であることに変わりはない．物理的にきわめて薄い単層円柱上皮の生体防御機能を補完するのは，粘膜上皮を被覆する粘液層，上皮細胞間の間隙を塞ぐタイトジャンクションによる物理的防御機序と，生体への異物侵入を防ぐ，あるいは速やかに免疫学的に排除する樹状細胞，B 細胞もしくは肥満細胞から分泌される IgA，粘液中の抗菌蛋白による免疫機序からなる防御機序，によって粘膜バリアが構成され，さらに仮に上皮を突破する異物があっても，粘膜下のリンパ球および分泌型 IgA とによる防御系が構築され，異物の生体内侵入を防いでいる．逆にいうと，腸管内細菌叢が腸管粘膜を被覆する粘液層を破壊してしまうと，粘膜防御機能が障害され，細菌学的，物理的あるいは化学的刺激により粘膜上皮が破壊され，バリア機能は一気に障害され，粘膜透過性の亢進状態を呈する．粘膜透過性が亢進した状態は「leaky gut」[14]と呼ばれ，生物学的刺激，物理的刺激，

化学的刺激に対して脆弱となり，腸内細菌関連疾患の発端となる．このバリア機能は，心理社会的ストレスによっても脆弱化しやすい．

粘膜バリア機能の第１段階にある腸管粘液は，胃粘膜で厚く，小腸粘膜で菲薄になる．回腸末端から肛門側に向かい，徐々にその厚さを増す[15]．胃では胃酸から粘膜上皮を保護するために粘液層は厚く，小腸では細菌密度が低く，栄養素吸収および豊富な腸管内分泌の管腔内環境反映のために粘液層は薄くなる．回腸末端から大腸にかけて管腔内細菌密度の上昇および内容物の粘稠度の亢進に対応して，物理的バリアおよび内容物と上皮の間の潤滑作用のために粘液層の厚さが増加すると解釈される[16]．

加齢によって，唾液，胃粘膜，大腸のムチンもしくは粘液の分泌能は低下する．粘液分泌細胞の機能低下および腸内細菌叢の変化とがその低下に影響していると推測される．高齢者で便秘が多いこと，そして腸内細菌関連疾患が増加することとの間に何らかの関連性があることが否定しにくい．

これらの研究を整理すると，①腸内細菌のdysbiosisに伴う微細炎症，②特定の腸内細菌による不適切な代謝物産生，が最初の段階で起こると考えられる．Dysbiosisの結果，もしくは独立に起こる③腸管粘液層厚の低下，その結果，④腸管粘膜の炎症に伴う腸管粘膜透過性の亢進が起こり，腸管粘膜の①炎症，②異物の侵入・吸収，③異物に対する免疫反応が起こり，腸内細菌関連疾患の病態が進行すると考えられる．

精神神経疾患と腸内環境

高齢者では便秘の頻度が高く，神経変性疾患の頻度が高い．また，精神疾患，ことにうつ病患者では便秘の頻度が高い．さらに，抗パーキンソン病薬や抗精神病薬，抗うつ薬など，その治療薬は催便秘作用をもつものが多い．便秘患者の糞便を実験動物の腸管内にFMTを行うと，実験動物で便秘が発症する．このことは便秘の病態と腸内細菌叢の変化とがリンクしていることを意味する．実験動物において，便秘の状態では腸管粘膜を被覆する粘液層厚が減少し，あわせて粘膜層および腸管筋層の厚さも減少する．

精神疾患患者でも，高齢者で便秘の頻度が高く，また精神疾患患者で便秘の頻度が高いことは，便秘の病態とうつ病の病態に何らかの関連性があることを示すものである．うつ病患者では，血液中の炎症性サイトカインの上昇が数多くの研究から明らかになっている[17]．血中サイトカインの上昇は，脳において脳血液関門（blood-brain-barrier：BBB）を傷害し，脳実質にサイトカインあるいは神経傷害性をもつ物質の透過性が亢進し，その結果として神経炎症が誘発される[18]．

機能性消化管障害では消化器症状が主たる症状であるものの，その症状を説明しうる消化管病変が同定できないことが特徴である．しかし，近年の研究では，上部消化管症状を呈する機能性ディスペプシアでは胃あるいは十二指腸粘膜の微細炎症[19]が，過敏性腸症候群では大腸粘膜の微細炎症[20]や高感度C反応性蛋白（HS-CRP）の上昇が報告され，いずれの病態でも健康関連QOL（health-related QOL：HR-QOL）の低下が認められる．HR-QOLの低下にかかわる症状は視点を変えると抑うつ関連症状であり，うつ病と共通した病態が形成されているとみなしうる．

一方で，パーキンソン病では定型的神経症状発症に先行して便秘症状の発現が認められる[21]．消化性潰瘍治療のために迷走神経切断術が行われていた時期があった．海外での観察研究では，迷走神経切断術を受けた患者では，そうでない症例に比べてパーキンソン病の発現が少ないことが報告[22]されている．便秘の病態では粘膜透過性が亢進し，α-synucleinが腸管壁に侵入し，腸管壁の神経細胞に取り込まれ，迷走神経求心路を上行し，黒質に集合してレビー小体を形成する[23][24]と解釈されるようになっ

た．他の神経変性疾患でも同様の現象が起こっていると考えられる．同様に腸管内dysbiosisに基づく精神神経疾患として，自閉スペクトラム症，神経変性疾患（パーキンソン病，多発性硬化症，アルツハイマー病），気分障害（うつ病）などが盛んに検討され[25]，特定の代謝物を産生する特定の菌についての研究が始まっている．

腸内細菌制御による精神疾患治療の可能性

腸内細菌叢の制御により，関連疾患の治療の可能性について特定の菌もしくは菌群を対象とする手法がない中，FMT，probiotics，prebioticsなどの研究が行われている．FMTは海外では*CD*感染の治療に用いられることがあるものの，精神神経疾患での応用はまだ行われていない．そのような中，psychobioticsとしてprobioticsおよびprebioticsによって腸内細菌叢環境の改善を図ろうとする試みが始まっている[26]．Psychobioticsは，薬物治療というよりも，日常生活における経口摂取食品を中心とする考え方でもあり，薬理学的所見を確定することは必ずしも容易ではなく，日常生活における健康的食生活の管理という側面がある．とはいえ，このような側面も今後の精神心理関連疾患の臨床でも重要な役割を果たすことになるだろう．

まとめ

腸内細菌と精神神経疾患の関連性研究の目覚ましい進展により，身体疾患と精神神経疾患の関連性について，腸管粘膜における炎症，免疫反応，細菌代謝物の吸収，の側面から新たな展開が始まった．心身医学研究において，このような側面からのアプローチは，臨床研究の推進において新たな展開をもたらすであろう．

本稿は，第62回日本心身医学会総会ならびに学術講演会において教育講演として発表した内容を基に，最新の知見を加えてアップデートした内容で執筆したものであり，講演当時の内容とは一部異なる内容が含まれている．

COI開示：講演料（マイランEPD，ヴィアトリス製薬）

文献

1）Fukudo S, Nomura T, Hongo M：Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotropic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* **42**：845-849, 1998
2）American Museum of Natural History：Meet your microbiome.［https://www.amnh.org/explore/science-topics/health-and-our-microbiome/meet-your-microbiome］（2022.8.15 access）
3）Person H, Keefer L：Psychological comorbidity in gastrointestinal diseases：Update on the brain-gut-microbiome axis. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* **107**：110209, 2021
4）Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al：Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* **558**：263-275, 2004
5）Zhao L：The gut microbiota and obesity：from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* **11**：639-647, 2013
6）Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A：Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection：a systematic review. *J Clin Gastroenterol* **48**：693-702, 2014
7）Janda JM, Abbott SL：16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory：pluses, perils, and pitfalls. *J Clin Microbiol* **45**：2761-2764, 2007
8）Vijay A, Valdes AM：Role of the gut microbiome in chronic diseases：a narrative review. *Eur J Clin Nutr* **76**：489-501, 2021
9）Furuta GT, Williams K, Kooros K, et al：Management of constipation in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* **130** Suppl 2：S98-S105, 2012
10）Jessurun JG, van Harten PN, Egberts TC, et al：The relation between psychiatric diagnoses and constipation in hospitalized patients：A cross-sectional study. *Psychiatry J* **2016**：2459693, 2016
11）Lämås K, Karlsson S, Nolén A, et al：Prevalence of constipation among persons living in institutional geriatric-care settings—a cross-sectional study. *Scand J Caring Sci* **31**：157-163, 2017
12）Wirta SB, Hodgkins P, Joseph A：Economic burden associated with chronic constipation in Sweden：a retrospective cohort study. *CEOR* **6**：369, 2014
13）Choung RS, Rey E, Locke Ⅲ RG 3rd, et al：

Chronic constipation and co-morbidities：A prospective population-based nested case-control study. *UEGJ* **4**：142-151, 2016
14) Quigley EM：Leaky gut—concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol* **32**：74-79, 2016
15) Atuma C, Strugala V, Allen A, et al：The adherent gastrointestinal mucus gel layer：thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **280**：G922-929, 2001
16) Deplancke B, Gaskins HR：Microbial modulation of innate defense：goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* **73**：1131S-1141S, 2001
17) Felger JC, Lotrich FE：Inflammatory cytokines in depression：neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neurosci* **246**：199-229, 2013
18) Troubat R, Barone P, Leman S, et al：Neuroinflammation and depression：A review. *Eur J Neurosci* **53**：151-171, 2021
19) Du L, Chen B, Kim JJ, et al：Micro-inflammation in functional dyspepsia：a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* **30**：e13304, 2018
20) Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, et al：A review of microbiota and irritable bowel syndrome：future in therapies. *Adv Ther* **35**：289-310, 2018
21) Cova I, Priori A：Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance：where are we? *J Neural Transm* **125**：1417-1432, 2018
22) Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al：Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* **78**：522-529, 2015
23) Perez-Pardo P, Kliest T, Dodiya HB, et al：The gut-brain axis in Parkinson's disease：possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol* **817**：86-95, 2017
24) Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, et al：Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α-synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord* **29**：444-450, 2014
25) Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK：The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* **19**：241-255, 2021
26) Dinan TG, Stanton C, Cryan JF：Psychobiotics：a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* **74**：720-726, 2013

Abstract

The Microbiome-gut-brain Interaction in Psycho-neurological Disorders

Michio Hongo, MD, PhD*

*Professor Emeritus, Tohoku University
(*Mailing Address*：Michio Hongo, 2-1 Seiryo-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575, Japan)

A large number of various types of bacteria make up the human gut microbiome. Intestinal barriers are critical to separate the physiological environment of the gut lumen from the rest of the body. Intestinal epithelial cells are firmly joined with tight junctions and are covered with a mucus layer that contains secretory immunoglobulin A (s-IgA) and antimicrobial proteins, which work as physical and immunological barriers, respectively. Dendritic cells in the epithelium and s-IgA-producing immune cells in the epithelium and sub-epithelium work as an immunological barrier. Such a defense mechanism may be impaired by aging or psycho-socio-environmental stress, leading to a leaky gut status. A leaky gut may cause psychoneurological, gastrointestinal, metabolic, and autoimmune disorders. Inflammation, the invasion or absorption of unfavorable bacterial metabolites, and immune responses may cause such pathologies. The pathophysiology of psycho-neurological disorders involves inflammatory processes that may destroy the blood-brain barrier, leading to neuroinflammation. Meanwhile, neurotoxic molecules may be absorbed and then transported to the brain through efferent nerves, leading to degenerative neurological diseases. Therapeutic approaches to such conditions have been extensively investigated. Phychobiotics is one of the important topics in this field of study.

Key words：gut microbiome, gut-brain interaction, intestinal mucus, psycho-neurological disorders, leaky gut