

論文の要旨

申請者 高城 健

研究論文題目

腸内細菌叢—腸—脳軸に着目したストレス惹起性消化管機能異常の解析

1 目的

精神的ストレスはうつ病などのストレス関連精神疾患の誘因となる一方、脳腸相関に影響を与えて消化管の運動障害や内臓知覚過敏を惹起すると考えられている。その機序の一つとして腸内細菌叢の変化が注目されているが、実際にストレスが病態に関係するとされる消化器疾患である過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) の患者では腸内細菌叢の構成が健常人と異なることが知られており、またうつ病患者においても腸内細菌叢に変化がみられると報告されている。

しかし、ストレスによるどのような行動変化が消化器症状に関連しているのか、また腸内細菌叢の変化はどのように一連の病態に関連しているのかは未解明である。今回我々は、ストレスへの曝露により腸内細菌叢が変化し、行動変化や内臓知覚過敏を惹起する一因となっているという仮説を立て、ストレス負荷動物モデルを用いて検討を行った。

2 対象並びに方法

2. 1 急性ストレス負荷動物モデルを用いた腸内細菌叢および消化管内臓知覚の変化の検討

7週齢の雄性 Wistar ラットを使用した。2方向シャトル箱型行動解析システムを使用し、ラットに逃避不能の電撃を負荷した後、2週間後に行動観察を実施した。行動パターンの分類を行った後、すべてのラットに対し colorectal distension (CRD) を行い、内臓知覚について評価を実施した。また、次世代シーケンサーを用いて盲腸便の腸内細菌叢の解析を行った。

2. 2 水回避ストレスモデルを用いた内臓知覚過敏に対する糞便微生物移植の有効性の検討

7週齢の雄性 Wistar ラットを使用し、水回避ストレス (water avoidance stress: WAS) の負荷を1日1時間・10日間連続で行って IBS モデルを作成した。WAS 負荷未実施の個体より新鮮便を採取し、ホモジナイズ後に遠心分離して得られた上清を糞便微生物移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) に使用した。WAS 負荷期間中、経胃的に FMT を行う群、PBS を経胃投与する群、WAS 負荷を行わず PBS を経胃投与する群の全3群を設定し、実験を行った。すべてのラットで WAS 負荷前後に CRD を行って内臓知覚の変化を評価し、直腸便の腸内細菌叢の解析を行って比較した。

2. 3 水回避ストレスモデルを用いた内臓知覚過敏に対する自家培養菌の有効性の検討

最初に前項において WAS 負荷前後で存在割合が大きく変化した内臓知覚の変化と相関を示す菌を解析し、その優勢菌種の培養を行って自家培養菌を得た。自家培養菌の懸濁液を作成し、WAS 負荷期間中のラットに経胃投与を行った。WAS 負荷前後に CRD を行って内臓知覚の変化を評価し比較した。

3 成 績

3. 1 急性ストレス負荷動物モデルを用いた腸内細菌叢および消化管内臓知覚の変化の検討

同一の急性ストレス曝露に対する反応として出現する行動パターンは、個体によって異なっていた。また、うつ病様のラットでは内臓知覚過敏と特徴的な腸内細菌叢の構成がみられた。

3. 2 水回避ストレスモデルを用いた内臓知覚過敏に対する糞便微生物移植の有効性の検討

WAS 負荷により内臓知覚過敏を認めたが、FMT 実施群では内臓知覚過敏は抑制された。一部の腸内細菌は WAS 負荷前後で存在割合が大きく変化しており、内臓知覚過敏と相関を示す傾向がみられた。

3. 3 水回避ストレスモデルを用いた内臓知覚過敏に対する自家培養菌の有効性の検討

前項で相関傾向を示した菌種のうち優勢菌種を自家培養して投与を実施したところ、WAS 負荷による内臓知覚過敏発生の抑制がみられた。

4 考 察

急性ストレスへの曝露によって出現したうつ病様ラットにおいて、腸内細菌叢の変化と内臓知覚過敏を認めたが、これは既報と同様にうつ病と IBS との関連を示唆する。また、ストレスによりまず腸内細菌叢の構成が変化し、その変化に応じて内臓知覚が変化していることが示された。IBS モデルにおいて FMT や自家培養菌の投与が内臓知覚過敏の抑制に有効であったのも、内臓知覚が変化する前の段階で腸内細菌叢に作用したためと考えられる。

5 結 論

本検討において、精神的ストレスへの曝露により腸内細菌叢が変化し、行動変化や内臓知覚過敏を惹起する一因となっていることが示された。また IBS モデルにおいて、FMT や自家培養菌の投与が内臓知覚過敏の抑制に効果的であることが示された。

この自家培養菌の投与は、近年提唱されている「個別化医療」の治療モデルであるともいえる。腸内細菌の異常を呈する他疾患への応用など、今後の研究のさらなる進展が期待される。