

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.