

特別講演

腸内細菌によるストレス応答・行動特性の制御

須藤信行

九州大学大学院医学研究院心身医学 教授



特別講演

学歴および職歴

学歴：昭和 63 年 (1988) 3 月	九州大学医学部卒業
平成 9 年 (1997) 3 月	九州大学大学院医学系研究科内科系専攻修了
学位：平成 9 年 (1997) 3 月	医学博士 (九州大学)
職歴：平成 9 年 (1997) 10 月	九州大学医学部附属病院医員 (心療内科)
平成 9 年 (1997) 12 月	九州大学医学部助手 (精神身体医学講座)
平成 12 年 (2000) 8 月	九州大学大学院医学研究院講師 (心身医学)
平成 13 年 (2001) 4 月	九州大学大学院医学研究院助教授 (医療経営・管理学)
平成 16 年 (2004) 6 月	九州大学大学院医学研究院助教授 (心身医学)
平成 19 年 (2007) 4 月	九州大学大学院医学研究院准教授 (心身医学)
平成 19 年 (2007) 9 月	Brain-Body Institute (カナダ国 McMaster 大学) 客員教授
平成 21 年 (2009) 6 月	九州大学大学院医学研究院教授 (心身医学), 現在に至る

所属学会等

日本心身医学会 (理事), 日本心療内科学会 (理事), 日本内科学会 (指導医・認定医), 日本アレルギー学会 (専門医)

日本心身医学会雑誌 (「心身医学」) 編集委員

日本心身医学会英文雑誌 (「Biopsychosocial Medicine」) 編集委員

専門分野

心身医学, アレルギー, 精神神経免疫学, 腸内細菌学

腸内細菌によるストレス応答・行動特性の制御

須藤信行

九州大学大学院医学研究院心身医学 教授

腸内常在菌は、宿主の様々な生理機能の発現に深く関与しているが、脳の機能や発達に関与しているかについては不明であった。

2004 年、我々のグループは、腸内細菌がストレス応答を構成する視床下部-下垂体-副腎軸反応の発達に関わっていることを世界で初めて明らかにした。すなわち無菌 (germfree: GF) マウスは通常の SPF マウスと比較し、拘束ストレスに対する血中 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。人口菌叢マウスを用いた検討では、*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反応性の亢進は認められなかった。さらに最近、腸内細菌による影響はストレス反応に留まらず行動特性にも及ぶことが演者を含む複数の研究グループによって明らかにされた。事実、ビー玉埋没行動とオープンフィールド法を用いた我々の検討では、GF マウスは、通常の SPF マウスの腸内細菌で再構成された人工菌叢マウスと比較し、多動で不安レベルも高かった。以上の結果は、腸内細菌は宿主のストレス応答や行動特性を規定する重要な因子であることを示している。

本講演では、我々の動物実験の結果に基づき、“腸内細菌-脳-腸” と呼ばれる新しい研究領域について述べたい。

Gut microbiota influence stress response and behavior of the host

Nobuyuki Sudo, MD, PhD

Department of Psychosomatic Medicine, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

Indigenous microbiota have several beneficial effects on host physiological functions; however, little is known about whether or not gut microbes can affect the development and function of the brain.

In 2004, we reported for the first time that commensal microbes influence the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) reaction to stress of the host. Namely, plasma ACTH and corticosterone elevation in response to restraint stress was substantially higher in germ-free (GF) mice than in specific pathogen free (SPF) mice. The exaggerated HPA stress response by GF mice was reversed by reconstitution with *Bifidobacterium infantis*, but not with *Bacteroides vulgatus*. In contrast, monoassociation with enteropathogenic *Escherichia coli*, but not with its mutant strain devoid of the translocated intimin receptor gene (Δ Tir), enhanced such a response to stress. More recently, several independent groups including us have shown that gut microorganisms can affect behavioral phenotype of the host. In fact, our analyses based on marble-burying and open-field behavioral tests showed that GF mice were more active and anxious than mice reconstituted with normal SPF feces. These results thus indicate that gut microbiota play a crucial role in the development of brain systems that determine the HPA stress response and behavioral phenotypes of the host.

In this lecture, based on our series of animal experiments, I'd like to talk about an emerging field of research, which is known as the "microbiota-gut-brain axis".