

ディスバイオーシス、腸内フローラ・脳・腸連関とメンタルヘルス

Christopher A. Lowry
コロラドボルダー大学 アメリカ

略歴：

- ・アメリカ合衆国アリゾナ州チャンドラーに生誕（1965）
- ・ワイオミング大学を卒業（1987）
- ・オレゴン州立大学で博士号取得（1995）
- ・ブリストル大学で神経内分泌学を学ぶため、Prof. Stafford Lightmanに師事（1995～2007）
- ・コロラドボルダー大学助教（2007～2013）
- ・コロラドボルダー大学准教授（2013～現在）

Lowry博士の研究プログラムは、ストレスに関連する生理と行動、特にストレスからの回復、健康そして疾病における腸内フローラ・脳・腸連関の理解に焦点を当てている。博士は、Wellcome Trust Intermediate Level Research Career Development Fellowship (RCDF) (2002～2006) を受賞している。

要約：不安障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）のようなストレス関連精神障害、または情動障害などの負担を軽減する新規の予防および治療戦略が必要とされている。前臨床および臨床研究の両方で、炎症が精神障害の発症を促進することが示唆されている¹⁻⁴。したがって、炎症を軽減する免疫調節戦略は、これらの障害の予防や治療の可能性を秘めている⁵。我々は、マウス慢性的心理社会的ストレスモデルであるChronic Subordinate Colony (CSC) housingモデルを使用した試験によって、心理社会的ストレスが腸内細菌叢を攪乱し、病原性微生物の増殖や宿主の炎症が誘導されることを見出した。また、制御性T細胞（Treg）を活性化し、抗炎症性サイトカインの産生を増加させることが明らかになっている⁶。免疫調節生物製剤である *Mycobacterium vaccae* 加熱死菌体を同マウスに接種すると、PTSD様の症状の進展が抑制された¹。*M. vaccae* 接種によるこうした保護的な効果は、ストレスによって増殖する炎症性の腸内細菌群に対する防御効果に基づくものであることが解析により示されている。現在、PTSDを発症した退役軍人に免疫調節作用を有するプロバイオティクスを投与し、健康への影響を評価する臨床試験が進行中である。

参考文献

- 1) Reber SO, Siebler PH, Donner NC et al. Immunization with a heat-killed

preparation of the environmental bacterium *Mycobacterium vaccae* promotes stress resilience in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113 : E3130-E3139.

- 2) Reber SO, Langgartner D, Foertsch S et al. Chronic subordinate colony housing paradigm : A mouse model for mechanisms of PTSD vulnerability, targeted prevention, and treatment-2016 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology* 2016 ; 74 : 221-230.
- 3) Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX et al. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry* 2014 ; 71 : 423-431.
- 4) Langgartner D, Peterlik D, Foertsch S et al. Individual differences in stress vulnerability : The role of gut pathobionts in stress-induced colitis. *Brain Behav Immun* 2017 ; 64 : 23-32.
- 5) Lowry CA, Smith DG, Siebler PH et al. The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health : Implications for Public Health. *Curr Environ Health Rep* 2016 ; 3 : 270-286.
- 6) Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C et al. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002 ; 8 : 625-629.

Dysbiosis, the microbiome-gut-brain axis, and mental health

Christopher A. Lowry

University of Colorado Boulder, Boulder, CO, USA

Brief curriculum vitae : Born in Chandler, Arizona, United States of America (1965). Graduated from the University of Wyoming, Laramie, Wyoming (1987), and finalized PhD at Oregon State University (1995). Postdoctoral training in neuroendocrinology at the University of Bristol, under the leadership of Prof. Stafford Lightman (1995-2007). Assistant Professor at University of Colorado Boulder (2007-2013), Associate Professor at University of Colorado Boulder (2013-present). Dr. Lowry's research program focuses on understanding stress-related physiology and behavior with an emphasis on the role of the microbiome-gut-brain axis in stress resilience, health and disease. Dr. Lowry was awarded a Wellcome Trust Intermediate Level Research Career Development Fellowship (RCDF), 2002-2006.

Abstract : Novel prevention and treatment strategies are needed to reduce the burden of anxiety disorders, trauma and stressor-related psychiatric disorders such as posttraumatic stress disorder (PTSD), and affective disorders. Both preclinical and clinical studies suggest that inflammation increases vulnerability to development of psychiatric disorders¹⁻⁴). Consequently, immunoregulatory strategies to decrease inflammation have potential for the prevention and treatment of these disorders⁵). Using a murine model of chronic psychosocial stress, the chronic subordinate colony housing (CSC) model, we found that psychosocial stress induces gut dysbiosis, characterized by proliferation of pathobionts and host inflammation. Immunization with a heat-killed preparation of *Mycobacterium vaccae*, a bioimmunomodulatory agent previously shown to activate regulatory T cells (Treg) and to increase production of anti-inflammatory cytokines⁶), prevented development of a PTSD-like syndrome¹). Analysis suggests that the protective effects of *M. vaccae* immunization are due to protection from a stress-induced proinflammatory gut microbial community. Clinical trials investigating the potential health benefits of treatment with immunoregulatory probiotics in Veterans with PTSD are ongoing.

References

- 1) Reber SO, Siebler PH, Donner NC et al. Immunization with a heat-killed

- preparation of the environmental bacterium *Mycobacterium vaccae* promotes stress resilience in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113 : E3130-E3139.
- 2) Reber SO, Langgartner D, Foertsch S et al. Chronic subordinate colony housing paradigm : A mouse model for mechanisms of PTSD vulnerability, targeted prevention, and treatment-2016 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinology* 2016 ; 74 : 221-230.
 - 3) Eraly SA, Nievergelt CM, Maihofer AX et al. Assessment of plasma C-reactive protein as a biomarker of posttraumatic stress disorder risk. *JAMA Psychiatry* 2014 ; 71 : 423-431.
 - 4) Langgartner D, Peterlik D, Foertsch S et al. Individual differences in stress vulnerability : The role of gut pathobionts in stress-induced colitis. *Brain Behav Immun* 2017 ; 64 : 23-32.
 - 5) Lowry CA, Smith DG, Siebler PH et al. The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health : Implications for Public Health. *Curr Environ Health Rep* 2016 ; 3 : 270-286.
 - 6) Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C et al. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med* 2002 ; 8 : 625-629.