

腸内細菌と脳腸相関

須藤, 信行
九州大学大学院医学研究院心身医学分野

<https://doi.org/10.15017/16084>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (9), pp.298-304, 2009-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



腸内細菌と脳腸相関

九州大学大学院医学研究院 心身医学分野

須 藤 信 行

はじめに

ヒトは、胎内感染などの特殊な要因がない限り、無菌の状態で出生する。生直後より母体および周囲環境より児の腸管、皮膚、泌尿器、生殖器などに細菌が定着し、いわゆる常在細菌叢を形成していく¹⁾。そのうち最大のもは腸内細菌叢であり、その細菌数は成人では 10^{14} 個、重量にして1~2 kgにも相当するとされている。最近、腸内細菌の同定法として、従来の培養法に加えて分子生物学手法が用いられるようになり、次々と新しい知見が明らかにされている。以前より腸内細菌叢には多数の培養できない細菌が存在することがわかっていたが、16S ribosomal RNA を指標にした解析が行われるようになり、その全貌が明らかにされつつある。その結果は驚くべきものであり、腸内細菌叢は少なくとも1800属、4万種程度の細菌を含んでいるという²⁾。これら常在細菌は進化の過程で宿主と緊密な共生関係を形成しており、抗原刺激をたえず供給することにより免疫機能の発達を促すとともに他の様々な生理機能の発現³⁾⁴⁾にも深く関与していると考えられる。

ところで、ストレスが末梢臓器レベルに及ぼす影響については様々な知見が集積されてきたが、末梢器官からの信号が中枢神経系の機能へどのように影響するかについては、最近まであまり注目されていなかった。しかし、近年の神経科学、分子生物学の進歩により、中枢神経と末梢器官とは、神経系や液性因子（ホルモン、サイトカイン）などの共通の情報伝達物質、受容体を介し、双方向的なネットワークを形成していることが明らかとなってきた。例えば腸の場合、腸内で生じた様々な信号は、これらの経路を介して中枢神経系へ伝達され、その情報処理過程に影響していることが知られている（Brain-Gut axis : 脳腸相関⁵⁾）。

筆者らは、生直後より定着してくる常在細菌叢は宿主にとって重要な外界因子のひとつであることから、“腸内細菌叢は神経系の発達や機能にも深く関与している”，という作業仮説を立て、様々な人口菌叢マウスを作製し、その視床下部—下垂体—副腎軸（hypothalamic-pituitary-adrenal axis : HPA axis）の反応性をGFマウスと比較、検討した⁶⁾。その結果、腸内細菌叢はHPA axisの反応性を決定する重要な環境因子のひとつであることを明らかにした。これらの実験結果は、以下に詳述するようにストレスが腸内細菌叢の構成へ影響する要因のひとつであることを考え合わせると、腸内細菌叢と神経系との関連も脳腸相関と同じく双方向的であることを示唆している。

本稿では、このような背景を踏まえて、中枢神経系と腸内細菌との双方向的関連を脳腸相関の観点から概説したい。

1. ストレスによる腸内細菌叢の変化

1940年、PorterとRettger⁷⁾は、数日間絶食させたラットの胃および小腸内には通常食のラットより*Lactobacillus*が減少していたことを報告している。同様に、MorishitaとOgata⁸⁾も24-72時間絶食にしたブタでは胃および小腸上部での*Lactobacillus*、*Bifidobacterium*の減少と、回腸での*E. coli*、*Bacteroides*の増加を観察している。またSuzukiら⁹⁾は、ラットを過密状態で飼育すると回腸および糞便内の*Staphylococcus*と*Corynebacterium*が増加し、*Bifidobacterium*の検出率が減少するが、体重および飼料効率には

影響がみられなかったという。さらに彼らは、ニワトリに 20–42°C の断続暑熱ストレスを与えると著しい発育遅延がみられるが、*L. acidophilus I-92*, *L. salivarius I-130* の混合菌を生下時より連続して経口投与すると暑熱ストレスの影響は軽減され、対照群と比較して体重の有意な増加が観察されたという。このようなストレスの影響は他の動物種でも報告されており、最近では Bailey と Coe¹⁰⁾ による Rhesus Monkey での研究が注目される。それによると乳児のサルを母子分離すると分離 3 日後から腸内菌の減少がみられたといい、特に *Lactobacillus* の減少が著しかったという。この際、腸内菌の減少はストレス関連行動と相関しており、ストレス関連行動を多く示したサルは日和見感染への罹患率が高かったとしている。さらに彼らは同じ Rhesus Monkey を用いて、妊娠中の母体へ聴性ストレスを負荷したところ、出生した仔における糞便中の *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* が有意に減少していたことより、母体へのストレスは世代を越えて仔に伝播される可能性を示唆している¹¹⁾。このような動物での身体的ストレスを用いた報告に加えて、ヒトにおいては怒り、不安、恐怖などの心理的ストレスにより腸内細菌叢が変動することが示されている。その代表例に、NASA がスカイラブ計画（有人宇宙飛行計画）を進めるに当たって宇宙飛行士の健康を維持するために行った次のような実験がある。宇宙飛行の訓練は宇宙船と全く同じに作られた狭い船室に閉じこめられた生活を長時間続けるために、精神的ストレスは相当なものになるが、Holdeman ら¹²⁾ によると、このときの宇宙飛行士の糞便には *Bacteroides* が増加していたという。同様に、ソ連においても宇宙飛行士の腸内菌叢が調べられており、腸内細菌はすでに飛行前から変化をみせ始め、飛行中はさらに異常が認められ、その特徴は *Lactobacillus* および *Bifidobacterium* の減少と *Enterobacteriaceae* および *Clostridium perfringens* の増加であったという¹³⁾¹⁴⁾。また Takatsuka ら¹⁵⁾ は、血液疾患患者における阪神淡路大震災前後での腸内細菌叢の変化を検討したところ、震災後には糞便中の *Candida*, *Pseudomonas* の増加が認められたといい、この変動の原因として心理的・身体的ストレスの関与を示唆している。これらの報告をまとめると、ストレスの種類や種の違いにより結果は若干異なるものの、ストレスは有害菌増加、有益菌減少の方向に作用すると考えられる。

従来、ストレスが腸内細菌叢を変化させる機序として、免疫機能抑制や腸管運動の変動を介した間接的影響が想定されていた。しかし、最近ではストレス時に消化管局所で放出されるカテコラミンによる直接的な影響が注目されている¹⁶⁾¹⁷⁾。カテコラミンに曝された大腸菌は増殖が活発となり¹⁸⁾、腸管局所での病原性が高まること¹⁹⁾はすでに報告されていたが、細菌、カテコラミンに反応する細菌側レセプター (QseC) が同定され²⁰⁾、にわかに注目を集めている。このようなカテコラミンによる病原性増強効果は大腸菌以外の細菌でも確認されており、なぜストレスに曝された宿主が病原性感染を引き起こしやすいかという長年の課題に対し細菌側から解答をあたえるものである²¹⁾。これら一連の先駆的研究を主導した Lyte¹⁶⁾¹⁷⁾ により提唱された “microbial endocrinology” という考え方は “interkingdom signalling²²⁾” という新たな概念へ引き継がれ、さらに魅力的な研究領域を誕生させつつある。ストレスと腸内細菌の相互作用に関する詳細な分子機序が明らかになる日もそう遠くないように思われる。

2. 腸内細菌叢と HPA axis

生体は、有害なストレス刺激に曝露された時、主として HPA axis と交感神経系を活性化させ、外界の変化に速やかに順応する。この主要な生体防御反応を構成する HPA axis の発達、成熟には、遺伝的要因のみならず生後の環境要因も深く関与していることが知られている。例えば、生直後の maternal deprivation²³⁾ や handling²⁴⁾ などの操作により成長後の HPA axis の反応性がそれぞれ亢進、減弱することを示した報告は有名である。さらに最近では授乳期での maternal behavior (母性行動) が注目されており、母性行動の強さ—母マウスが仔マウスを舐めたりさすったりする程度—と成長後の HPA axis 反応性が逆相関することが明らかにされている²⁵⁾²⁶⁾。ではこのような HPA axis 反応性の変化は成長後の神経機能にどのような影響をもたらすのであろうか？ 長期にわたる HPA axis の高反応性は、海馬神経細胞の apoptosis を促進し、記憶などの高次脳機能へ深刻な障害をもたらすことがげっ歯類²⁷⁾²⁸⁾、ヒト²⁹⁾ で明らかにされている。すなわち乳幼児期の外界環境は HPA axis の反応性を介して成長後の脳機能へも深く関

与しているというわけである。筆者らは、生直後より定着してくる常在細菌叢は重要な外界因子のひとつであることから、HPA axis の発達、成熟にも深く関与している、という作業仮説を立て、様々な人口菌叢マウスを作製し、そのストレス反応性を GF マウスと比較、検討した⁶⁾。その結果、GF マウスは SPF マウスと比較し、拘束ストレスによる ACTH およびコルチコステロンの上昇反応が有意に亢進していた (図 1)。また GF, SPF マウス間で母性行動の違いは認められないことより (arch-backed nursing, GF $13.0 \pm 2.9\%$ versus SPF $11.8 \pm 3.9\%$; grooming/licking, GF $5.7 \pm 1.3\%$ versus SPF $5.2 \pm 1.7\%$), GF マウスでの HPA axis 高反応性が母性行動を介した二次的な現象である可能性は否定的であった。興味深いことに、GF マウスでみられた HPA axis 反応性の亢進は、GF マウスを SPF 化することにより減弱することがわかった (図 2)。さらに単一細菌のみで構成された人口菌叢マウスを用いて検討したところ (図 3), *Bacteroides vulgatus* 単一細菌マウスのストレス負荷による ACTH, corticosterone 上昇反応は GF マウスと同一であったが、*Bifidobacterium infantis* 単一細菌マウスでは、SPF マウスと同程度まで反応性が減じていた。一方、ウサギ由来の病原性大腸菌株の単一細菌マウスでは、GF マウスと比較しストレス反応性が亢進していたが、遺伝子変異株 Δ Tir (translocated intimin receptor を欠損した病原性大腸菌) 単一細菌マウスではそのような反応性の亢進は認められなかった。さらに GF マウスと SPF マウス間での脳内神経成長因子、脳内伝達物質濃度を比較したところ、GF マウスでは海馬、前頭葉での Brain derived neurotrophin (BDNF), ノルエピネフリン、セロトニン濃度が SPF マウスと比較し有意に低下していることがわかった³⁰⁾。以上の結果は、a. 腸内細菌叢の違いにより成長後のストレス反応性が異なる、b. 腸内細菌叢は脳内の神経成長因子や伝達物質濃度へも影響しうる、等の可能性を示唆している。

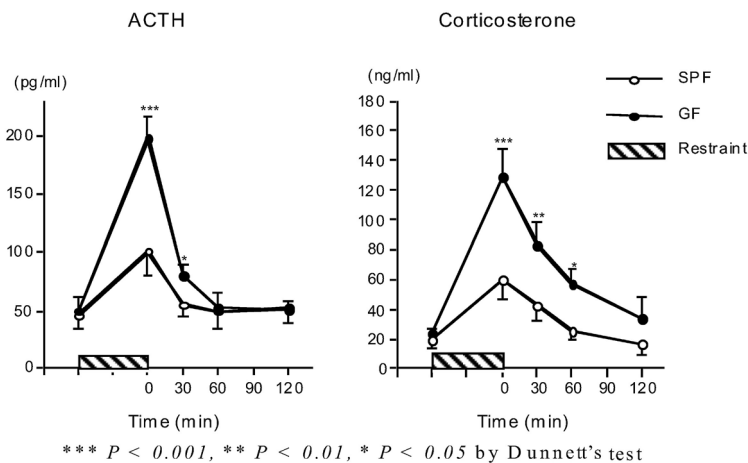


図 1 拘束ストレス負荷による HPA axis の活性化

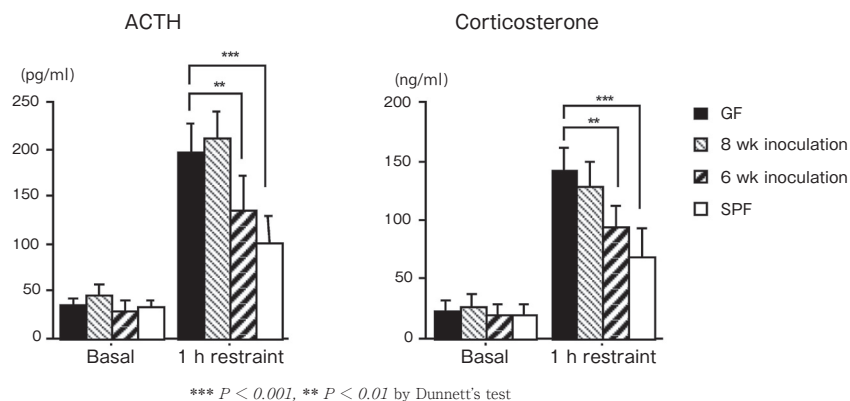


図 2 SPF 化によるストレス反応の変化

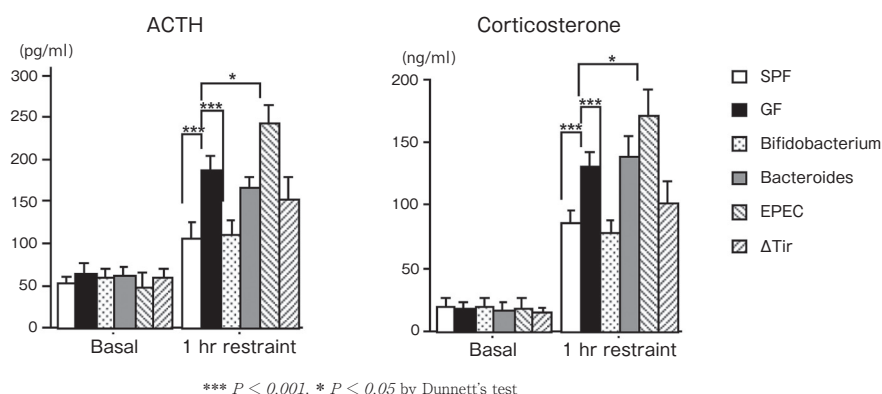


図3 人工菌叢マウスにおけるストレス反応性の違い

3. 腸内細菌叢と行動特性および疼痛知覚

上記の腸内細菌叢と HPA axis に関する実験結果は、「腸内細菌叢は HPA axis と密接に関連している他の脳機能、特に行動面に影響するか？」という興味深い問題を提起する。この点で Lyte, Gohler らによる *Campylobacter*, *Citrobacter* を用いた一連の研究^{31)~33)} は注目される。彼らは、宿主の免疫反応を惹起しない程度の少数の *Campylobacter jejuni* をマウスに感染させたところ、マウスの不安反応が亢進することを明らかにし、この反応には脳幹部の孤束核、外側傍小脳脚核の活性化を伴うことを示した。これらの報告は病原菌感染によるものであり腸内細菌叢を構成する多くの非病原性細菌の影響とは異なるが、正常腸内細菌叢も同様の経路を介して情動反応へ何らかの影響を与えているかもしれない。

最近のトピックスとして、プロバイオティクスが内臓痛知覚に及ぼす影響が挙げられる。Kamiya ら³⁴⁾ は、ラットモデルを用いて、*Lactobacillus* は大腸伸展刺激による内臓痛知覚を抑制することを報告している。同様に Rousseaux ら³⁵⁾ も *Lactobacillus* の経口投与により腸管上皮に μ -opioid および cannabinoid レセプターの発現が増強され鎮痛効果をもたらすことを報告している。さらに最近、Amaral ら³⁶⁾ は無菌マウスの炎症性刺激に対する疼痛知覚は通常マウスより鈍いことを報告しており、正常な疼痛知覚には腸内細菌叢の存在が不可欠であることを証明している。

以上の報告は腸内細菌叢が疼痛知覚に関与している神経系機能の制御に関与していることを示しており、この制御には腸管上皮細胞が重要な役割を演じていると考えられる。

4. 腸内細菌から中枢神経への情報伝達

それでは、如何なるメカニズムにより、消化管管腔内に棲息する腸内細菌叢（腸内での情報）が中枢でのストレス反応へ影響するのであろうか？ 以下に関与が示唆される経路・物質について述べる。

1) 迷走神経、脊髄求心性神経を介する経路

腸管には多数の求心性神経（迷走神経、脊髄求心性神経）が分布しており、腸管腔の情報の中枢神経へ伝達している。現時点では腸内細菌叢が腸管神経を活性化する詳細なメカニズムは解明されていないが、関連する重要な知見は集積されつつある。例えば、腸管神経には細菌認識において重要な Toll-like receptor 4 が発現しており、腸管腔に LPS を投与することにより腸管神経叢の活性化が起こることが確認されている³⁷⁾。他のメカニズムとして、腸クロム親和性細胞 (enterochromaffin cell: EC cell) の重要性が示唆されている。短鎖脂肪酸は食物由来の繊維性多糖から嫌気性菌の作用により生成される炭素数 1 から 6 のモノカルボン酸であるが、この短鎖脂肪酸には EC cell からのセロトニン分泌を促すことが明らかになっている³⁸⁾。更に分泌されたセロトニンは迷走神経末端の 5-HT₃ レセプターに結合し、延髄の孤束核へ情報を伝達すると考えられている。最近、EC cell 自体が複数の Toll-like receptor を発現していること

が明らかとなっており³⁹⁾、腸管腔内の菌体成分が直接 EC 細胞よりセロトニンを分泌させる可能性も示唆されている。

2) 免疫系を介する経路

腸内細菌由来の LPS, peptidoglycan, DNA などの菌体成分は, macrophage や dendritic 細胞に作用し, IL-1 などの炎症性サイトカインを誘導するが, これらサイトカインは特異的なレセプターを介して脳機能へ種々の影響をあたえていることはよく知られている⁴⁰⁾。筆者らは, GF マウスに EPEC, Bifidobacterium infantis など投与すると一過性に血中の IL-1, IL-6 が上昇することを確認しているが, 時系列で見ると神経系の興奮は血中サイトカイン上昇より早いことより初期の腸管から脳への情報伝達においてサイトカインが主たる役割を演じているとは考えにくい。しかし, 膨大な数の腸内細菌叢に間断なく曝露されているという生理的状況下では, 腸管局所で産生されたサイトカインが長期的に何らかの影響を神経系に及ぼしている可能性は否定できない。

最近, 中枢神経機能の維持における免疫系の重要性が報告されており⁴¹⁾⁴²⁾, 腸内細菌叢が免疫系への影響を介して間接的に神経機能へ影響する可能性も今後の課題である。

3) 腸内細菌由来の生理活性物質

腸内細菌は短鎖脂肪酸, γ -aminobutylic acid (GABA), ポリアミンなどの種々の生理活性物質を産生していることはよく知られている。これらの物質は神経系に対して直接的, 間接的作用を有することが知られているが, ここでは最近注目されている短鎖脂肪酸のひとつである butyric acid (BA) が中枢神経におよぼす影響にしぼって記載する。

BA は主として Clostridium 種により産生されるが, 最近 BA は抗うつ作用を有することが動物実験で明らかにされている⁴³⁾⁴⁴⁾。そのメカニズムとして BA の histone deacetylase 阻害作用による BDNF 発現増強が想定されており, 事実 BA を投与されたマウスでは海馬, 前頭葉での BDNF 濃度が増加しているという⁴⁵⁾。現時点では通常環境下で産生される生理的濃度の BA が実際に中枢神経へ影響しているか否かは不明であるが, GF マウスの脳における BDNF 濃度は同週齢の SPF マウスより低い⁶⁾という事実を考慮すると, 今後の興味深い研究テーマとなろう。

おわりに

最近, Iyer ら⁴⁶⁾は, ヒトにおけるカテコラミン, ヒスタミン, アセチルコリンなどの神経伝達物質の合成に関与する酵素は, 細菌から“horizontal”にヒトへ伝達されたとする興味深い説を提唱している。この仮説は, なぜヒトと細菌が共通する神経伝達物質を産生しているか, という疑問に答えるとともに本来は細菌間の情報伝達に使われていた物質が, 「界” “kingdom” を越えてその宿主であるヒトへも作用しうる可能性 (“inter-kingdom signalling”)²²⁾を理論的に支持するものである。事実, 細菌間の情報伝達に使われている物質 (quorum sensing molecule) が宿主に作用し, 様々な生理作用を有することが明らかにされている⁴⁷⁾。この相互作用は, 生物進化における腸内細菌の存在意義としても興味深い研究対象であり, 今後の飛躍的發展を期待したい。

参 考 文 献

- 1) Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA and Brown PO : Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 5 (7) : e177, 2007.
- 2) Frank DN and Pace NR : Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 24 (1) : 4-10, 2008.
- 3) Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG and Gordon JI : Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 291 (5505) : 881-884, 2001.
- 4) Hooper LV and Gordon JI : Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 292 (5519) : 1115-1118,

- 2001.
- 5) Aziz Q and Thompson DG : Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 114 (3) : 559-578, 1998.
 - 6]** Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. : Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 558 (Pt 1) : 263-275, 2004.
 - 7) Porter JR and Rettger LF : Influence of diet on the distribution of bacteria in the stomach, small intestine and cecum of the white rat. *J Infect Dis* 66 : 104-110, 1940.
 - 8) Morishita Y and Ogata M : Studies on the alimentary flora of pig. V. Influence of starvation on the microbial flora. *Nippon Juigaku Zasshi* 32 (1) : 19-24, 1970.
 - 9) Suzuki K, Harasawa R, Yoshitake Y and Mitsuoka T : Effects of crowding and heat stress on intestinal flora, body weight gain, and feed efficiency of growing rats and chicks. *Nippon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science* 45 (3) : 331-338, 1983.
 - 10) Bailey MT and Coe CL : Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 35 (2) : 146-55, 1999.
 - 11) Bailey MT, Lubach GR and Coe CL : Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 38 (4) : 414-421, 2004.
 - 12) Holdeman LV, Good IJ and Moore WE : Human fecal flora : variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. *Appl Environ Microbiol* 31 (3) : 359-375, 1976.
 - 13) Lizko NN : Problems of microbial ecology in man space mission. *Acta Astronaut* 23 : 163-169, 1991.
 - 14) Smirnov KV and Lizko NN : Problems of space gastroenterology and microenvironment. *Nahrung* 31 (5-6) : 563-566, 1987.
 - 15) Takatsuka H, Takemoto Y, Okamoto T, Fujimori Y, Tamura S, Wada H et al. : Changes in microbial flora in neutropenic patients with hematological disorders after the Hanshin-Awaji earthquake. *Int J Hematol* 71 (3) : 273-277, 2000.
 - 16]** Freestone PP, Sandrini SM, Haigh RD and Lyte M : Microbial endocrinology : how stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol* 16 (2) : 55-64, 2008.
 - 17) Lyte M : Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol* 12 (1) : 14-20, 2004.
 - 18) Freestone PP, Williams PH, Haigh RD, Maggs AF, Neal CP and Lyte M : Growth stimulation of intestinal commensal *Escherichia coli* by catecholamines : a possible contributory factor in trauma-induced sepsis. *Shock* 18 (5) : 465-470, 2002.
 - 19) Vlisidou I, Lyte M, van Diemen PM, Hawes P, Monaghan P, Wallis TS et al. : The neuroendocrine stress hormone norepinephrine augments *Escherichia coli* O157 : H7-induced enteritis and adherence in a bovine ligated ileal loop model of infection. *Infect Immun* 72 (9) : 5446-5451, 2004.
 - 20]** Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC and Sperandio V : The QseC sensor kinase : a bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (27) : 10420-10425, 2006.
 - 21) Dowd SE, Callaway TR and Morrow-Tesch J : Handling may cause increased shedding of *Escherichia coli* and total coliforms in pigs. *Foodborne Pathog Dis* 4 (1) : 99-102, 2007.
 - 22]** Hughes DT and Sperandio V : Inter-kingdom signalling : communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 6 (2) : 111-120, 2008.
 - 23) Levine S, Huchton DM, Wiener SG and Rosenfeld P : Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol* 24 (8) : 547-558, 1991.
 - 24) Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C, Bhatnagar S and Sapolsky RM : Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science* 239 (4841 Pt 1) : 766-768, 1988.
 - 25) Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A et al. : Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277 (5332) : 1659-1662, 1997.
 - 26) Francis D, Diorio J, Liu D and Meaney MJ : Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 286 (5442) : 1155-1158, 1999.
 - 27) Landfield PW, Waymire JC and Lynch G : Hippocampal aging and adrenocorticoids : quantitative correlations. *Science* 202 (4372) : 1098-1102, 1978.
 - 28) Landfield PW, Baskin RK and Pitler TA : Brain aging correlates : retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science* 214 (4520) : 581-584, 1981.
 - 29) Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP et al. : Cortisol levels during human aging

- predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1 (1) : 69-73, 1998.
- 30) Sudo N : Stress and gut microbiota : Does postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response? *Int Congr Ser* 1287 : 350-354, 2006.
- 31) Gaykema RP, Goehler LE and Lyte M : Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni* : analysis with Fos immunohistochemistry. *Brain Behav Immun* 18 (3) : 238-245, 2004.
- 32) Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N and Lyte M : Activation in vagal afferents and central autonomic pathways : early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 19 (4) : 334-344, 2005.
- 33) Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema RP and Goehler LE : Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiol Behav* 89 (3) : 350-357, 2006.
- 34) Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y et al. : Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 55 (2) : 191-196, 2006.
- 35] Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L et al. : *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 13 (1) : 35-37, 2007.
- 36] Amaral FA, Sachs D, Costa VV, Fagundes CT, Cisalpino D, Cunha TM et al. : Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (6) : 2193-2197, 2008.
- 37) Rumio C, Besusso D, Arnaboldi F, Palazzo M, Selleri S, Gariboldi S et al. : Activation of smooth muscle and myenteric plexus cells of jejunum via Toll-like receptor 4. *J Cell Physiol* 208 (1) : 47-54, 2006.
- 38] Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M et al. : Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284 (5) : R1269-1276, 2003.
- 39) Bogunovic M, Dave SH, Tilstra JS, Chang DT, Harpaz N, Xiong H et al. : Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292 (6) : G1770-783, 2007.
- 40) Turnbull AV and Rivier CL : Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines : Actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 79 (1) : 1-71, 1999.
- 41) Ziv Y, Ron N, Butovsky O, Landa G, Sudai E, Greenberg N et al. : Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci* 9 (2) : 268-275, 2006.
- 42) Ziv Y and Schwartz M : Immune-based regulation of adult neurogenesis : implications for learning and memory. *Brain Behav Immun* 22 (2) : 167-176, 2008.
- 43] Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL and Nestler EJ : Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 9 (4) : 519-525, 2006.
- 44) Tsankova N, Renthal W, Kumar A and Nestler EJ : Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 8 (5) : 355-367, 2007.
- 45] Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE and Akbarian S : Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry* 62 (1) : 55-64, 2007.
- 46) Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC and Koonin EV : Evolution of cell-cell signaling in animals : did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet* 20 (7) : 292-299, 2004.
- 47] Kravchenko VV, Kaufmann GF, Mathison JC, Scott DA, Katz AZ, Grauer DC et al. : Modulation of gene expression via disruption of NF-kappaB signaling by a bacterial small molecule. *Science* 321 (5886) : 259-263, 2008.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)

プロフィール

須藤 信行 (すどう のぶゆき)

九州大学教授 (大学院医学研究院心身医学). 医博

◆略歴 : 1988年九州大学医学部卒業. 1997年同大学院医学系研究科内科系専攻修了. 同年同医学部助手 (心身医学). 2000年同大学院医学研究院講師 (心身医学). 2004年同助教授. 2009年より現職.

◆研究テーマと抱負 : 精神神経免疫学, ストレス科学, 腸内細菌と脳腸相関. こころと体の相互作用 (心身相関) のおもしろさについて教室員はもちろん学生のみなさんにも伝えていきたいと思ひます.