

論 文 要 旨

論文題目「脳腸相関を通じた腸内常在細菌の宿主の行動変容への影響」

学位申請者 西野 良

キーワード：脳腸相関 無菌 ノトバイオティックマウス
行動 レジリエンス

〔背景〕近年の研究の進歩によって、脳と腸との間で相互的に情報伝達が行われていることが示されて来た。また同時に、腸内細菌と宿主の腸管の間でも相互的に情報伝達が行われている可能性を示す研究結果が次々に報告されて来ている。これらの結果を受けて、microbiota-gut-brain axisの存在に注目される現状となっている。以前より宿主の精神状態によって腸内細菌叢が変化することは知られていたが、果して腸内細菌が宿主の精神状態や行動に影響を及ぼすのかは不明であった。外来の細菌の混入による宿主の状態の変化は報告があるものの、特に生下時から存在する常在細菌が宿主の高次機能の発達に及ぼす影響については未知の領域であった。

〔目的〕腸内常在細菌が定着しているということが、宿主の脳に変化を与え行動変容を及ぼす影響について調べることを目的とした。

〔方法〕定められた細菌以外の汚染の無いアイソレーター内で、目的の細菌のみを生下時から定着したマウスを飼育し、アイソレーター内で行動試験を行い、全ての実験が汚染無く完了したことを寒天平板法を用いて確認を行った。行動試験には、オープンフィールド(OF)試験及びガラス玉覆い隠し(MB)試験を用い、運動量と不安関連行動について評価を行った。また、定められた細菌以外の汚染の無い状態で屠殺されたマウスの脳検体について、モノアミンレベルの測定を行った。

〔結果〕最初に、24時間アイソレーター外に出した無菌(GF)マウスの行動と腸内細菌の状態について確認を行った。24時間アイソレーター外に出した無菌マウスの便中には細菌が検出され、行動も変化しており、もはや「無菌」マウスとは言えない可能性が高かった。次に、GFマウス及び特定病原菌不在の通常の腸内細菌叢を持つEX-GFマウス、成人期の優勢菌種の一つBlautia coccoidesのみを持つBcマウス、乳児期の優勢菌種の一つBifidobacterium infantisのみを持つBiマウスの行動解析を行った。結果はGFマウスと比較して、EX-GFマウスは運動量と不安関連行動ともに減少し、Bcマウスは不安関連行動のみ、Biマウスは運動量のみ、減少していた。そして脳内モノアミン解析を行うと、GFマウスに比べEX-GFマウスでは、いくつかの領域でモノアミン代謝率が上昇していた。

〔考察〕予定外の細菌の混入の影響を除いても、腸内細菌叢の違いによって宿主の行動が変容することが示された。菌種特有の作用がある可能性も示された。腸内細菌の宿主の行動に与える影響については、投与後の急性の反応と、発達過程における影響を分けて考える必要があり、宿主の遺伝的背景や環境を均一にした上で実験を行い、菌種特性も考慮に入れる必要があることが示された。以前の報告との齟齬は上記の問題が関与している可能性があった。

〔結論〕腸内細菌は宿主の脳代謝に影響することを通じて、宿主の行動を変容させていることが示唆された。