脳神経疾患と関連するのか？

要 旨

腸内細菌と脳神経疾患は一見すると関係ないように見えるが、近年、免疫性神経疾患を中心としてその関連性が明らかになってきている。多発性硬化症の発症機序にTh17細胞の関与が注目されているが、Th17細胞の腸管での誘導のためには腸内細菌叢構成細菌の1つであるセグメント細菌が必要である。Guillain-Barré症候群（Guillain-Barré syndrome：GBS）の中で軸索障害型であるacute motor axonal neuropathy（AMAN）の発症機序はカンピロバクター腸炎の原因菌である*Campylobacter jejuni*菌体表面のリポオリゴ糖と神経構成成分のガングリオシドの分子相同性が関与している。Parkinson病（Parkinson's disease：PD）患者においては小腸内細菌異常増殖が症状のオフ時間を延長し、経口抗生物質による治療で症状の改善が認められている。

〔日内会誌 104：75～80, 2015〕

Key words 多発性硬化症, Guillain-Barré症候群, Parkinson病, Th17細胞, カンピロバクター

永井 将弘

はじめに

腸管にはAuerbach神経叢（筋層間神経叢）、Meissner神経叢（粘膜下神経叢）が存在し、神経によって腸管の運動や粘膜の腺分泌が調節されている。しかし、腸管が逆に脳神経系に影響を与えていることはあまり知られていない。腸管は生体内で最大の免疫臓器であり、病原微生物の侵入に対しては速やかに免疫応答し、これを排除する一方、食物抗原や共生する腸内細菌に対しては免疫寛容の状態を維持している。腸管免疫システムの形成には腸内細菌の存在が重要であることが、特定の腸内細菌のみが存在するノトバイオームマウスを用いた研究などによ

り近年明らかになってきた。ヒトの腸管内には500～1,000種類、100兆個以上の共生細菌が常在しており、腸内細菌叢（腸内フローラ）を形成している。腸内細菌はビタミンを産生し、また食物繊維などを短鎖脂肪酸などに発酵分解し、宿主にエネルギー源を供給している。腸内細菌叢の構成は、食生活などの生活習慣に大きく依存しており、各個人においては比較的安定している一方、異なる生活習慣を持つヒトの間では、腸内細菌叢の構成が著しく異なっている。腸内細菌叢はヒトの健康に多大な影響を与えており、炎症性腸疾患、がん、動脈硬化、肥満、糖尿病など多くの疾患と密接に結びついている。本稿では多発性硬化症を中心として、腸

愛媛大学附属病院臨床薬理センター

Gut Microbiota and Internal Diseases：Update Information. Topics：V. Gut Microbiota：Topics in Various Medical Fields；3. Does the intestinal flora relate to nervous system disorders？

Masahiro Nagai：Clinical Therapeutic Trial Center, Ehime University Hospital, Japan.

内細菌と脳神経疾患の関連について紹介する。

1. 多発性硬化症と腸内細菌

多発性硬化症は脱髄病変が脳、脊髄に多発し（空間的多発性）、再発と寛解を繰り返す（時間的多発性）ことを特徴とする中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患である。症状は脱髄病変部位によって異なり、視力障害、眼球運動障害、構音障害、小脳失調、筋力低下、歩行障害、感覚障害、膀胱直腸障害などがみられる。病変部位にリンパ球やマクロファージなど炎症細胞の浸潤がみられ、中枢神経系ミエリン構成蛋白に対する自己免疫機序を介した機序により、乏突起膠細胞が傷害される。その結果、脱髄が引き起こされるが、加えて軸索障害も伴う。多発性硬化症は欧米の白人に多く、北ヨーロッパでの有病率は人口10万人あたり50～100人位で、高緯度地方ほど有病率が高いことが知られている。本邦では比較的稀な疾患で、有病率は10万人あたり1～5人程度とされていたが、近年、10万人あたり8～9人程度と患者数が増加している。発病には人種の違いによる遺伝的要因に加え、有病率の高い地域への移住で罹患率が高くなることが知られており、環境要因の関与も推定されている。多発性硬化症の動物実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis：EAE）による知見から、myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) などのミエリン構成蛋白に対するTh1細胞を主とする細胞性免疫応答が多発性硬化症の免疫機序の主体と考えられてきたが、近年、Th17細胞の関与が注目されている。Th17細胞はIL (interleukin)-17産生・分泌能を有するCD4陽性T細胞のサブタイプの1つで黄色ブドウ球菌、病原性大腸菌などの病原性細菌や真菌に対する感染防御に重要な役割をもつ一方、炎症性腸疾患、関節リウマチなどの種々の自己免

疫疾患への関与が示唆されている。Th17細胞はTh0細胞からTGF- β (transforming growth factor- β) およびIL-6の刺激により分化・誘導され、IL-23刺激によりIL-17産生が誘導される。EAEにおいても、発症に重要なサイトカインはIL-12ではなくIL-23であることが明らかにされ、EAE発症機序にTh17細胞が関与していることが示されている¹⁾。

Th17細胞は腸内常在細菌叢と密接な関係にあることが最近の研究で明らかになっている。Th17細胞は特定の病原微生物がない（通常の腸内細菌叢は有している）specific pathogen-free (SPF) マウスにおいては小腸粘膜固有層に多く存在するが、腸内細菌が存在しない無菌マウスの小腸にはTh17細胞はほとんど存在していない。このことから、Th17細胞誘導への腸内細菌の関与が考えられ、その細菌を特定するため、様々な腸内細菌種のノトバイオートマウス（ある特定の菌だけが存在するマウス）が作製された。その結果、グラム陽性の嫌気性細菌で通常腸管の上皮細胞層に生息するセグメント細菌のみを無菌マウスに単独定着させた場合に小腸Th17細胞の強い誘導が認められた。このことから、腸内細菌のうちセグメント細菌がTh17細胞の誘導に必要な細菌であることが明らかになった²⁾。

制御性T細胞 (regulatory T cell：Treg) はCD4陽性T細胞のサブセットの1つであり、転写因子Foxp3を発現している。消化管粘膜固有層に多く存在し、食事成分や腸内細菌に対する過剰な免疫応答の制御に関与している。SPFマウスと比べて、無菌マウスの大腸では腸管Th17細胞と同様にTregが著明に減少しておりTregの誘導にも腸内細菌が関与している。SPFマウスに腸管非吸収性抗生物質であるバンコマイシンを投与するとTregは減少し、またSPFマウスの便をクロロホルム処理し無菌マウスに投与すると、大腸のTregが誘導されたことより、バンコマイシン感受性でクロロホルム耐性の腸内細菌がTreg

図1 腸内細菌叢が自然発症型EAE（実験的自己免疫性脳脊髄炎）の発症に必要である。

(A) 無菌マウスでは自然発症型EAEの発症率はSPFマウスと比べて明らかに低い
が、(B) SPFマウスの腸内細菌を無菌マウスに定着させるとEAE発症率は増加し
た。（文献5より改変）

の誘導に関与していることが示唆された。腸内細菌でこのような特徴をもつのは芽胞形成菌であるクロストリジウム属細菌であり、マウスの消化管から単離したクロストリジウム属細菌を無菌マウスに経口投与すると大腸Tregが強く誘導された³⁾。

本邦における多発性硬化症患者の増加の要因の1つとして、生活習慣の欧米化による腸内常在細菌叢の変化とそれに伴う腸管免疫系の変化の可能性が提唱されている。YokoteらはEAEマウスに難吸収性抗生物質であるカナマイシン、コリスチン、バンコマイシンを投与し腸内常在細菌叢を変えることにより、腸間膜リンパ節や腸管粘膜のTh17細胞の活性が抑制され、EAE症状が軽減することを報告した⁴⁾。

再発寛解型多発性硬化症の動物実験モデルである自然発症型EAEマウスを用いた研究の結果、腸管に正常な片利共生微生物叢をもつspecific pathogen-free (SPF) マウスではEAEを発症したが、無菌状態のマウスではほとんどEAEを発症しなかった。また、無菌マウスにSPFマウスの腸内細菌を定着させるとEAEを発症した(図1)。この結果から標的となるミエリン自己抗原と腸内常在細菌叢の両者の存在が自己免疫

性脱髄を引き起こすために必要であることが示された⁵⁾。

2. Guillain-Barré症候群（Guillain-Barré syndrome : GBS）と腸管感染症

腸管感染症、特にカンピロバクター腸炎とGuillain-Barré症候群に関する研究により、病原微生物と自己免疫性神経疾患の関連性について多くの知見が得られている。

GBSは急性の運動麻痺を来す末梢神経障害であり、先行感染によって惹起された自己免疫性機序により発症する。末梢神経髄鞘を標的とする脱髄性多発神経炎と考えられてきたが、近年、軸索障害型のacute motor axonal neuropathy (AMAN) も認識されており、本邦ではAMANがGBSのほぼ半数を占めている。GBS患者の多くは、神経症状発現の数週間前に胃腸炎や上気道炎などの先行感染を認め、病原体として*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Hemophilus influenza*などが知られている。自己免疫機序として病原微生物と宿主構成成分との共通抗原により免疫反応が誘導、活性化され組織が傷害される分子相同性仮説が提唱され

図2 *C. jejuni*のリポオリゴ糖 (LOS) の違いが抗ガングリオシド抗体の種類, 神経症状を規定している。

ている。ガングリオシドはシアル酸が結合しているスフィンゴ糖脂質で神経系に豊富に存在しており、GBS患者の血清から各種抗ガングリオシド抗体が検出されている。ガングリオシドの1つであるGM1は末梢神経のRanvier絞輪に発現しており、カンピロバクター腸炎後のGBS患者血清中にはIgG抗GM1抗体が高頻度に検出される。グラム陰性桿菌である*C. jejuni*はカンピロバクター腸炎の原因菌であり、GBSの先行感染症の中で最も頻度が高く、特にAMAN発症と強く関連している。*C. jejuni*の菌体表面にはリポオリゴ糖 (lipo-oligosaccharide: LOS) が発現しており、GM1の末端糖鎖と共通構造を有している。GM1様LOSを発現している*C. jejuni*に感染によりIgG抗GM1抗体が体内で産生され、血液神経関門が脆弱な脊髄前根のRanvier絞輪部に発現しているGM1に交差反応することによりAMANが発症する。また、GBSと*C. jejuni*の研究は「病原微生物の遺伝子多型がヒト自己免疫疾患の臨床像を規定する」との新しい概念を生んだ。ガングリオシド様LOSの生合成には、シアル酸転移酵素 (Cst-II)、N-アセチルガラクトサミン転移酵素 (CgtA)、ガラクトース転移酵素 (CgtB) が必要であり、これらの酵素をコードする各遺伝子 *cst-II*, *cgtA*, *cgtB* の多型により異なるガン

グリオシド様LOSが作られる。この*C. jejuni*のLOSの多様性がGBSの亜型であるFisher症候群（外眼筋麻痺、運動失調、深部腱反射消失を主徴とする）と抗GQ1b抗体などGBS患者における神経徴候の違いや抗ガングリオシド抗体の種類に影響を与えている（図2）⁶⁾。

3. Parkinson病 (Parkinson's disease: PD) と腸内細菌

Parkinson病は中脳黒質のドパミン神経細胞が変性・脱落することにより動作緩慢、筋強剛、静止時振戦、姿勢反射障害などの症状を呈する神経変性疾患である。ドパミン前駆物質であるL-ドパの使用が薬物療法の中心となっているが、長期間の治療に伴い、症状の日内変動（ウェアリング・オフ現象）やL-ドパ誘発性不随意運動（ジスキネジア）などの運動合併症がみられるようになる。経口投与されたL-ドパは空腸上部で大型中性アミノ酸トランスポーターを介して吸収されるが、胃内pH、胃内容排出時間、食物に含まれるタンパク質などにより影響を受けるため吸収は不安定で、L-ドパ血中濃度の個体内差、個体間差が大きい。臨床ではL-ドパの吸収改善を目的として消化管運動改善薬やレモン

水などが用いられているが、最近、PDと腸内細菌の関係が報告されている。small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) は便秘、下痢、腹部膨満感などの消化器症状を呈する小腸内細菌異常増殖であり、小腸吸引液1 ml中、細菌が 10^5 を超えて存在している状態である。報告ではPD患者では健常者群に比べSIBO保有率が有意に高く、また、SIBO (+) PD患者はSIBO (-) PD患者に比べ、症状のオフ時間が長く、L-ドパの吸収遅延 (delayed-on) の割合が多かった⁷⁾。SIBOに対する難吸収性のリファマイシン系経口抗菌薬であるリファキシミンを用いた除菌療法により、L-ドパ血中薬物動態に影響を及ぼすことなく、運動合併症の改善を認めたが、6カ月後におけるSIBO再発率は43%であった。今まで、腸管での薬物吸収過程において腸内細菌の役割はほとんど考慮されていなかった。今後、腸内細菌叢の個体間差が薬物の血中濃度および効果の個体間差に影響を及ぼしているかを明らかにする必要がある。

4. 脳内伝達物質と腸内細菌

実験動物を用いた研究で腸内細菌が脳内伝達物質に影響を及ぼしている可能性が報告されている。無菌マウスと無菌マウスにspecific pathogen-freeマウスの糞便懸濁液を投与した通常菌叢マウスの脳内代謝物をメタボロミクスにて網羅的に解析、比較した結果、無菌マウスの方が通常菌叢マウスよりドパミン、N-アセチルアス

パラギン酸、統合失調症と関連するセリン、解糖系中間代謝産物や補酵素NADHやNADP⁺とエネルギー代謝に関連する成分など23成分の脳内濃度が高かった。逆に、無菌マウスの方が通常菌叢マウスより濃度が低かった成分は神経伝達物質の前駆物質である芳香族アミノ酸 (トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン)、てんかんの関連性が示唆されているピペコリン酸など15成分であった。この結果は、腸内細菌叢が宿主の精神・神経活動にも影響を及ぼしている可能性を示唆している⁸⁾。

おわりに

多発性硬化症に関しては、発症を促進または抑制する腸内細菌の同定を試みる研究が進行しており、結果如何によっては、特定の腸内細菌を標的とすることにより、多発性硬化症の発症予防や新規治療法につながる可能性がある。免疫性神経疾患は多発性硬化症、Guillain-Barré症候群以外にも重症筋無力症、多発性筋炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、自己免疫性脳炎など数多くある。しかし、これらの疾患と腸内細菌の関連についてはほとんど研究はなされておらず、今後の研究の進展が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：永井 将弘；講演料 (大塚製薬)

文献

- 1) Cua DJ, et al : Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 421 : 744–748, 2003.
- 2) Lee YK, Mazmanian SK : Microbial learning lessons : SFB educate the immune system. *Immunity* 40 : 457–459, 2014.
- 3) Atarashi K, et al : Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 331 : 337–341, 2011.
- 4) Yokote H, et al : NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol* 173 : 1714–1723, 2008.
- 5) Berer K, et al : Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 479 : 538–541, 2011.
- 6) Koga M, et al : Comprehensive analysis of bacterial risk factors for the development of Guillain-Barré syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Infect Dis* 193 : 547–555, 2006.
- 7) Fasano A, et al : The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28 : 1241–1249, 2013.
- 8) Matsumoto M, et al : Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota : a pilot study. *Front Syst Neurosci* 7 : 1–19, 2013.