

心理的ストレスが腸内細菌を攪乱する機序をはじめて解明

～うつ病の脳腸相関を介した予防・治療法開発に期待～

ポイント

- ・腸の自然免疫 α ディフェンシンによる腸内細菌の制御が脳に影響することを解明。
- ・精神的ストレスによる脳腸相関のメカニズムを解明。
- ・うつ病など神経系障害の腸をターゲットとする予防や治療の進展に期待。

概要

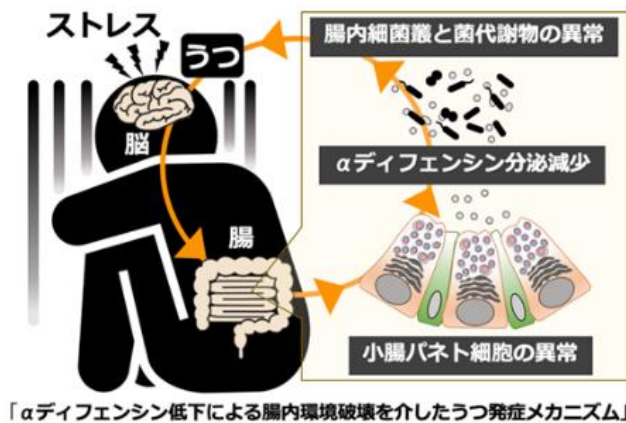
北海道大学大学院先端生命科学研究院の中村公則准教授、綾部時芳教授らの研究グループは、小腸のパネト細胞^{*1}が分泌する自然免疫^{*2}の作用因子である α ディフェンシン^{*3}が心理的ストレスによって減少することを明らかにしました。さらに、うつ状態を起こすようなストレス下では、 α ディフェンシンの減少によって腸内細菌叢^{*4}と腸内代謝物が異常となり、腸内環境の恒常性が攪乱することをはじめて明らかにしました。

研究グループの北海道大学大学院生命科学院博士後期課程鈴木康介氏らによるうつ病^{*5}モデルである、慢性社会的敗北ストレスモデルマウスを用いた本研究は、自然免疫と腸内細菌が形成する腸内環境に焦点を当て、うつ病の全く新しいメカニズムを明らかにした画期的成果です。

これまで心理的ストレスが腸内細菌叢の異常に関与することは知られていましたが、そのメカニズムは不明でした。また、心理的ストレスと α ディフェンシンの関係も不明でした。この研究は、心理的ストレスが α ディフェンシン分泌量を減少させ、腸内細菌叢と代謝物の組成が異常になることを明らかにしました。さらに、このストレス負荷による腸内環境の攪乱を、 α ディフェンシンの投与によって予防・改善できることを示しました。

この結果は、心理的ストレス下において脳腸相関^{*6}の恒常性を維持することの重要性を明らかにしたものであり、今後、うつ病の予防や治療法開発に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は、2021年5月10日（月）公開のScientific Reportsに掲載されました。



【背景】

うつ病はコロナ禍で世界的に患者数が一層増えていることが懸念されており、その発症に心理的ストレスが強く関与し、脳のはたらきのバランスが崩れることで抑うつ気分や睡眠障害などを引き起こす、心とからだの症状を伴う疾患です。これまでに、腸内細菌叢と腸内代謝物の異常がうつ病を発症させる心理的ストレスで生じることは報告されていました。しかしながら、なぜ心理的ストレスによって腸内細菌叢の破綻が起こるのかは不明でした。

一方、パネト細胞が分泌する α ディフェンシン(α -defensin)は、腸内細菌叢とその代謝物を調節することで腸管の恒常性の維持に貢献しています。中村准教授らの研究グループはこれまでに、 α ディフェンシンが腸内に常在している共生菌を殺さない、選択的な殺菌活性によって、腸内細菌叢の組成を適切にコントロールしていることを明らかにしていました。

これらのことから、研究グループは相沢智康教授と共同で、うつ病における脳腸相関に着目し、心理的ストレスによって小腸のパネト細胞からの α ディフェンシン分泌量が減少することで、腸内細菌叢とその代謝物の恒常性が破綻するのではないかという仮説を立てました。

【研究手法】

この仮説を証明するために、うつ病モデルである慢性社会的敗北ストレスモデルマウスを用いて、まず心理的ストレスが α ディフェンシン分泌量に与える影響を便中の α ディフェンシン量を中村准教授が樹立した酵素抗体法で解析して、その分泌量の著しい低下を明らかにしました。

次に、腸内細菌叢の組成と腸内代謝物を詳しく解析することによって、それらの異常を明らかにしました。

最後に、この心理的ストレスモデルマウスに α ディフェンシン経口投与を行って、低下していた腸内の α ディフェンシンを増加させると腸内細菌叢と代謝物の異常が回復することを詳細な検討により明らかにしました。

【研究成果】

本研究は、心理的ストレスが腸内 α ディフェンシン低下による腸内細菌と代謝物の破綻を起こすメカニズムをはじめて解明したものです。うつ病に関連する腸内細菌叢や腸内代謝物の恒常性破綻と α ディフェンシンの関連性を明らかにするため、心理的ストレスに起因するうつ病モデルである慢性社会的敗北ストレスモデルマウスを用いた α ディフェンシン投与試験を行いました。そして、心理ストレスによる α ディフェンシンの低下が腸内細菌叢の破綻を介して腸内代謝物の恒常性を攪乱することを明らかにしました。

これまで、うつ病でなぜ腸内細菌叢と代謝物に異常が起こるのかはよくわかっていませんでした。本研究によって、ストレスで起こる α ディフェンシンという腸内自然免疫の機能低下がひきがねとなって腸内細菌叢が異常になり、さらには腸内代謝物の恒常性が崩れるという一連の脳腸相関が世界ではじめて明らかになりました。

【今後への期待】

本研究は、うつ病の発症メカニズムに新たな洞察を与えます。心理ストレスによって、早期の段階で小腸のパネト細胞からの α ディフェンシン分泌量が低下することが示されました。

このことから、行動の変容を含めた全身的な影響については今後の検討を要しますが、うつ病における腸の自然免疫(α ディフェンシン)と腸内細菌叢の関係性をさらに追求していくことによって、

将来的に、うつ病に対する脳腸相関という視点からの予防法や新規治療法の開発が期待されます。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構（JST）Center of Innovation Program 北海道大学『食と健康の達人』拠点 JPMJCE1301（中村公則，相沢智康，綾部時芳），及び日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 基盤研究 B（18H02788 綾部時芳，20H04098 中村公則），基盤研究 C（17K11661：中村公則）による支援を受けて行われました。

論文情報

論文名	Decrease of α -defensin impairs intestinal metabolite homeostasis via dysbiosis in mouse chronic social defeat stress model（慢性社会的敗北ストレスモデルにおける α ディフェンシンの減少は腸内細菌叢の破綻を介して腸内代謝物の恒常性を攪乱する）
著者名	Kosuke Suzuki ¹ , Kiminori Nakamura ^{1,2} , Yu Shimizu ² , Yuki Yokoi ² , Shuya Ohira ¹ , Mizu Hagiwara ¹ , Yi Wang ² , Yuchi Song ² , Tomoyasu Aizawa ^{2,3} , Tokiyoshi Ayabe ^{1,2} （ ¹ 北海道大学大学院生命科学院， ² 北海道大学大学院先端生命科学研究院， ³ 北海道大学大学院先端生命科学研究院附属次世代物質生命科学研究センターソフトマター国際連携ユニット）
雑誌名	Scientific Reports
公表日	2021年5月10日（月）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 准教授 中村公則（なかむらきみのり）

T E L 011-706-9050 F A X 011-706-9053 メール kiminori@sci.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 綾部時芳（あやべときよし）

T E L 011-706-9049 F A X 011-706-9053 メール ayabe@sci.hokudai.ac.jp

U R L <http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infsig/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 パネト細胞 … パネート細胞（Paneth 細胞）とも言われ、細菌やコリン作動性神経さらに食成分の刺激などに応答し、すばやく α ディフェンシンに富む顆粒を小腸内腔に分泌して自然免疫、及び腸内細菌との共生を担当しています。さらに、隣接する幹細胞とともに小腸上皮を構成する全ての細胞の再生と分化も担当します。
- *2 自然免疫 … 免疫系は自然免疫と獲得免疫の二つから成り、自然免疫は外界と接する粘膜上皮などで最初にはたらき、微生物等を検出した後に殺微生物作用を持つ抗菌ペプチドなどの作用因子のはたらきですばやく感染を防御します。また、樹状細胞やマクロファージは微生物等の情報をリンパ球に与えて獲得免疫の発動を促します。
- *3 α ディフェンシン … 自然免疫ではたらく主要な作用因子である抗菌ペプチドで、正常ではペプチド分子内に3個のジスルフィド結合を有する酸化型 α ディフェンシンです。消化管においてはパネト細胞の顆粒だけに存在しており、分泌された α ディフェンシンは腸内細菌叢の組成を制御して腸内環境の恒常性を保ちます。 α ディフェンシンに質の異常や量の低下が生じると腸内細菌叢を破綻させて様々な病気に関与することが知られています。
- *4 腸内細菌叢 … 腸内には莫大な数と種類の細菌が常在しており、その集団を腸内細菌叢と言います。個々の細菌の組成や腸内細菌叢としての多様性が変化することが健康や、肥満症、糖尿病などの生活習慣病や免疫アレルギー疾患、自閉症などの神経疾患、大腸がんなど様々な疾患と関係することが報告されています。
- *5 うつ病 … 対人関係などの心理的ストレスをきっかけとして、神経細胞の変化を伴って脳のはたらきのバランスが崩れることで、抑うつ気分を特徴として、意欲の低下や睡眠障害、倦怠感など様々な心とからだの不調を来すことから、診断が難しい病気であることが知られています。
- *6 脳腸相関 … 脳と腸は自律神経系や副腎皮質刺激ホルモン放出因子をはじめとする各種ホルモンなどを介して密接に関連しており、この脳と腸の双方向性の関係性のことを脳腸相関と言います。最近、脳の機能に腸内細菌叢が関与していることが注目されています。