

## 腸内環境と行動・脳神経系疾病との関連性解明に新たな突破口 腸内常在菌が脳代謝系に影響を与えていることを明らかに 協同乳業、理化学研究所、HMT社、東海大学医学部の共同研究

協同乳業株式会社の松本光晴主任研究員らは、(独)農業・食品産業技術総合研究機構 生物系特定産業技術研究支援センター「イノベーション創出基礎的研究推進事業」の平成21年度課題「健康寿命伸長のための腸内ポリアミン濃度コントロール食品の開発」(研究代表者:松本光晴)(研究期間:平成21~23年度)の研究において、**腸内常在菌が脳の代謝系に大きな影響を与えていることを代謝産物レベルで明らかにしました。**本研究結果は、「Frontiers in Systems Neuroscience」で4月23日に公開されました。

### 【研究概要】

- ◆研究背景 腸と脳は、共通の情報伝達物質と受容体を介し双方向的なネットワーク「腸脳相関」を形成しており、腸管側因子として腸内常在菌\*1が注目され始めている
- ◆研究目的 腸内常在菌が脳に与える影響を明らかにする
- ◆研究方法 同腹仔のマウスを無菌マウスと通常菌叢マウス\*2にグループ分けし、7週齢で両グループの脳皮質をCE-TOFMS\*3によりメタボロミクス解析\*4を行った

### <研究サマリー>

#### ①無菌マウスの脳皮質中から検出された代謝産物のうち、23成分が通常菌叢マウスより高濃度

- ドーパミン:行動と関連深い神経伝達物質
  - セリン:統合失調症との関連性が示されている
  - N-アセチルアスパラギン酸:多発硬化症やアルツハイマーと関連の可能性
- 無菌マウス>通常菌叢マウス

#### ②腸内常在菌は宿主の思考や行動にも影響している可能性が示唆

無菌マウスでは、脳皮質中のエネルギー代謝に関連する成分が通常菌叢マウスより高く、脳のエネルギー消費にも腸内常在菌が影響していることが明らかに。

#### ③無菌マウスの脳皮質中から検出された代謝産物のうち、15成分が通常菌叢マウスより低濃度

- 芳香族アミノ酸:神経伝達物質の前駆物質
  - ピペコリン酸:てんかんと関連性が示唆されている
  - N-アセチルノイラミン酸:乳児の脳発達に関与していると考えられている
- 無菌マウス<通常菌叢マウス

### <結論>

腸内常在菌が脳の代謝系に大きな影響を与えている

### 【用語解説】

- ※1 腸内常在菌:ヒトの大腸内には1,000種類以上の腸内細菌が存在し、一人あたり160種類程度、100兆個が棲息。
- ※2 通常菌叢マウス:マウスを無菌環境で生育させ、4週目に通常環境で飼育しているマウスの糞便懸濁液を経口投与し、通常菌叢を定着させたマウス。無菌マウスと比較することで腸内常在菌の影響を直接的に調べることができる。
- ※3 CE-TOFMS:キャピラリー電気泳動(Capillary Electrophoresis; CE)と飛行時間型質量分析計(Time-of-Flight Mass Spectrometer; TOFMS)を組み合わせた分析装置で、高分離能と高感度を併せ持つ質量分析計。広範囲の成分分析が可能。
- ※4 メタボロミクス解析:細胞や生体内に存在するアミノ酸や糖、脂質などの代謝物質を網羅的に測定し、生命現象を総合的に理解しようとする研究分野。

本件に関するお問合せ先

# 参考資料

## 【研究の目的】

腸内常在菌は人の健康に多大な影響を与えており、特に免疫系疾患や大腸ガンとの関与が知られています。また、近年、肥満や寿命など大腸内環境と直接的に接していない全身系への影響も報告されています。脳も例外ではなく、腸と脳は、神経系やホルモン、サイトカインなどの共通の情報伝達物質と受容体を介し、双方向的なネットワーク「腸脳相関」を形成しています。さらに最近の研究で、腸脳相関の腸管側刺激因子と腸内常在菌が強く関わっていることが明らかとなり、神経発達障害や脳の発達と行動にも腸内細菌叢が影響することが報告されています。しかしながら、神経伝達物質以外の脳内代謝系への影響を調べた研究は少なく、未だ解明されていません。そこで本研究では、脳内代謝物の網羅的解析により、腸内常在菌が脳に与える影響を調べました。

## 【方法】

同じ両親から生まれた雄マウスを無菌マウスと通常菌叢マウスの2グループに分けて飼育し、7週齢で安楽死後、直ちに大脳皮質を得ました。広範囲の成分を分離・分析することが可能なCE-TOFMSを用い、脳内代謝物のメタボロミクスにて網羅的に解析しました。

## 【結果】

大脳皮質から196の代謝産物が検出されました。無菌マウスの方が通常菌叢マウスより濃度が高かった成分は23成分検出され、この中には、行動と関連深い神経伝達物質ドーパミン、統合失調症との関連性が示されているアミノ酸のセリン、多発硬化症やアルツハイマーとの関連性が知られているN-アセチルアスパラギン酸が含まれていました(図1)。さらに、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も含まれており、大脳のエネルギー消費にも腸内常在菌が影響していました。すなわち、腸内常在菌が宿主の思考や行動にも影響している可能性が示唆されました。

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15成分検出され、この中には、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)や、てんかんと関連性が示唆されているピペコリン酸などが含まれていました。

本研究結果は、腸内常在菌が大脳の代謝系に大きな影響を与えていることを示しており、脳の健康、疾病、発達および衰弱、さらにヒトを含めたほ乳類の学習、記憶および行動の研究において重要な基礎的知見となります。

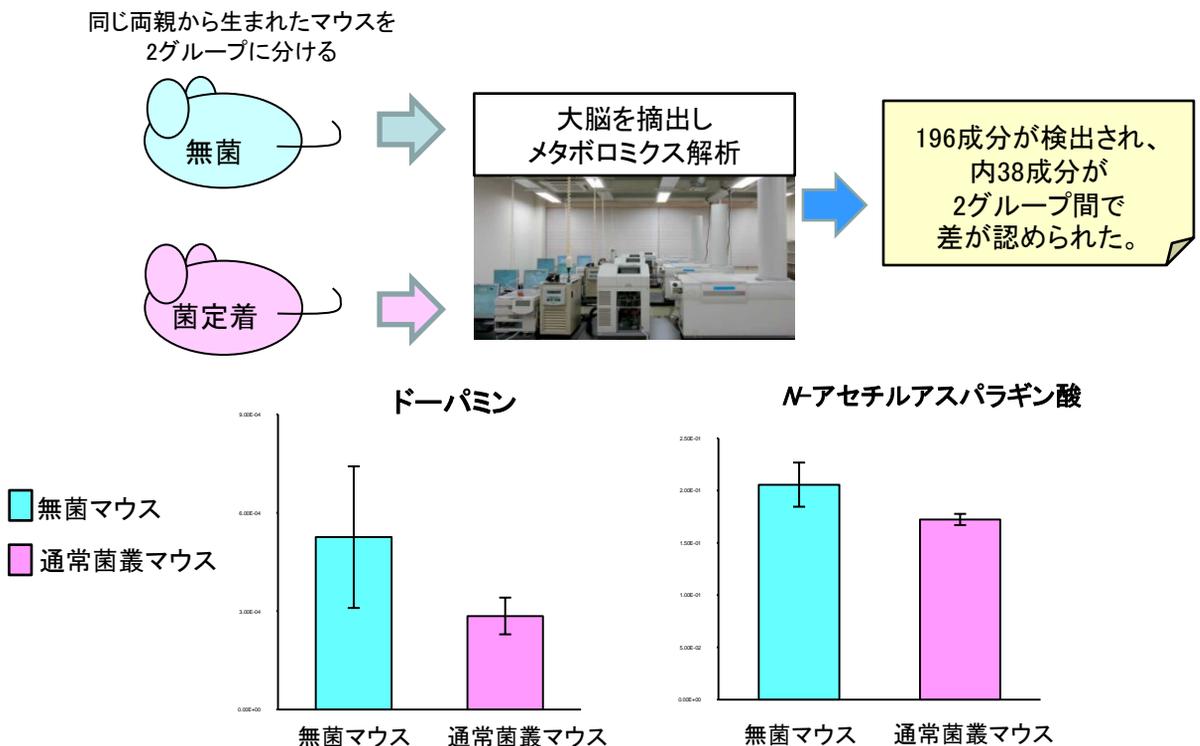


図1.通常菌叢マウスと無菌マウスの比較

## 論文

### Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study

Mitsuharu Matsumoto, Ryoko Kibe, Takushi Ooga, Yuji Aiba, Emiko Sawaki, Yasuhiro Koga and Yoshimi Benno

### 腸内常在菌の影響を受ける大脳中の低分子代謝産物(パイロットスタディー)

#### 著者(所属)

松本光晴\* (協同乳業(株)研究所技術開発室、(独)理化学研究所イノベーション推進センター 辨野特別研究室)

木邊量子 (独)理化学研究所イノベーション推進センター 辨野特別研究室)

大賀拓史(ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社 バイオマーカー・分子診断事業部)

相場勇志(東海大学医学部基礎医学系感染症研究室)

澤木笑美子(協同乳業(株)研究所技術開発室)

古賀泰裕(東海大学医学部基礎医学系感染症研究室)

辨野義己((独)理化学研究所イノベーション推進センター 辨野特別研究室)

#### \*責任著者

本件に関するお問合せ先

本研究代表者: 松本 光晴 (協同乳業株式会社 研究所 技術開発グループ TEL: 042-597-5911, Fax: 042-597-5910)