

第33回腸内フローラシンポジウム

The 33rd Symposium on Intestinal Microbiota, Tokyo, 2025

腸内フローラとニューロサイエンス

Intestinal Microbiota and Neuroscience

講演要旨集

Abstracts

日 時 令和 7 年10月24日(金) 午前10時～午後 5 時30分

Date : Friday, October 24, 2025 Time :10:00 ~ 17:30

場 所 ニューピアホール（東京都港区海岸 1-11-1）

Venue : New Pier Hall (1-11-1 Kaigan, Minato-ku, Tokyo)

主 催 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団

Organizer : Yakult Bio-Science Foundation

後 援 文 部 科 学 省

Support : Ministry of Education, Culture, Sports, Science and
Technology-Japan

プ ロ グ ラ ム

午 前 の 部 10:00~12:00

主 催 者 挨 拶 石 川 文 保 公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団 理事長
来 賓 挨 拶 文部科学省
は じ め に 神 谷 茂 (杏林大学 総合座長)

[座長：神 谷 茂 (杏林大学)]

特別講演 1 「パーキンソン病の原因および治療標的としての腸内マイクロバイーム」 3
Sarkis K. Mazmanian (カリフォルニア工科大学 アメリカ)

[座長：大 草 敏 史 (順天堂大学)]

特別講演 2 「神経変性疾患における腸脳連関を標的とした革新的治療戦略」 7
服 部 信 孝 (順天堂大学医学部)

午 後 の 部 13:15~17:30

[座長：尾 崎 博 (東京大学)]

講 演 1 「幼少期の腸内環境と社会行動」 10
菊 水 健 史 (麻布大学獣医学部)

[座長：伊 藤 喜久治 (東京大学)]

講 演 2 「乳幼児期の腸内細菌叢および脳と認知機能の発達の関連」 17
明 和 政 子 (京都大学大学院教育学研究科)

[座長：新 藏 礼 子 (東京大学)]

講 演 3 「ヒトの健康と疾患における関連因子としての腸内フローラのレジリエンス」 22
Philip Rosenstiel (シュレースヴィヒ＝ホルシュタイン大学病院 ドイツ)

— 休 憩 15:10~15:30 —

[座長：八 村 敏 志 (東京大学)]

講 演 4 「Paneth 細胞 α ディフェンシンによる腸内細菌叢の制御」 26
中 村 公 則 (北海道大学大学院先端生命科学研究院)

[座長：松 本 敏 (ヤクルト本社中央研究所)]

講 演 5 「腸内細菌と腸脳相関」 30
筋 野 智 久 (慶應義塾大学医学部)

総 合 討 論 [座長：神 谷 茂 (総合座長)]

P R O G R A M

10:00 ~ 12:00

Welcome Address : Fumiyasu Ishikawa (President, Yakult Bio-Science Foundation, Tokyo)

Guest Address : Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

Introduction : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)

Keynote Lecture :

[Chair : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)]

1. **“The gut microbiome as a contributor and treatment target for Parkinson’s disease”** 5
Sarkis K. Mazmanian (California Institute of Technology, USA)

[Chair : Toshifumi Ohkusa (Juntendo University School of Medicine, Tokyo)]

2. **“Innovative therapeutic strategies targeting the gut-brain axis in neurodegenerative diseases”** ... 9
Nobutaka Hattori (Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo)

13:15 ~ 17:30

Lecture :

[Chair : Hiroshi Ozaki (The University of Tokyo, Tokyo)]

1. **“Brain-Gut interactions and development of social behavior”** 13
Takefumi Kikusui (School of Veterinary Medicine, Azabu University, Kanagawa)

[Chair : Kikuji Itoh (The University of Tokyo, Tokyo)]

2. **“The relationship between gut microbiota and brain and cognitive development in early childhood”** 19
Masako Myowa (Graduate School of Education, Kyoto University, Kyoto)

[Chair : Reiko Shinkura (The University of Tokyo, Tokyo)]

3. **“Resilience of the intestinal microbiota as a key factor for human health and disease”** 24
Philip Rosenstiel (University Hospital Schleswig-Holstein, Germany)

— 15:10 ~ 15:30 Break —

[Chair : Satoshi Hachimura (The University of Tokyo, Tokyo)]

4. **“Regulation of gut microbiota by Paneth cell α -defensin”** 28
Kiminori Nakamura (Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University, Hokkaido)

[Chair : Satoshi Matsumoto (Yakult Central Institute, Tokyo)]

5. **“Gut brain axis and microbiota”** 32
Tomohisa Sujino (Keio University School of Medicine, Tokyo)

Discussion [Chair : Shigeru Kamiya (Kyorin University, Tokyo)]

パーキンソン病の原因および治療標的としての腸内マイクロバイオーーム

Sarkis K. Mazmanian

カリフォルニア工科大学 アメリカ

略歴

2024年～現在	カリフォルニア工科大学 メルキン研究所 教授
2014年～現在	カリフォルニア工科大学 ルイス&ネリー・スー教授職
2012年～2014年	カリフォルニア工科大学 生物学・生物工学部 教授
2006年～2012年	カリフォルニア工科大学 生物学部 助教授
2006年	ハーバード大学医学部 内科学部門 助教授
2005年～2006年	ハーバード大学医学部 内科学講師
2002年～2005年	ハーバード大学医学部 微生物・分子遺伝学部門 博士研究員
2001年～2002年	シカゴ大学 分子遺伝学・細胞生物学部門 大学院フェロー

要約

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、2番目に多い神経変性疾患であり、代表的な症状に筋固縮、安静時振戦、姿勢反射障害があります。PD の約 20%は単一遺伝子の変異によって説明されますが、大多数の症例は遺伝と環境の相互作用によって発症すると考えられています。腸内マイクロバイオーームは、人間の健康における主要な環境要因であり、免疫系、代謝系、神経系の機能に影響を与えます。実際、PD 患者と健常者の間でマイクロバイオーームのプロファイルに顕著な違いがあることが多くの研究で報告されています。多くの PD 患者は、運動症状に先行して何年も前から便秘などの深刻な消化器症状を抱えており、生活の質に大きな影響を与えています。このことから、PD は腸から始まり、その病理が脳に広がって神経変性を引き起こすという仮説が提唱されています。我々の研究室は、腸内マイクロバイオーームが PD マウスモデルの疾患転帰に影響を与えること、そして特定の細菌分類群が α -シヌクレイン病変 (α -synuclein pathology)、運動症状、便秘に関与することを初めて発見しました。

神経タンパク質である α -シヌクレイン (α -synuclein: aSyn) の凝集体は、PD の特徴であり、剖検サンプル (postmortem samples) では PD 患者の腸や脳に広く存在しています。これまでに得られたエビデンスとしては、aSyn 凝集体が迷走神経を介して腸から脳へと広がるのが、げっ歯類モデルで示されています。我々は、csgA 遺伝子によってコードされる curli と呼ばれる腸内細菌由来のアミロイドが、マウスの結腸および脳における aSyn の凝集を促進し、運動症状を引き起こすことを明らかにしました。この発見以降、臨床研究により、複数のコホートにおいて、PD 患者の腸内マイクロバイオーームで csgA 遺伝子の発現が上昇していることが明らかになりました。これらの研究成果に基づき、CsgA タンパク質が新たな PD 治療標的となる可能性があるかと、我々は提案しています。

我々は、Axial Therapeutics との共同研究により、CsgA の凝集を阻害する新規低分子化合物 AX-5006を開発しました。驚くべきことに、AX-5006を経口投与すると、PD マ

ウスモデルにおける既存の運動症状が複数の行動試験で著しく改善され、さらにマウスの脳内から aSyn 凝集体が除去されることが確認されました。AX-5006 は、2025 年後半に臨床試験に入る予定です。この革新的なコンセプトと基礎研究に基づき、我々の長期的な目標は、PD の病態生理を解明し、脳への薬剤送達という困難な課題に代わる腸を標的とする画期的な治療法を開発することです。

The Gut Microbiome as a Contributor and Treatment Target for Parkinson's Disease

Sarkis K. Mazmanian

Institution: California Institute of Technology, U.S.A.

Brief curriculum vitae

2024-pres	Merkin Institute Professor, California Institute of Technology
2014-pres	Luis and Nelly Soux Professor, California Institute of Technology
2012-2014	Professor, Division of Biology & Biological Engineering, California Institute of Technology
2006-2012	Assistant Professor, Division of Biology, California Institute of Technology
2006	Assistant Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School
2005-2006	Instructor in Medicine, Harvard Medical School
2002-2005	Postdoctoral Fellow, Dept. of Micro. and Mol Genetics, Harvard Medical School
2001-2002	Graduate Fellow, Dept. Mol. Genetics and Cell Biology, University of Chicago

Abstract

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. Hallmark symptoms including muscle rigidity, resting tremors, and posture instability. While monogenic causes explain about 20% of PD, most cases likely arise from gene-environment interactions. The gut microbiome is a major environmental contributor to human health, influencing functions of the immune, metabolic, and nervous systems. Indeed, numerous studies report dramatic differences in microbiome profiles between individuals with PD and controls. Many PD patients have serious gastrointestinal (GI) issues such as constipation that often precede motor symptoms by many years and seriously impact quality of life. Accordingly, it is proposed that PD can originate in the gut, with pathology subsequently spreading to the brain, leading to neurodegeneration. Our laboratory was the first to discover that the gut microbiome modulates disease outcomes in PD mouse models, and that specific bacterial taxa impact aSyn pathology, motor symptoms and constipation.

Aggregates of the neuronal protein α -synuclein (aSyn), a hallmark of PD, is prevalent in the intestines and brains of postmortem PD samples, and experimental evidence shows spread of aSyn aggregates from the gut to the brain via the vagus nerve in rodent models. We revealed that a gut bacterial amyloid named curli (encoded by the *csgA* gene) promotes aSyn aggregation in the colons and brains of mice, leading to motor symptoms. Since our discovery, clinical research has uncovered that the *csgA* gene is elevated in the microbiomes of PD patients in numerous cohorts.

Based on this work, we propose that the CsgA protein may represent a target for novel PD treatment.

In collaboration with Axial Therapeutics, we have developed a novel small molecule compound, named AX-5006, that inhibits CsgA aggregation. Remarkably, oral administration of AX-5006 potently reverses existing motor symptoms in multiple behavioral tests in a PD mouse model and also clears aSyn aggregates from the brains of mice. AX-5006 will enter clinical trials in late 2025. Built on innovative concept and basic research studies, our long-term goal is to unravel the pathophysiology of PD and develop breakthrough interventions that target the gut, rather than the more challenging prospect of delivering therapeutics to the brain.

神経変性疾患における腸脳連関を標的とした革新的治療戦略

服部 信孝

順天堂大学神経学

順天堂大学ニューロン・グリア・クロストークセンター

理化学研究所脳神経科学研究センター

学歴・職歴

1985年 3月	順天堂大学医学部卒業
5月	順天堂大学医学部脳神経内科入局
1990年 4月	順天堂大学大学院医学研究科博士課程入学
8月	名古屋大学医学部生化学第二国内留学 ～ 1993年 8月まで
1994年 3月	順天堂大学大学院医学研究科博士課程修了（医学博士）
1995年 4月	順天堂大学医学部神経学講座助手
1999年 7月	順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
2000年 8月	順天堂大学老人性疾患病態治療研究センター専任講師
9月	順天堂大学医学部神経学講座講師併任
2003年 5月	順天堂大学老人性疾患病態治療研究センター助教授（神経学併任）
2006年 7月	順天堂大学医学部神経学講座教授
2019年 4月～2024年 3月	順天堂大学医学部長・大学院医学研究科長併任
2020年 10月	理化学研究所脳神経科学研究センター神経変性疾患連携研究チーム・チームリーダー 併任（役名変更チームディレクター）
2024年 4月	順天堂大学学長補佐併任 現在に至る
2025年 4月	ニューロン・グリア・クロストークセンター順天堂・センター長

受賞歴

2001年度	順天堂大学同窓会学術奨励賞
2001年度	財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞
2001年度	第42回日本神経学会総会会長賞（金澤一郎会長）
2002年度	第39回ベルツ賞1等賞（テーマ：神経変性疾患の分子機構）
2003年度	日本神経学会賞
2004年度	Thomson Scientific 社 Research Fronts Award (13部門 16人)
2005年度	ESIの高被引用回数(1996年-2006年でパーキンソン病部門 第7位)
2012年度	文部科学大臣賞 科学技術賞(研究部門)
2017年度	日本神経学会橋本賞
2022年度	C.David Marsden Lecture Award (Madrid, Spain)(MDS)
2023年度	The HONORARY Membership Award (Copenhagen, Denmark)(MDS)
	U.S.National Academy of Medicine Healthy Longevity Global Grand

2024年度 時実利彦記念賞、武田医学賞

2025年度 学士院賞、MDS-AOS Leadership Award

要約

パーキンソン病やアルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患は、加齢が主要な危険因子であることが広く知られている。超高齢社会を迎えた現代において、これらの疾患がパンデミックを引き起こす可能性が指摘されており、特に運動障害疾患の代表格であるパーキンソン病への注目が高まっている。パーキンソン病では、網膜、皮膚、腸管においてレヴィ小体の主要成分である α -シヌクレイン (Syn) の沈着が確認されており、神経変性の進展において嗅球および腸管から病変が拡大する「デュアルヒット仮説」が提唱されている。この仮説を支持する研究として、デンマークで行われた胃潰瘍患者の迷走神経切断術に関する疫学調査がある。この調査では、迷走神経本幹の切断がパーキンソン病の発症を抑制する可能性が示されている。また、虫垂切除がパーキンソン病発症リスクを軽減するとの報告もあり、腸脳連関の重要性が明らかになっている。

さらに、腸管のみならず他の末梢臓器にも病変が認められている。例えば、MIBG 心筋シンチグラフィーは、パーキンソン病とパーキンソン症候群の鑑別に有効であり、国際学会である Movement Disorders Society が発表したパーキンソン病診断基準の支持所見の一つとなっている。特に腸管病理は、パーキンソン病患者に多く見られる便秘を説明する重要な要素であり、疾患発症の 20 年前から腸管病理が始まる可能性が示唆されている。この末梢病変から中枢病理への進展を食い止めることが、疾患修飾療法の鍵となると考えられている。

近年、腸内細菌叢が神経変性疾患に関与していることが指摘されており、我々の研究室では潰瘍性大腸炎で行われている便移植療法をパーキンソン病に応用する計画を進めている。腸病変が疾患の初動であるならば、消化管をターゲットとした治療開発が今後の鍵を握ると考えられる。さらに、我々の研究では、脳内伝播能を持つ異常 Syn シードが血液中に存在することを見出しており、これにより通常の血液検査でリスク群をスクリーニングすることが可能となり、早期診断や予防的介入が現実のものとなると予想される。このように、末梢をターゲットとした治療戦略は、神経変性疾患の新たな治療法として大きな可能性を秘めている。

Innovative Therapeutic Strategies Targeting the Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Diseases

Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine
RIKEN Center for Brain Science, Neurodegenerative Disorders Collaborative
Laboratory

Abstract

Neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD), are strongly associated with aging as a major risk factor. With the advent of a super-aging society, a pandemic of neurodegenerative diseases is anticipated. In PD, a representative motor disorder, α -synuclein (α -Syn), the main component of Lewy bodies, has been found to accumulate in the retina, skin, and gastrointestinal tract. The dual-hit hypothesis suggests that neurodegenerative processes may originate from the olfactory bulb or the gut. Supporting this theory, epidemiological studies in Denmark have shown that vagotomy for gastric ulcers reduces the incidence of PD compared to groups with intact vagal branches. Similarly, appendectomy has been reported to lower the risk of developing PD. These findings underscore the critical role of the gut-brain axis in the pathogenesis of PD.

Beyond the gut, other peripheral organs also exhibit pathological changes. For instance, myocardial MIBG scintigraphy has proven effective in differentiating PD from other parkinsonian syndromes. It is included as a supportive criterion in the Movement Disorders Society's diagnostic criteria for PD. Gastrointestinal pathology, particularly in the gut, is significant in explaining PD-related constipation and is hypothesized to occur up to 20 years before the onset of central nervous system pathology. Halting the progression from peripheral to central pathology could pave the way for disease-modifying therapies.

Recent studies have highlighted the role of gut microbiota in Parkinson's disease (PD). Our laboratory is planning fecal microbiota transplantation (FMT), a treatment currently used for ulcerative colitis, as a potential therapeutic approach for PD. If gut pathology represents the initial trigger of the disease, targeting the gastrointestinal system could be a key strategy for future therapeutic development. Furthermore, our research has identified abnormal α -Syn seeds with prion-like propagation capabilities in the bloodstream. This discovery opens the possibility of screening at-risk populations through routine blood tests.

In conclusion, therapeutic strategies targeting peripheral pathology, particularly the gut-brain axis, are becoming increasingly feasible and hold promise for the development of innovative treatments for neurodegenerative diseases.

幼少期の腸内環境と社会行動

菊水 健史

麻布大学獣医学部・麻布大学ヒトと動物の共生科学センター

略歴

1970年 鹿児島県生まれ
1995年 東京大学農学部獣医学科卒業 獣医師免許取得 (D.V.M.)
1995-1997年 三共株式会社・神経科学研究所 研究員
1997-2007年 東京大学大学院農学生命科学研究科 (動物行動学研究室) 助手
2007-2009年 麻布大学獣医学部 コンパニオンアニマル研究室 准教授
2007年-現在 同大学 教授

研究分野

社会神経内分泌学、ヒトと動物の絆、感情、オキシトシンシグナル、動物行動学

主な科学的業績

- ・イヌの「よろこびの涙」：オキシトシンによって媒介される、飼い主との再会時にイヌが感情的な涙を流す現象を世界で初めて実証。
- ・オキシトシンによるアイコンタクトの増強：点鼻によるオキシトシン投与がイヌの飼い主への視線を増加させ、それによって飼い主側のオキシトシン分泌も高まることを明らかにし、ヒトとイヌという異種間での絆形成の神経機構を示した。
- ・飼い主のオキシトシン上昇効果：イヌと飼い主の相互注視によりヒトの尿中オキシトシン濃度が上昇し、絆形成に寄与することを発見。
- ・社会行動と腸内細菌叢：げっ歯類モデルを用いて、社会的ストレスや環境因子が腸内細菌叢を変化させ、その構成と感情行動との関連性を明らかにした。

要旨

脳-腸軸 (brain-gut axis) は、脳と腸の相互的な情報伝達系として、現在では動物における基本的な生理機能の一つとして広く認識されている。近年の研究では、腸内細菌叢の構成が、腸粘膜や腸管神経系との局所的な相互作用にとどまらず、中枢神経系 (CNS) とも影響を及ぼし合っていることが示唆されている。たとえばマウスの研究では、腸内細菌叢の変化が記憶や学習、不安行動といった脳内の神経化学や行動に影響を及ぼすことが示された¹⁾。腸内マイクロバイームは、神経、内分泌、免疫、代謝の経路を通じて中枢神経系と直接的に相互作用する可能性がある²⁻⁵⁾。腸内細菌は迷走神経を活性化させ、脳内の炎症性サイトカインを刺激することも示されている⁶⁾。神経内分泌学的には、腸内細菌叢はストレス応答を司る視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA 軸) を調節し、認知機能や気分障害にも関与する^{2, 4)}。

我々は、無菌マウス（GF マウス）が SPF マウスと比べてオープンフィールドテストにおいてアリーナ中央にいる時間が短く、個体間距離が長いことを見出し、不安行動が上昇していることを見出した。また、GF マウスでは前頭前皮質の BDNF（脳由来神経栄養因子）が減少し、ストレスと関連するといわれる Δ FosB の mRNA が増加していた。GF と SPF マウスでは腸内細菌叢の構成に当然差があったが、離乳後に同居させると細菌叢の構成が類似し、行動や BDNF・ Δ FosB mRNA 発現の群間差も消失した。これらの結果は、発達期において細菌叢が社会性や不安に関連する神経系に影響を及ぼし、同種個体との相互作用を通じて腸内環境に応じた社会行動が形成されうることを示唆している⁷⁾。

さらに我々は、母性行動がマウスにおいて母系的に伝達されるか、また腸内細菌が関与しているかを検討した。早期離乳（EW）した雌マウスは、通常離乳（NW）マウスよりも、自分の子への舐め・毛づくろい（LG）行動が少ないことが確認された。この母性行動の特徴は、全てのメスマウスが通常離乳されたにもかかわらず、2世代目でも認められた。その後の里誤操作実験では、LG の頻度は生物学的母親ではなく養育母によって影響を受けることが示された。最後に、EW または NW マウスの糞便由来の腸内細菌を無菌マウスに移植し、その後育児行動を評価したところ、EW 由来の腸内細菌を移植されたマウスでは LG 行動が有意に低下した。これらの結果は、母性行動のうち LG が世代を超えて伝達され、腸内細菌の垂直伝播がこのプロセスに関与していることを示している⁸⁾。

イヌ（*Canis familiaris*）は、人類が最初に家畜化した動物であり、現在では数百の犬種が存在している。家畜化の過程で、イヌは気質・行動・認知能力に基づく強い選択を受け、独自の認知能力を獲得した⁹⁾。これらの人間に似た能力は、人と犬との間の絆形成、すなわち異種間の絆にも関与していると考えられる。我々は、イヌがヒトとの絆を形成するためにオキシトシンを介したポジティブ・ループを形成するのに対し、オオカミはこのループを示さないことを明らかにし、家畜化の過程でイヌが生物学的な絆形成メカニズムを獲得したことを示した¹⁰⁾。また近年では、イヌの飼育が人間の健康に良い影響を与えるとという疫学的報告も増えている。私たちの研究でも、イヌを飼っている思春期の子どもは、社会性が高く、問題行動が少ない傾向が認められた¹¹⁾。さらに、腸内細菌叢が中枢神経系に影響を与えることをふまえて、子どもたちの口腔から採取した細菌叢を無菌マウスに移植したところ、イヌの飼い主由来の細菌叢を持つマウスでは社会性が向上することが確認された。このことから、イヌの飼育による向社会性の向上の一部は、腸内細菌叢の変化による可能性が示された。ヒトとイヌは、相互に影響を与えながら、互いに利益をもたらす関係を築いてきたと考えられる（未発表データ）。

これらの結果は、発達段階にある動物が周囲の環境、とりわけ他個体との相互作用を通じて多様な腸内細菌を獲得することが適応的意義を持ち、それによって適切な社会行動が形成される可能性を示唆している。

文献

- 1) Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Nov;10(11):735-42. doi:10.1038/nrmicro2876.
- 2) Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on

- brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct;13(10):701-12. doi:10.1038/nrn3346.
- 3) Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*. 2013 Jan;70(1):55-69. doi:10.1007/s00018-012-1028-z.
 - 4) Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014 May;38:1-12. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.015.
 - 5) Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
 - 6) Leung K, Thuret S. Gut Microbiota: A Modulator of Brain Plasticity and Cognitive Function in Ageing. *Healthcare (Basel)*. 2015 Sep 29;3(4):898-916. doi:10.3390/healthcare3040898.
 - 7) Kamimura I, Kaneko R, Morita H, Mogi K, Kikusui T. Microbial colonization history modulates anxiety-like and complex social behavior in mice. *Neurosci Res*. 2021 Jul;168:64-75. doi:10.1016/j.neures.2020.01.001. Epub 2020 Feb 1.
 - 8) Mogi K, Akiyama U, Futagawa N, Tamura K, Kamiya M, Mizuta M, Yamaoka M, Kamimura I, Kuze-Arata S, Kikusui T. Intergenerational transmission of maternal behavioral traits in mice: involvement of the gut microbiota. *Front Neurosci*. 2024 Jan 8;17:1302841. doi:10.3389/fnins.2023.1302841. eCollection 2023.
 - 9) Hare B, Plyusnina I, Ignacio N, Schepina O, Stepika A, Wrangham R, Trut L. Social cognitive evolution in captive foxes is a correlated by-product of experimental domestication. *Curr Biol*. 2005 Feb 8;15(3):226-30. doi:10.1016/j.cub.2005.01.040.
 - 10) Nagasawa M, Mitsui S, En S, Ohtani N, Ohta M, Sakuma Y, Onaka T, Mogi K, Kikusui T. Social evolution. Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science*. 2015 Apr 17;348(6232):333-6. doi:10.1126/science.1261022. Epub 2015 Apr 16.
 - 11) Endo K, Yamasaki S, Ando S, Kikusui T, Mogi K, Nagasawa M, Kamimura I, Ishihara J, Nakanishi M, Usami S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Dog and cat ownership predicts adolescents' mental well-being: a population-based longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 31;17(3):884. doi:10.3390/ijerph17030884.

Brain-Gut interactions and development of social behavior

Takefumi Kikusui

Laboratory of Human-Animal Interaction and Reciprocity, School of Veterinary
Medicine, Azabu University.

Human and Animal Symbiosis Science, Azabu University
Research and Advancement Support Division

Brief Curriculum Vitae

- 1970: Born in Kagoshima Pref. Japan.
- 1995: Graduated from Veterinary Medicine University of Tokyo. D.V.M.
- 1995-1997: Research associate at the Sankyo Neuroscience Research Institute.
- 1997-2007: Assistant professor at the Graduate School of Agricultural and Life Sciences (Veterinary Ethology Lab) at the University of Tokyo.
- 2007-2009: Associate professor at the Companion Animal Research Laboratory, Azabu University Veterinary Medicine.
- 2007-present: Professor.

Research Interests

Social neuroendocrinology, human-animal bonding, emotion, oxytocin signaling, animal behavior.

Key Scientific Achievements

- Dog tears of positive emotion: First demonstration that dogs secrete tears during positive reunions with their owners, mediated by oxytocin release.
- Oxytocin-enhanced gazing: Showed that administering intranasal oxytocin to dogs increases their eye gaze toward owners, boosting owner oxytocin levels—supporting interspecies bonding mechanisms.
- Owner oxytocin elevation: Observed that mutual gaze from dogs increases urinary oxytocin in humans, reinforcing attachment bonds.
- Social behavior and microbiome: In rodent models, revealed that how social stress and environmental factors alter the gut microbiome in animal models, revealing links between microbial composition and emotional behavior.

Abstract

The brain-gut axis, a reciprocal communication between two organs, is now widely recognized as one of the fundamental physiological functions in animals. Recent research has suggested that the composition of the gut microbiome does not only interact locally with intestinal cells and the enteric nervous system but also with the central nervous system (CNS). For example, in mice studies, changes in

gut microbiota influence brain chemistry and behavior, such as memory, learning, and anxiety related behavior¹⁾. The microbiome in the intestine has the potential to interact with the CNS directly via neural, endocrine, immune, and metabolic pathways²⁻⁵⁾. It has been shown that gut microbes activate the vagus nerve, which is one of the main information carriers from the gut to the brain and stimulate inflammatory cytokines in the brain⁶⁾. Neuroendocrinologically, the gut microbiota can modulate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis that controls the stress response and plays a role in cognition and mood disorders^{2, 4)}.

We found that GF mice spent less time in the center area of the arena and there were longer inter-individual distances compared with SPF mice. GF mice also had decreased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and increased Δ FosB mRNA in the prefrontal cortex compared to SPF mice. There were differences in the gut microbiome composition between GF and SPF mice; however, if cohabitating after weaning, then their microbiome composition became equivalent and group differences in behavior and BDNF and Δ FosB mRNA expression disappeared. These results demonstrate that the bacterial community can modulate neural systems that are involved in sociability and anxiety during the developmental period and suggest that sociability and anxiety can be shaped depending on the microbiome environment through interaction with conspecifics⁷⁾.

Moreover, we aimed to determine whether the matrilineal transmission of maternal behavior occurs in mice and whether the microbiota is involved. We first observed that early weaned (EW) female mice showed lower levels of maternal behavior, particularly licking/grooming (LG) of their own pups, than normally weaned (NW) female mice. This difference in maternal behavioral traits was also observed in the second generation, even though all mice were weaned normally. In the subsequent cross-fostering experiment, the levels of LG were influenced by the nurturing mother but not the biological mother. Finally, we transplanted the fecal microbiota from EW or NW mice into germ-free (GF) mice raising pups. The maternal behaviors that the pups exhibited toward their own offspring after growth were analyzed, and the levels of LG in GF mice colonized with microbiota from EW mice were lower than those in GF mice colonized with microbiota from NW mice. These results clearly indicate that, among maternal behavioral traits, LG is intergenerationally transmitted in mice and suggest that the vertical transmission of microbiota is involved in this process. This study demonstrates the universality of the intergenerational transmission of maternal behavioral traits and provides new insights into the role of microbiota⁸⁾.

The dog (*Canis familiaris*) was the first animal to be domesticated, with hundreds of different dog breeds recognized today. During the domestication process, dogs were subjected to a strong selection process according to their temperament, behavior, and cognitive abilities⁹⁾, and acquired their unique cognitive abilities during domestication.

These human-like unique abilities might also be related with interspecies' bonding, namely human-dog bonding. We revealed that dog showed oxytocin mediated positive-loop for forming bonds with humans, and wolves did not show this positive loop with humans, suggesting that dog have acquired biological bond mechanisms in the process of domestication¹⁰⁾. Nowadays, there are many epidemiologic reports on the benefits to humans of owning dogs that have lived with humans for so long. We also found that dog ownership improved the well-being of adolescents. These children were also more sociable and had fewer behavioral problems¹¹⁾. At the same time, we examined the gastrointestinal microbiome known to affect the central nervous system and found that the effects of dog ownership differed between dog-owner and non-dog-owner children. When the bacterial flora collected from the children was administered to sterile mice, the mice became more prosocial. Thus, it was found that some of the benefits of dog-ownership may be due to changes in the bacterial flora. It is feasible that dogs and humans have established a mutually beneficial relationship while influencing each other (unpublished data).

These results imply the adaptive significance of developing animals acquiring a various gut microbiota in their environment, especially in their interactions with other individuals, and accordingly developing appropriate social behaviors.

References

- 1) Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Nov;10(11):735-42. doi:10.1038/nrmicro2876.
- 2) Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi:10.1038/nrn3346.
- 3) Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Jan;70(1):55-69. doi:10.1007/s00018-012-1028-z.
- 4) Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun.* 2014 May;38:1-12. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.015.
- 5) Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
- 6) Leung K, Thuret S. Gut Microbiota: A Modulator of Brain Plasticity and Cognitive Function in Ageing. *Healthcare (Basel).* 2015 Sep 29;3(4):898-916. doi:10.3390/healthcare3040898.
- 7) Kamimura I, Kaneko R, Morita H, Mogi K, Kikusui T. Microbial colonization history modulates anxiety-like and complex social behavior in mice. *Neurosci Res.* 2021 Jul;168:64-75. doi:10.1016/j.neures.2020.01.001. Epub 2020 Feb 1.
- 8) Mogi K, Akiyama U, Futagawa N, Tamura K, Kamiya M, Mizuta M, Yamaoka M, Kamimura I, Kuze-Arata S, Kikusui T. Intergenerational transmission of maternal behavioral traits in mice: involvement of the gut microbiota. *Front Neurosci.* 2024 Jan

- 8;17:1302841. doi:10.3389/fnins.2023.1302841. eCollection 2023.
- 9) Hare B, Plyusnina I, Ignacio N, Schepina O, Stepika A, Wrangham R, Trut L. Social cognitive evolution in captive foxes is a correlated by-product of experimental domestication. *Curr Biol*. 2005 Feb 8;15(3):226–30. doi:10.1016/j.cub.2005.01.040.
- 10) Nagasawa M, Mitsui S, En S, Ohtani N, Ohta M, Sakuma Y, Onaka T, Mogi K, Kikusui T. Social evolution. Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science*. 2015 Apr 17;348(6232):333–6. doi:10.1126/science.1261022. Epub 2015 Apr 16.
- 11) Endo K, Yamasaki S, Ando S, Kikusui T, Mogi K, Nagasawa M, Kamimura I, Ishihara J, Nakanishi M, Usami S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A. Dog and cat ownership predicts adolescents' mental well-being: a population-based longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 31;17(3):884. doi:10.3390/ijerph17030884.

乳幼児期の腸内細菌叢および脳と認知機能の発達の関連

明和 政子

京都大学大学院教育学研究科

学歴・職歴

1999年	京都大学大学院教育学研究科博士後期課程修了 博士（教育学）
2002年	京都大学霊長類研究所研修員
2008年	京都大学大学院教育学研究科准教授
2014年～現在	京都大学大学院教育学研究科教授
2021年～現在	文部科学省 科学技術・学術審議会委員
2023年～現在	こども家庭庁こども家庭審議会臨時委員
2023年～現在	国立大学法人広島大学客員教授
2023年～現在	日本学術会議会員

主な研究テーマ

生物学や霊長類学、脳神経科学、心理学、情報工学、ロボティクスなどとの学際的アプローチにより、ヒト特有の脳とこころの働きが創発・発達するプロセス、およびその進化・生物学的基盤の解明を目指す「比較認知発達科学」を世界にさきがけて開拓した。現在は「腸内細菌叢—腸管—脳」軸に着目し、定型—非定型を問わず、ヒトの精神・認知機能が多様な軌跡をたどりながら創発・発達する動的プロセスの可視化およびその機序解明を目指している。

主な著書（直近3年間で公表されたヒトの腸 - 脳軸と表現型の発達の関連についての研究成果）

1. Matsunaga, M., Takeuchi, M., Watanabe, S., Takeda, A., Hagihara, K., & Myowa, M. (2025, in press) Association of short-chain fatty acid-producing gut microbiota and dietary habits with maternal depression in a subclinical population, *PNAS Nexus*.
2. Takeuchi, M., (他 7名), Myowa, M., & Hagihara, K. et al. (2025) The validity of a new resilience scale: the Japan Resilience Scale (J-RS) for mothers with a focus on cultural aspects. *BMC Public Health* 25, 1569.
3. Tanaka, Y., Diaz-Rojas, F., & Myowa, M. (2025) Multimodal measurement of music engagement in a natural setting for infants, young children and parents, *MethodsX* 14, 103105
4. Matsunaga, M., Takeuchi, M., Watanabe, S., Takeda, A.K., Kikusui, T., Mogi, K., Nagasawa, M., Hagihara, K., & Myowa, M. (2024) Intestinal microbiome and maternal mental health: preventing parental stress and enhancing resilience in mothers. *Communications Biology* 7, 235.
5. Ueda, E., (他 6名) & Myowa, M., (2024) Temperament in early childhood is associated with gut microbiota composition and diversity, *Developmental Psychobiology*, 66:e22542.
6. Diaz-Rojas, F., & Myowa, M. (2024) Estimation of Human Body 3D Pose for Parent-Infant Interaction Settings Using Azure Kinect and OpenPose, *MethodsX*, 13, 102861
7. Fujihara, H., (他 7名) & Myowa, M. (2023) Altered gut microbiota composition is associated

with difficulty in explicit emotion regulation in young children. *Microorganisms* 11:9, 2245.

受賞

2004年 中山科学財団 中山賞奨励賞

2005年 日本霊長類学会 高島賞

2012年 日本心理学会 国際賞奨励賞

2013年 日本学術振興会ワシントン研究連絡センター・米国国立科学財団
日米女性研究者代表

2014年 NPO 法人 ニューロクリアティブ研究会 創造性研究奨励賞

2018年 Winner of the 2018 Ursula Gielen Global Psychology Book Award, Keller. H. and Bard, K.A. (Eds.) *The Cultural Nature of Attachment: Contextualizing Relationship and Development*, Cambridge, MA: MIT Press, 2018

2024年 日本文藝家協会「ベスト・エッセイ 2024」入選「脳科学者が犬を飼ったら」

要旨

腸内細菌叢は、生後の環境要因に大きく影響を受けながら変化し、3～4歳頃にかけて安定化する。腸内細菌叢は、免疫系や自律神経系、とくに迷走神経系などの経路を介して脳機能や精神状態に影響を及ぼすことが知られている。つまり、乳幼児期は腸の発達における「感受性期」にあたり、この時期の食生活習慣はその後の脳機能の基盤を形成する可能性が高い。

実際、乳幼児期の腸内細菌叢の組成変化や組成が、気質や認知・言語発達リスクと密接に関連することが欧米圏を中心に報告されてきた。しかし、腸内細菌叢は民族によって異なり、とくに日本人がもつ菌叢の組成は欧米人のそれとはかなり異なっている。そこで、私たちの研究グループは、日本人乳幼児とその母親 2800 超ペアを対象とした腸内細菌叢データベース（睡眠や排便、アトピーなどの身体特性、認知発達や気質、育児ストレスなどの精神機能、食生活習慣との関連）を構築してきた。現時点で、①母子の菌叢の α 多様性には強い関連がみられる、②子どもの自律神経系、とくに睡眠時の迷走神経活動は、幼児の菌叢および認知・精神機能の両方と関連する、③母親の育児ストレスの高さは、幼児の認知発達リスク・迷走神経活動の低さ・腸内細菌叢の組成と関連する、ことなどが明らかになっている。

精神疾患や発達障害を含むヒトの精神・認知機能の多様性が創発していく機序の解明は、個体のみを対象とし、かつ、実験室という制約された時空間で行われる研究手法では限界がある。私たちは、日常生活下でのヒト母子の心身状態を可視化し、それぞれの食生活習慣を活かした個別化された支援法の開発を進めている。科学的エビデンスに基づく生後早期からの介入、支援法の開発は、将来の心身の不全を未然に予防、緩和しうる有効な医療アプローチ創出へとつながる。現在、食生活習慣の改善や腸内細菌叢の操作（e.g., プロバイオティクスやプレバイオティクス）などの介入によりリスク改善が実際に認められるかなど、それらの因果性を長期にわたり検証する基礎研究を継続している。

The relationship between gut microbiota and brain and cognitive development in early childhood

Masako Myowa

Graduate School of Education, Kyoto University

Brief Curriculum Vitae

1994-1999	Graduate School of Education, Kyoto University (Ph.D., Kyoto University, 1999)
1999-2002	Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science
2002-2003	Postdoctoral Research Fellow, Primate Research Institute, Kyoto University
2003-2008	Senior Lecturer, School of Human Cultures, The University of Shiga Prefecture
2008-2014	Associate Professor, Graduate School of Education, Kyoto University
2014-present	Professor, Graduate School of Education, Kyoto University
2015-present	Member of the Science Council of Japan (SCJ)
2020-present	Member of the Council for Science, Technology and Academic Affairs, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)
2021-present	Member of the Council for Children's and Family Agency
2022-present	Visiting Professor, Hiroshima University
2024-present	Member of the Council for the Ministry of Economy, Trade and Industry (METI)

Research Interests

My research explores the uniquely human brain and mind, as well as their evolutionary and biological foundations. I pioneered the field of comparative cognitive developmental science by integrating perspectives from biology, primatology, neuroscience, psychology, informatics, and robotics. This interdisciplinary approach has significantly advanced our understanding of the mechanisms and biological bases underlying human brain and cognitive development. Currently, our research focuses on the gut microbiota-gut-brain axis. We aim to visualize the dynamic developmental processes through which human brain and cognitive functions follow diverse trajectories, and to elucidate the mechanisms driving both typical and atypical patterns of development.

References (Publications in the past three years on the development of the human gut-brain axis and the diversity of phenotypic expressions)

1. Matsunaga, M., Takeuchi, M., Watanabe, S., Takeda, A., Hagihara, K., & Myowa, M. (2025, in press) Association of short-chain fatty acid-producing gut microbiota and dietary habits with maternal depression in a subclinical population, *PNAS Nexus*.

2. Takeuchi, M., (other 7 authors) , Myowa, M., & Hagihara, K. et al. (2025) The validity of a new resilience scale: the Japan Resilience Scale (J-RS) for mothers with a focus on cultural aspects. *BMC Public Health* 25, 1569.
3. Tanaka, Y., Diaz-Rojas, F., & Myowa, M. (2025) Multimodal measurement of music engagement in a natural setting for infants, young children and parents, *MethodsX* 14, 103105.
4. Matsunaga, M., Takeuchi, M., Watanabe, S., Takeda, A.K., Kikusui, T., Mogi, K., Nagasawa, M., Hagihara, K., & Myowa, M. (2024) Intestinal microbiome and maternal mental health: preventing parental stress and enhancing resilience in mothers. *Communications Biology* 7, 235.
5. Ueda, E., (other 6 authors) & Myowa, M. (2024) Temperament in early childhood is associated with gut microbiota composition and diversity, *Developmental Psychobiology* 66, e22542.
6. Diaz-Rojas, F., & Myowa, M. (2024) Estimation of human body 3D pose for parent-infant interaction settings using azure Kinect and OpenPose, *MethodsX* 13, 102861.
7. Fujihara, H., (other 7 authors) & Myowa, M. (2023) Altered gut microbiota composition is associated with difficulty in explicit emotion regulation in young children. *Microorganisms* 11:9, 2245.

Honors and Awards

- 2004 Incentive Award of the Nakayama Science Foundation, Nakayama Shoten Co., Ltd.
- 2005 Takashima Award, The Primate Society of Japan
- 2012 International Prize for Young Psychologist,
The Japanese Psychological Association
- 2013 Selected member of US-Japan Connections Symposium for Women Leaders in Science, Technology and Engineering and Mathematics, “Crossing Boundaries with Informatics” from Basic Science to Social Infrastructure, The National Science Foundation (NSF) and the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)
- 2014 Neuro Creative Award, The Neuro Creative Lab (NPO)
- 2018 Winner of the 2018 Ursula Gielen Global Psychology Book Award, The Cultural Nature of Attachment: Contextualizing Relationships and Development, Keller. H. and Bard, K.A. (Eds.) The Cultural Nature of Attachment: Contextualizing Relationship and Development, Cambridge, MA: MIT Press, 2018
- 2023 Served as the chief supervisor for the children’s variety show “IRORIRO” on Yomiuri TV. The show won the Excellence Award in the Special Commendation Category (Youth Programming) at the 2023 Japan Commercial Broadcasters Association Awards. <https://www.ytv.co.jp/iroriro/about/>.
- 2024 “Best Essay 2024” by the Japan Writers’ Association for the essay
“If a neuroscientist kept a dog” (published in “Tosho,” March 2023 issue)

Abstract

The gut microbiota undergoes substantial changes in response to environmental factors and typically stabilizes around the age of three to four. It is well established that the gut microbiota influences brain function and mental states through multiple pathways, including the immune system and the autonomic nervous system—particularly via the vagus nerve. Accordingly, dietary habits during early life, often referred to as a “sensitive period,” may play a critical role in shaping brain development.

Recent studies, especially in Western populations, have reported close associations between the composition and developmental trajectory of the infant gut microbiota and individual differences in temperament, as well as risks related to cognitive and language development. However, the composition of the gut microbiota varies significantly across ethnic groups. Notably, the gut microbiota of the Japanese population differs markedly from that of Western populations. In response, our research group established a large-scale gut microbiota database comprising data from over 2,800 Japanese mother–infant pairs. This database includes detailed information on physiological traits (e.g., sleep, bowel movements, and atopic symptoms), psychological characteristics (e.g., cognitive development, temperament, and parenting stress), and dietary patterns.

To date, we have identified several notable findings: 1) a strong correlation between maternal and child gut microbiota alpha diversity; 2) an association between children’s autonomic nervous system activity—particularly vagal tone during sleep—and gut microbiota composition, as well as cognitive and psychological functioning; 3) links between maternal autonomic function and mental health and the child’s autonomic regulation and risk of delayed cognitive development; and 4) elevated maternal parenting stress correlates with reduced vagal activity, increased risk of cognitive delays, and distinct gut microbiota profiles in children.

Studying individuals in isolation under experimental conditions is insufficient for understanding the mechanisms underlying diversity in human mental and cognitive functioning, including psychiatric and developmental disorders. Our current research aims to visualize the real-life physiological and psychological states of mothers and children, as well as to develop personalized support strategies that incorporate dietary habits. By establishing scientifically grounded early-life interventions, we aim to contribute to effective medical approaches for preventing or mitigating future mental and physical health dysfunctions. To this end, we are conducting long-term foundational research examining the causal effects of interventions, such as dietary improvements and gut microbiota modulation (e.g., through probiotics and prebiotics), on reducing developmental risk.

ヒトの健康と疾患における関連因子としての腸内フローラのレジリエンス

Philip Rosenstiel

シュレースヴィヒ＝ホルシュタイン大学病院 ドイツ

所在地

キール、ドイツ

略歴

1973年、ドイツ・デュッセルドルフ生まれ。ドイツ学術交流会（Studienstiftung des Deutschen Volkes）の奨学金を受けて、1994年から2001年まで、キール大学および米国ボストンのタフツ大学にて医学を学ぶ。2003年、キール大学にて神経解剖学の博士論文を「最優等 (summa cum laude)」で修了。2001年から2006年まで、キール大学病院にて内科の臨床研修を受ける。2001年から2005年まで、キール大学臨床分子生物学研究所にてポストドク研究員、後に研究グループリーダーを務める。2005年から2007年まで、ベルリンのマックス・プランク分子遺伝学研究所にてフェローシップを受ける。2007年、キール大学にて分子医学の教授（W2）に就任。2012年より臨床分子生物学研究所の所長、2016年よりキール大学にて臨床分子生物学の教授および主任教授（W3）を務める。

主な研究分野

Rosenstiel 研究グループは、宿主とマイクロバイオームの相互作用の分子メカニズムと、それが慢性炎症性疾患に与える影響に焦点を当てている。この学際的な研究は、微生物因子および宿主因子が健康と疾患をどのように形成するかを理解するために、遺伝学、免疫学、エピジェネティクス、システム生物学を統合している。特に腸内フローラ（腸内細菌叢）のレジリエンスとその安定性・破綻が炎症性腸疾患（IBD）などの免疫関連疾患の感受性にどう影響するかに関心を持っている。研究では、腸内細菌叢の宿主遺伝的制御因子や、抗生物質や食事の変化などの環境ストレス下での健康またはディスバイオシスに関連する微生物の特徴を調査している。微生物代謝物や環境シグナルが宿主のエピゲノムや転写ネットワークに与える影響を研究し、免疫寛容、炎症、代謝調節に関する知見を得ている。臨床試験を含む応用研究にも重点を置いている。

受賞歴・栄誉

- ・シュレースヴィヒ＝ホルシュタイン卓越教授（2017年）
- ・クラリベイト・アナリティクス「Highly Cited Researcher（クロスフィールド）」選出（2023年）
- ・EU H2020 SYSCID、PerPrevCID、BMBF ネットワーク iTREAT など、ドイツおよび欧州の主要研究コンソーシアムの代表
- ・国際ヒトエピゲノムコンソーシアム運営委員会メンバー（2017年～）
- ・キール大学医学部 研究担当学部長（2022年～）

要旨

腸内細菌叢は、個人ごとに異なり、生涯を通じて環境要因や宿主因子の影響を受けて変化する、複雑かつ適応的な生態系である。微生物群集の生理的变化は、日内での変化から加齢による変化まで、幅広い時間軸にわたって起こる。食事の変化、抗生物質、感染症などの外的ストレスに常にさらされながらも、微生物群集は構成的・機能的な平衡を保っており、これはレジリエンス機構によって支えられている。このレジリエンスは、宿主と微生物のバランスを維持し、炎症性腸疾患（IBD）や代謝障害などのディスバイオシス関連疾患から守るために不可欠である。一方で、レジリエンスを持つがディスバイオシス状態にある腸内細菌叢は、疾患の発症や進行の原因となる可能性がある。

マイクロバイオータのレジリエンスは、微生物の多様性、キーストーン種、微生物間の協力や競争など、複数の因子に依存している。クオラムセンシング、栄養要求性、機能的冗長性、宿主による選択といったメカニズムが、群集の攪乱からの回復を可能にする。宿主とマイクロバイオータの相互作用（特に免疫系によって制御されるもの）は、抗生物質治療、栄養不良、妊娠などの生活史イベントに関連する特定の攪乱に対して、腸内環境が一時的または持続的に適応する上で極めて重要な役割を果たす。

本講演では、腸内細菌叢のレジリエンスに関する最新の概念とメカニズム、評価ツール（例：代謝モデリング）、および IBD や加齢に焦点を当てたヒトの健康への影響について紹介する。また、疾患予防および長期的な健康維持を目的とした、食事の調整やマイクロバイオータを標的とした治療を含む、微生物レジリエンスを促進するための戦略についても取り上げる。

Resilience of the Intestinal Microbiota as a Key Factor for Human Health and Disease

Philip Rosenstiel

University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

City, Country

Kiel, Germany

Brief curriculum vitae

Born in Düsseldorf, Germany (1973). Studied Medicine at Kiel University and Tufts University, Boston, USA (1994–2001), supported by a scholarship from the Studienstiftung des Deutschen Volkes. Completed doctoral thesis in neuroanatomy at Kiel University with summa cum laude honors in 2003. Postgraduate clinical training in Internal Medicine at the University Hospital Kiel (2001–2006). Postdoctoral fellow and later group leader at the Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel University (2001–2005), with a fellowship at the Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin (2005–2007). Appointed Professor of Molecular Medicine (W2) at Kiel University in 2007. Since 2012, Director of the Institute of Clinical Molecular Biology and, since 2016, Professor and Chair of Clinical Molecular Biology (W3), Kiel University.

Major Fields of Study

The Rosenstiel group focuses on molecular mechanisms of host-microbiome interactions and their role in chronic inflammatory diseases. The interdisciplinary work integrates genetics, immunology, epigenetics, and systems biology to understand how microbial and host factors shape health and disease. A key area of interest is the resilience of the gut microbiota and how its stability or disruption influences susceptibility to immune-mediated conditions such as inflammatory bowel disease (IBD). His research investigates both host genetic regulators of the microbiota and microbial signatures associated with health or dysbiosis under environmental stressors like antibiotics or dietary changes. The group studies how microbial metabolites and environmental signals impact the host epigenome and transcriptional networks, influencing immune tolerance, inflammation, and metabolic regulation with a strong emphasis on translational applications including clinical trials.

Prizes and Honors

- Schleswig-Holstein Excellence Chair (2017)
- Highly Cited Researcher (Cross Field), Clarivate Analytics (2023)
- Speaker of major German and European research consortia, including the EU H2020 SYSCID, PerPrevCID and BMBF Network iTREAT
- Member of the International Human Epigenome Consortium Steering Board (since 2017)
- Dean for Research, Medical Faculty, University Hospital Schleswig-Holstein (since 2022)

Abstract

The intestinal microbiota is a complex and adaptive ecosystem that varies between individuals and changes throughout life, influenced by both environmental cues and host factors. Physiological changes in microbial communities occur across temporal scales from diurnal oscillations to ageing-associated trajectories. Despite constant exposure to external challenges, such as dietary shifts, antibiotics, and infections, microbial communities are characterized by compositional and functional equilibria, governed by resilience mechanisms. This resilience is essential for sustaining a balanced host-microbe interface and protecting against dysbiosis-related conditions, including inflammatory bowel disease (IBD) and metabolic disorders. Conversely, a resilient, but dysbiotic microbiota may contribute to disease manifestation and progression.

Microbiota resilience depends on multiple factors, including microbial diversity, keystone species, and inter-microbial interactions such as cooperation and competition. Mechanisms like quorum sensing, auxotrophies, functional redundancy and host selection enable communities to recover from disruption. Host-microbiota interactions, particularly those governed by the immune system, play a pivotal role in transient or stable adaptation to specific perturbations related to life-history events, such as antibiotic treatment, malnutrition or pregnancy.

In this talk, I will discuss current concepts and mechanisms of microbiota resilience, tools for assessment, e.g. metabolic modelling, and its implications for human health, with a focus on IBD and ageing. I will also highlight strategies aimed at promoting microbial resilience including dietary modulation, and targeted microbiome therapies for disease prevention and long-term health maintenance.

Paneth 細胞 α デイフェンシンによる腸内細菌叢の制御

中村 公則

北海道大学大学院先端生命科学研究院

略歴

a) 出生年・地：1968年、北海道

b) 最終学歴：北海道医療大学大学院歯学研究科、歯学博士

c) 主な職歴：

2004年-2009年 札幌医科大学 医学部 分子医学研究部門 助教

2009年-2013年 北海道大学大学院先端生命科学研究院 助教

2013年-2025年 北海道大学大学院先端生命科学研究院 准教授

2025年-現在 北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授

d) 主な研究テーマ：腸管自然免疫と腸内微生物の共生制御、疾患発症機序について研究

要約

我々は、皮膚、口腔、消化管などにおいて膨大な数の細菌と共生している。とくに腸には 40 兆もの共生菌が形成する腸内細菌叢が存在し、腸内環境を保つことで生体恒常性維持に関与している。近年、腸内細菌叢の組成異常 (dysbiosis) と肥満症などの生活習慣病、精神疾患など様々な疾病との関係が報告され、予防医療における腸内細菌叢制御の重要性が高まってきている。腸内細菌叢の組成に影響を及ぼす因子として食事などの生活習慣や加齢をはじめとする様々な因子が知られてきており、その予防的介入としてプロバイオティクスなどの共生する細菌側を対象とした研究が進んでいるが、宿主側からの共生制御のメカニズムは未だ多くが不明である。

小腸上皮細胞の一系統である Paneth 細胞は、細菌刺激などに応答して抗菌ペプチド・ α デイフェンシンを分泌し、病原体を直接的に死滅させることで、腸管自然免疫の主要な役割を担っている。私たちはこれまでに、 α デイフェンシンは、病原菌および日和見的に病原性を持つ一部の常在菌に対し強い殺菌活性を示す一方、常在菌であるビフィズス菌や乳酸菌などには殺菌活性を示さず、宿主に有益な選択的殺菌活性により腸内細菌叢を制御する重要な因子であることを明らかにした¹⁾。また、クローン病モデルマウスの発症早期から、Paneth 細胞の小胞体ストレスによる構造異常を伴う α デイフェンシンの分泌が dysbiosis を誘導し、病態進行に関与することを示した²⁾。さらに、ヒト横断研究において加齢および睡眠時間低下における α デイフェンシン分泌量低下を介した腸内細菌叢破綻の関与を明らかにするとともに^{3,4)}、移植片対宿主病およびうつ病モデルにおいて、 α デイフェンシン分泌異常を起点とする dysbiosis に伴う菌代謝物の異常を介した疾患発症という軸をはじめて実証し、 α デイフェンシン正常化による新たな疾患予防・治療戦略を示した^{5,6)}。以上より、抗菌ペプチド・ α デイフェンシンは腸内細菌叢の形成に大きく関

与し、その破綻が疾患リスクを形成する要因となる可能性が考えられる。本発表では、 α ディフェンシンによる腸内細菌叢と宿主との共生機構の解明と、それを標的とした食成分による、疾患の予防に直結する新規先制医療シーズ創出への取り組みについて紹介する。

参考文献

1. Masuda, K. et al. Bactericidal Activity of Mouse α -Defensin Cryptdin-4 Predominantly Affects Noncommensal Bacteria. *J Innate Immun* 3, 315-26 (2011).
2. Shimizu, Y. et al. Paneth cell α -defensin misfolding correlates with dysbiosis and ileitis in Crohn's disease model mice. *Life Sci Alliance* 3, e201900592 (2020).
3. Shimizu, Y. et al. Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study. *Geroscience* 1-13 (2021).
4. Shimizu, Y. et al. Shorter sleep time relates to lower human defensin 5 secretion and compositional disturbance of the intestinal microbiota accompanied by decreased short-chain fatty acid production. *Gut Microbes* 15, (2023).
5. Hayase, E. et al. R-Spondin1 expands Paneth cells and prevents dysbiosis induced by graft-versus-host disease R-Spondin1 restores gut microbial ecosystem. *J Exp Medicine* 214, 3507-3518 (2017).
6. Suzuki, K. et al. Decrease of α -defensin impairs intestinal metabolite homeostasis via dysbiosis in mouse chronic social defeat stress model. *Sci Rep* 11, 9915 (2021).

Regulation of Gut Microbiota by Paneth Cell α -Defensin

Kiminori Nakamura

Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University

Brief Curriculum Vitae

a) Date and Place of Birth: 1968, Hokkaido, Japan

b) Final Academic Degree: Ph.D. in Dentistry, Graduate School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

c) Work Experience:

2004-2009: Assistant Professor, Department of Molecular Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

2009-2013: Assistant Professor, Graduate School of Advanced Life Science, Hokkaido University

2013-2025: Associate Professor, Graduate School of Advanced Life Science, Hokkaido University

2025-Present: Professor, Graduate School of Advanced Life Science, Hokkaido University

d) Main Research Topics: Studies on the regulation of symbiosis between intestinal innate immunity and gut microbiota, and the mechanisms of disease onset.

Abstract

Humans coexist with a vast number of bacteria on body surfaces such as the skin, oral cavity, and gastrointestinal tract. In particular, the intestine harbors approximately 40 trillion commensal bacteria that form the gut microbiota, contributing to the maintenance of host homeostasis. In recent years, dysbiosis—an imbalance in the composition of the gut microbiota—has been implicated in various diseases, including lifestyle-related conditions such as obesity and mental disorders. As a result, the regulation of the gut microbiota has become increasingly important in preventive medicine.

Factors known to influence the composition of the gut microbiota include dietary habits, aging, and other lifestyle-related elements. Although research on bacterial interventions, such as probiotics, has advanced, host-derived mechanisms that regulate symbiosis remain largely unclear.

Paneth cells, a lineage of small intestinal epithelial cells, play a key role in intestinal innate immunity by secreting the antimicrobial peptide α -defensin in response to bacterial stimuli, thereby directly killing pathogenic microorganisms. We have previously demonstrated that α -defensins exhibit strong bactericidal activity against pathogenic and opportunistic bacteria, but not against beneficial commensals such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* [1]. This selective bactericidal activity suggests that α -defensins are important host factors that shape gut microbiota. Furthermore, in a mouse model of Crohn's disease, we showed that secretion of abnormal

α -defensins due to endoplasmic reticulum stress in Paneth cells occurs at an early stage of disease onset, inducing dysbiosis and contributing to disease progression [2]. In human cross-sectional studies, we also revealed that aging and reduced sleep duration are associated with decreased α -defensin secretion and the consequent disruption of the gut microbiota [3, 4]. Additionally, in models of graft-versus-host disease and depression, we were the first to demonstrate that impaired α -defensin secretion induces dysbiosis, which in turn leads to disease onset via altered microbial metabolites, and that normalization of α -defensin levels can restore gut microbiota and provide a novel strategy for disease prevention and treatment [5, 6].

These findings suggest that α -defensins play a critical role in the formation and maintenance of the gut microbiota, and that their disruption may increase disease risk. In this presentation, we will discuss our efforts to elucidate the symbiotic mechanisms between the gut microbiota and the host mediated by α -defensins and to develop novel preventive strategies based on dietary components targeting this mechanism.

References

1. Masuda, K. *et al.* Bactericidal Activity of Mouse α -Defensin Cryptdin-4 Predominantly Affects Noncommensal Bacteria. *J Innate Immun* 3, 315-26 (2011).
2. Shimizu, Y. *et al.* Paneth cell α -defensin misfolding correlates with dysbiosis and ileitis in Crohn's disease model mice. *Life Sci Alliance* 3, e201900592 (2020).
3. Shimizu, Y. *et al.* Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study. *Geroscience* 1-13 (2021).
4. Shimizu, Y. *et al.* Shorter sleep time relates to lower human defensin 5 secretion and compositional disturbance of the intestinal microbiota accompanied by decreased short-chain fatty acid production. *Gut Microbes* 15, (2023).
5. Hayase, E. *et al.* R-Spondin1 expands Paneth cells and prevents dysbiosis induced by graft-versus-host disease R-Spondin1 restores gut microbial ecosystem. *J Exp Medicine* 214, 3507-3518 (2017).
6. Suzuki, K. *et al.* Decrease of α -defensin impairs intestinal metabolite homeostasis via dysbiosis in mouse chronic social defeat stress model. *Sci Rep* 11, 9915 (2021).

腸内細菌と脳腸相関

筋野智久
慶應義塾大学医学部

略歴

出生年・地

1980年埼玉県

学歴

2005年慶應義塾大学医学部卒業

2011年慶應義塾大学医学部博士課程卒業

職歴

2005 – 2007年 北里研究所病院、日赤医療センター研修医

2007 – 2011年 慶應義塾大学 内科

2012年 埼玉医科大学 総合診療科

2013年 北里研究所病院炎症性腸疾患センター

2014 – 2016年 米国ロックフェラー大学 勤務

2016年 – 慶應義塾大学

研究テーマ

消化器疾患における腸内細菌、免疫細胞の役割

受賞

2024年 坂口記念ライジングスター賞

2017年 Young Investigator Award, Society of Mucosal Immunology

2017年 三四会若手研究奨励賞

要約

近年、腸内細菌は多くの疾患の原因であるとされている。特に炎症性腸疾患、大腸腫瘍といった腸の病気と腸内細菌の関係性については多く関連性の報告がなされている一方で、腸管外の病気であるパーキンソン病、アルツハイマー病、多発性脊髄炎、うつ病などといった神経疾患にも関連性が示唆されている。しかし詳細なメカニズムは未だ明らかではない。そこで腸と脳内を結ぶ経路として迷走神経に注目をして腸―脳相関研究を行っている。迷走神経は腸の局所情報を感知して脳に伝える求心性迷走神経、そして脳からのシグナルを腸管に伝える遠心性迷走神経が存在する。

①腸から脳へのシグナル伝達により腸管の制御がいかに行われているかについて研究を行

なった。マウスの迷走神経本幹を外科的に遮断したところ、大腸における免疫細胞を解析すると炎症を抑制する細胞集団である制御性 T 細胞 (pTreg) が著しく減少し、さらに腸炎モデルマウスでは迷走神経切断により病態が増悪することを確認した。次に、我々は生体内における神経系と腸管 pTreg の関係を精査するために、腸管と脳を結ぶ神経回路を探索しました。すると、末梢臓器から脳への迷走神経入力系を構成する肝臓内迷走神経、節状神経節、延髄孤束核が活性化し左迷走神経遠心路に投射することにより腸管 pTreg の分化・維持に必要な抗原提示細胞を維持する機構を発見した^{1,2}。

- ②次に多発性硬化症モデル (EAE) を用いて腸内細菌と中枢神経の関連性について検討した。多発性硬化症モデルでは脊髄に炎症を起こすことが知られているが、消化管についての検討や腸内細菌との関連性については限られていた。EAE モデルにおいて腸管に存在する炎症誘導性の T 細胞 (encephalitogenic Th17細胞) は小腸から誘導されていることを明らかにした。さらになぜ小腸において誘導されるかについて検討した結果、トリプトファンが腸内細菌によりキヌレニン、キヌレニン酸に代謝されることで消化管内に Th17細胞誘導性の抗原提示細胞を腸管に集めることで効率的に encephalitogenic Th17細胞が誘導されることを見出した^{3,4}。
- これらの研究から脳疾患と腸内細菌の関連性について、①腸脳相関をつなぐ神経回路に介入することで脳疾患を予防できる可能性、②腸内細菌をターゲットにした脳疾患治療の可能性があり、その点についても論じたい。

文献

- 1 Teratani, T. *et al.* The liver-brain-gut neural arc maintains the T(reg) cell niche in the gut. *Nature* **585**, 591-596 (2020). <https://doi.org:10.1038/s41586-020-2425-3>
- 2 Sujino, T. *et al.* Tissue adaptation of regulatory and intraepithelial CD4(+) T cells controls gut inflammation. *Science* **352**, 1581-1586 (2016). <https://doi.org:10.1126/science.aaf3892>
- 3 Miyamoto, K., Sujino, T. & Kanai, T. The tryptophan metabolic pathway of the microbiome and host cells in health and disease. *Int Immunol* **36**, 601-616 (2024). <https://doi.org:10.1093/intimm/dxae035>
- 4 Miyamoto, K. *et al.* The gut microbiota-induced kynurenic acid recruits GPR35-positive macrophages to promote experimental encephalitis. *Cell Rep* **42**, 113005 (2023). <https://doi.org:10.1016/j.celrep.2023.113005>

Gut brain axis and microbiota

Tomohisa Sujino, M.D., Ph.D.
Keio University School of Medicine

Biography

1980 Saitama

Japan Education

2005 Keio University School of Medicine, M.D.
2012 Department of Internal Medicine, Keio University, Ph.D
2013 Department of General Medicine, Saitama Medical University
2014 Inflammatory Bowel Disease Center, Kitasato Institute Hospital
2014-2016 Rockefeller University, USA
2016 - Keio University

Research Theme

Role of intestinal bacteria and immune cells in gastrointestinal diseases

Awards

2024 Sakaguchi Memorial Rising Star Award
2017 Young Investigator Award, Society of Mucosal Immunology
2017 Sanshikai Young Investigator Award

Abstract

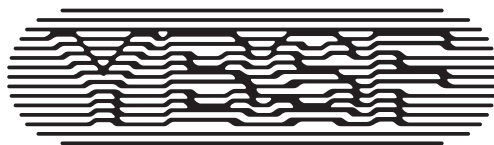
In recent years, intestinal bacteria have been implicated in a variety of diseases. While many studies have focused on their roles in gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease and colorectal cancer, emerging evidence also suggests links to neurological disorders, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, poliomyelitis, and depression that originate outside the intestinal tract. However, the underlying mechanisms connecting the gut and brain remain poorly understood. To address this, we investigated the gut-brain connection with a focus on the vagus nerve, a key bidirectional communication pathway. The vagus nerve comprises an afferent branch, which senses signals from the gut and relays them to the brain, and an efferent branch, which transmits brain-derived signals to the intestinal tract.

Our research revealed that signal transmission from the gut to the brain regulates the intestinal immune environment. In mice, surgical blockade of the main trunk

of the vagus nerve significantly reduced regulatory T cells (pTregs) which suppress intestinal inflammation in the colon, and worsened symptoms in a mouse model of intestinal inflammation. Further analysis of the gut-brain neural circuits demonstrated that the intrahepatic vagus nerve, nodal ganglion, and medullary solitary tract nucleus components of the vagal sensory pathway activate the left vagus efferent nerve. This activation sustains the presence of antigen-presenting cells needed for the induction and maintenance of intestinal pTregs. Thus, we identified a neural circuit that links vagal signaling to immune homeostasis in the gut^{1,2}.

We then extended our investigation to examine the interaction between intestinal bacteria and the central nervous system using the experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of multiple sclerosis. Although EAE primarily causes spinal cord inflammation, its connection to gut microbiota remains underexplored. We found that encephalitogenic Th17 cells involved in central nervous system inflammation are induced in the small intestine. This induction was traced to bacterial metabolism of tryptophan into kynurenine and kynurenic acid, which promote the accumulation of Th17 cell-inducible antigen-presenting cells in the gut^{3,4}.

These findings collectively highlight a mechanistic link between intestinal bacteria and brain disease, suggesting that brain disorders may be preventable or modifiable by targeting the gut-brain neural circuitry or manipulating the gut microbiota.



Yakult Bio-Science Foundation