

## 「善玉菌でうつ病を治す」

2016年4月15日、中国科学報(金鋒博士の発表をもとに書かれた取材記者の記事です。)



■中国科学報記者 胡珉琦

(上:金鋒博士)

米コロンビア大学神経学者のマイケル・ガーシオン教授は 20 世紀末に、腸管、腸神経系および腸内微生物が人体の第二の脳、すなわち腸脳を形成していると指摘した。昨今、ますます多くの科学的証拠によって、腸内細菌叢が脳腸軸を通して人びとの情緒と行為に影響を与えていることが明らかになってきた。

近年、うつ病の発病率は各国で上昇し続け、世界の十大医療負担の第 4 位になっており、WHO の 2001 年のレポートでは、2020 年までにうつ病が第 2 位になると予測されている。最近の研究によって、腸内細菌叢のバランスをとることが、ストレスと関わる精神疾患、特にうつ病の治療に潜在的な効果があると分かってきた。

### 善玉菌が情緒を左右する

うつ病は一種の感情障害であり、典型的な症状としては感情の落ち込み、興味や楽しい気持ちの欠乏、やる気の減退がある。また、いわれのない罪悪感、自殺願望、注意力不足、不眠、食欲障害等の症状も出る。うつ病の発病メカニズムは非常に複雑で、一般的には社会、環境、個体の三つの要素が相互に作用して引き起こされると考えられている。現在、ますます多くの研究によって、腸内微生物が重要な働きをする可能性が暗示されている。うつ病患者の情緒や認知行動、および生理生化学的異常、すなわち脳の 5-HT の減少、コルチゾールの増加、慢性的な炎症、細菌群の変化のすべてに対して、善玉菌は影響を及ぼすことができる。

中国科学院の心理健康重点实验室行動生物学研究チームは、十数年にわたって腸内微生物と健康の関係に注目してきた。彼らはラットを慢性的に拘束ストレスモデルにより、慢性的な拘束ストレスがラットの腸内細菌叢を変化させ、不安とうつ行動を増やし、記憶を損ない、同時にラットにうつ病に似た生理生化学的異常行動が発現することを発見した。

ところが、研究者がこれらのラットに乳酸菌 NS8 を補うと、腸内細菌叢を調節できただけでなく、不安、うつ、記憶、生理生化学指標までも調整でき、抗うつ薬シタロプラムを常用するよりも総合的な効果において優れていた。この結果は、善玉菌の補充がストレスに関わる精神疾患、特にうつ病の治療に潜在的効果があることを示している。

実際に、善玉菌が情緒に作用することに関する研究は少なくない。アイルランドコーク大学とカナダマックマスター大学の研究チームは、動物実験によって、善玉菌が不安を緩和することを発見した。

彼らは一般的な善玉菌を食物中に添加してラットに 6 週間与え続けた。行動テストの結果、善玉菌を添加していない同じ食物を与えたラットと比べて、善玉菌を添加した食物を与えたラットは感情的ストレスや不安の現われ方が少なかった。例えば、齧歯動物に適していない開けた環境において、彼らはより長い時間に

わたって探索ができ、水に入れられた時も、プレッシャーを示すホルモンの上昇幅が小さかった。

研究者はまた、これらのラットの脳内  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体遺伝子の活動状況が変化し、総合効果として不安が緩和することを発見した。GABA は重要な神経伝達物質であり、抗不安薬の多くは GABA に作用する。

### 腸内細菌叢はどのように大脳に影響するのか

20 世紀の人びとは、腸内細菌叢が大脳に関係しているとは想像もしなかった。しかし、腸内細菌叢のコントロール機能が深く理解されるにつれ、科学者たちは、腸内細菌叢は腸を調節するだけでなく、脳の活動、さらには行動にまで影響を及ぼすことができると考えるようになった。中国科学院心理健康重点实验室の金鋒博士が偶然にこのことに気づいたのは 2003 年のことである。その後、研究チームは大量の時間をかけて、腸内細菌叢と大脳がどのように相互に作用しているのか、その答えにたどり着いた。

金鋒氏の説明によれば、腸のニューロンは消化と蠕動のみをコントロールしていると誤解されてきたが、実際には腸は迷走神経を通じて頭脳に直接つながっており、情報を腸から頭脳へ伝達することができる。腸は大脳から独立した複雑な神経系であり、そのニューロンの数は脊髄や末梢神経系よりも遥かに多い。腸脳は、頭脳に必要な 95% のセロトニンと 50% のドーパミンを送る役割を担っている。腸管が伝達するこれらの物質が減少すれば、情報の伝達も減る。迷走神経が切断されれば、動物の本能行動の多くは消失する。「したがって、腸内細菌叢は免疫、神経内分泌および迷走神経で構成される脳腸軸を通して脳と行動に影響を与えている。」と金鋒氏はいう。

金鋒氏はこうも指摘している。脳腸軸の 3 本のルートは相互にそれぞれ独立しておらず、相互に排斥もしていないため、腸内細菌叢はこのうちの一本または複数本のルートで脳の機能と行動に影響でき、異なる腸内細菌が脳腸軸に異なる影響を与えることができる。

### うつ病との相互作用

善玉菌の補充が、将来心理疾患の治療の新たな方法、ないしはそれを補助する方法になる可能性があるとするれば、微生物がうつ病患者に対しどのような作用を及ぼすか、人びとが最も関心を抱く問題だろう。

うつ病患者には往々にして胃腸病、アレルギー等の合併症や慢性的な炎症があり、これらの病気を治療すれば情緒を改善し、生活の質を向上させることができる。金鋒氏によれば、大量の臨床試験によって、善玉菌が胃腸病やアレルギーを治療することができる上に、良好な抗炎症作用があり、免疫バランスを改善できることが証明されている。

また、腸内細菌叢は宿主の代謝に影響を及ぼす。例えば、トリプトファンの代謝はうつ病と関係している。トリプトファンは 5-HT の前駆体で、トリプトファンを消耗しきるとうつ病になる。うつ病患者は脳内の 5-HT のレベルは低いですが、感染状態において、微生物はトリプトファンの代謝に影響を与えることができる。善玉菌は 5-HT の前駆体であるトリプトファンの入手可能性を増大させ、最終的には 5-HT レベルを引き上げて情緒を改善することができる。

さらに、うつの動物実験モデルでは、善玉菌を補充するとうつのラットの情緒が改善し、モノアミン神経伝達物質、視床下部 CRF、血漿コルチコステロン、トリプトファン代謝中間生成物、サイトカインレベル等の生化学指標に影響を与えることも分かっている。

特筆すべきは、今回金鋒氏の研究チームが発見した NS8 が、環境ストレスと遺伝的欠陥という全く異なる

タイプのうつ病の異常菌群を是正することでラットのうつ病行動を著しく減少させ、菌-腸-脳軸の複数のルートから生理的異常を是正して治療を果たしたことである。

環境ストレスモデルにおいて、NS8 はラットの異常菌群を直接是正し、神経(海馬の 5-HT と NE のレベル回復、海馬の BDNF mRNA の働きの向上)、免疫(血漿 IL-10 レベルの向上)、神経内分泌(血漿 CORT、ACTH の含有量の引き下げ)等の複数のルートからラットのうつ病行動と不安行動を減らし、認知障害を緩和した。遺伝的欠陥モデルにおいて、NS8 はラットの当該細菌群異常の改善に参加し、神経(海馬の DA、BDNF の含有量の引き上げ)、神経内分泌(海馬 GR の含有量の引き上げ)のルートからラットのうつ病行動を減らし、遺伝子の要因で生じたうつ病を治療した。

「目下、善玉菌が情緒と行動を改善することの証拠はおおよそ動物研究に集中しており、数少ない臨床研究の対象は主に健康者である」と金鋒氏は率直に言う。

しかし、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の試験において、研究者達が健康な被験者に対し、実験前と、善玉菌を発酵させたヨーグルトまたは偽薬を 3 週間服用させた後に情緒と認知機能のテストを行ったところ、実験前にうつ病レベルが高かった被験者は、善玉菌の服用後、情緒が明らかに改善した。別の初歩的な臨床研究においても、慢性疲労症候群患者にチーズの乳酸菌を 2 か月間服用させたところ、偽薬と比べて不安とうつ病の情緒が明らかに改善した。「これは善玉菌が人の情緒の改善と心の健康の促進の面で、大きな潜在力を持つことを示している。」

「中国科学報」(2016 年 4 月 15 日、第 4 版、新知)