



Environ Health Perspect. 2018 Jun 6;126(6):062001. doi: 10.1289/EHP3127

What Is Your Gut Telling You? Exploring the Role of the Microbiome in Gut–Brain Signaling

腸は何を語っているのか？ 腸-脳間情報伝達におけるマイクロバイオーム (注1) の役割の探求

Lindsey Konkel

ニュージャージー州を本拠地とするジャーナリストで科学、健康及び環境について書いている。

原文は <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP3127>

翻訳者：五島廉輔、五島綾子、上田昌文

*段落番号は日本語訳と英語原文との参照がしやすくなるように訳者が付したものです。

【訳者コメント】

腸内マイクロバイオーム（または腸内フローラ）の重要性は以前から知られています。この論文では腸-脳軸を通しての情報伝達に腸内マイクロバイオームが関与し、自閉症などの神経障害にポジティブな影響を与えることなどを過去の論文を含めて紹介しています。さらに腸内マイクロバイオームを人為的に操作することによって臨床への応用研究も進みつつあります。マイクロバイオームを改善するプロバイオティクス（ヨーグルト、乳酸菌など）の効用についても述べられています。現在の社会では、精神疾患が増加する傾向にあり、腸内マイクロバイオームの操作を臨床に応用して、精神疾患が改善される時代が来ることを期待したいと思います。

1) On 6 June 1822, French Canadian fur trade voyageur Alexis St. Martin was shot accidentally in the stomach at an American Fur Company store on Michigan's Mackinac Island.¹ The blast left a gaping wound in St. Martin's abdomen. St. Martin eventually recovered from the gruesome accident, but the wound never closed completely, leaving a small permanent opening in his stomach wall.¹

1) 1822 年 6 月 6 日、フランス系カナダ人で毛皮貿易商の Alexis St. Martin はミシガン州、マッキナック島のアメリカ毛皮会社の店で誤って胃を撃たれました。¹ その被弾で彼の腹部に大きく割れた傷が残りました。彼はその恐ろしい事故からやがて回復しましたが、その傷は胃に小さな開口部を永久に残したまま、完全に閉じることはありませんでした。¹

2) His surgeon, William Beaumont, began monitoring gastric secretions through this opening in St. Martin's body. Beaumont, who would later become known as the father of gastric physiology, would attach various types of food to a string and suspend them through the hole. Later he would pull out the string to see what portion of the food had been digested. During these experiments, Beaumont noticed that St. Martin's mood seemed to affect how quickly he digested food. When St. Martin was irritable, for instance, food broke down more slowly.²

2) 彼の外科医である William Beaumont は St. Martin のこの開口部を通して胃の分泌液の観察を始めました。後に、“胃の生理学の父”として知られるようになった Beaumont は種々のタイプの食物をひもに結びつけ、その開口部から吊るしました。その後で、彼は食物のどの部分が消化されているかを調べるためにひもを引き揚げました。これらの実験で、彼は St. Martin の気分が食物を消化する速さに影響するのではないかと気づきました。例えば、St. Martin が怒りっぽい時、食物はよりゆっくりと消化されました。²

3) These early observations provided the first clues of crosstalk between the brain and the gut. Researchers later called this bidirectional communication system the gut-brain axis. Over the years, studies have revealed that the brain influences the

gastrointestinal (GI) tract through several mechanisms that involve the nervous and immune systems.²

3) これら初期の観察によって脳と腸とが相互にやり取りをしていること（クロストーク）の最初の手がかりが得られました。研究者たちは後にこの脳と腸の双方向の情報伝達システムを“腸-脳軸”と呼びました。年月を経て、研究が進み神経系と免疫系を巻き込むいくつかのメカニズムを通して、脳が胃腸（GI）管に影響することが明らかにされました。²



From the moment of birth—and possibly even earlier—our microbiomes begin to develop. There is evidence that a healthy gut microbiome is important for brain development, but as toxicologist Matt Rand explains, “the complexity of the microbiome, with many thousands of microbial species existing as a community, predicts that individual ‘superbugs’ are not likely to be found that single-handedly mediate a gut–brain benefit or detriment.” Image: © Andesign101/iStockphoto.

誕生の瞬間から—おそらくもっと早くから—我々のマイクロバイーム（注1）は発達し始めています。健康な腸内マイクロバイームは脳の発育にとって重要であるとの証拠があります。しかし毒物学者の Matt Rand は“コミュニティとして存在する数千の微生物種を持っているマイクロバイームの複雑性からみて、単独で腸-脳の利益または損失を仲介する‘スーパー細菌（注2）’はいそがないと予想している”と説明しています。

4) Only recently have scientists recognized the importance of a third component to the gut–brain axis: the trillions of bacteria, viruses, archaea, and eukaryotes that make up the gut microbiome. In little more than a decade, researchers have uncovered intriguing associations between gut bacteria and a host of neurological

disorders and psychiatric conditions. These include depression, anxiety, autism spectrum disorders (ASDs), and Parkinson's disease.²

4) 最近になってやっと科学者たちは腸-脳軸への第三の構成成分の重要性を認識するようになりました。すなわち、腸内マイクロバイオーームを構成するものは数兆のバクテリア、ウイルス、古細菌（注3）、そして真核細胞（注4）であるとしたのです。約10年以上前すでに、研究者たちは腸内バクテリアと多くの精神疾患や精神状態との間の興味をそそられる関係を発見していました。これらにはうつ病、不安症、自閉症スペクトラム障害(ASDs)（注5）そしてパーキンソン病が含まれています。²

5) Most of the early research on the microbiome-gut-brain axis has been conducted in rodents.³ Germ-free mice—which are born in sterile conditions and free of all microorganisms—are popular for gut flora research because scientists can inoculate the mice with specific microbes and watch what happens.

5) マイクロバイオーーム腸-脳軸についてのほとんどの初期の研究はげっ歯動物を用いて行っていました。³ 無菌マウス（無菌条件で生まれ一切微生物を宿していない状態のマウス）は科学者が特別な微生物をそのマウスに接種でき、何が起こっているかを見ることが出来るために腸内フローラ（注6）の研究に広く普及しています。

6) Now, additional researchers are beginning to probe the connection in humans. Outside neuroscience, gut microbiome research in laboratory animals and humans is changing the way some environmental health scientists view the effects of environmental exposures on neurodevelopment and brain chemistry.

6) 現在は、さらに研究者たちはヒトとのつながりを精密に調査し始めています。神経科学を越えて、実験動物と人における腸内マイクロバイオーーム研究によって、環境からの曝露が神経発育と脳内の化学にどう影響するかを調べる方法を変える環境衛生科学者も出てきています。

Developmental Links

発育上のつながり

7) Microbes colonize the infant gut shortly after birth. Starting with delivery²—and possibly even earlier in the womb^{4,5}—infants are inoculated with microorganisms from their mother’s body. These pioneering microbes play a critical role in shaping the development of the GI tract and immune system.² They also set the basis for the adult microbiome. By the end of the first 3–5 years of life, a child’s gut flora closely resemble those of an adult.² “The architecture of the gut microbiome, once established in the first few years, remains more or less stable for life,” says Emeran Mayer, a gastroenterologist and neuroscientist at the University of California, Los Angeles.

7) 微生物は誕生後まもなく、幼児にコロニーを形成します。出産に始まって²—そしておそらく胎内でのより早い時期に^{4,5}—幼児は母体から微生物を接種されます。これらの先がけ的な微生物は消化管の発育と免疫システムの形成に重要な役割を果たしており、² また、成人のマイクロバイオームの基礎を整えます。“最初の3~5年を経過するまでに、子供の腸内フローラは成人のそれらに極めてよく似てきます。² 最初の数年間にいったん確立されれば、腸内マイクロバイオームの構成は多かれ少なかれ生涯安定です”と、カリフォルニア大学ロサンゼルス校の胃腸病理学者で神経科学者の Emeran Mayer は述べています。

8) This critical window for microbes to colonize the infant gut coincides with a period of rapid brain development. A study published in 2004 provided the first experimental evidence that the two domains could be related.⁶ A group of scientists led by Nobuyuki Sudo of Kyushu University in Japan showed that germ-free laboratory mice inoculated early in life with a probiotic (i.e., beneficial) gut bacterial strain were less likely than conventionally reared mice to exhibit anxiety-like behaviors in stressful environments, such as mazes, brightly lit boxes, and open

spaces.^{7,8,9}

8) 幼児の腸にコロニーをつくる微生物にとって決定的に重要な時期は、急速な脳の発育の期間と一致しています。2004年に発表された研究は二つの領域が関連しているかもしれないという実験による最初の証拠を提供しました。⁶ 日本の九州大学の Nobuyuki Sudo をリーダーとする科学者グループは、プロバイオティクス（注7）（すなわち有益な）腸内バクテリア菌株を生涯で初めて接種された無菌実験マウスが、伝統的な方法で飼育されたマウスより、迷路、明るく照らされたボックスやオープンスペースのようなストレスの多い環境中で不安様行動を示すことが減っているらしいことを見出しました。^{7,8,9}

9) Beyond the critical early life window, some studies have shown that germ-free mice colonized with probiotics during adulthood also are less likely to engage in some anxiety- and depression-like behaviors.¹⁰ In one study, germ-free mice did not join in normal social behaviors and engaged in more repetitive behaviors than their conventionally colonized counterparts.¹¹ However, in another study using a rodent model of autism, researchers showed it was possible to reverse deficits in social interactions by colonizing the initially germ-free animals with the beneficial bacterium *Bacteroides fragilis*.¹²

9) 重要な初期の生活時間帯を越えて、成人期にプロバイオティックでコロニーを形成した無菌マウスもまた不安症様やうつ病様行動に陥ることは少ないらしいことをいくつかの研究が示しました。¹⁰ ある研究では、無菌マウスは慣習的にコロニーを形成させた無菌マウスより正常な社会的行動には加わず、より多くの反復行動に陥っていました。¹¹ しかし、自閉症のげっ歯類モデルを用いた別の研究で、研究者たちは最初に無菌動物に有益なバクテロイデス・フラギリス (*Bacteroides fragilis*) (注8) でコロニーを形成させると、社会的相互作用の障害を一変させることが可能であることを示しました。¹²

10) Some of the microbiome's influence on neurodevelopment might be sex-specific. In a 2013 study, researchers showed that manipulating the microbiome resulted in

altered levels of the neurotransmitter serotonin in male germ-free mice but not in females.⁹

10) マイクロバイオームの神経発育への影響の一部は性特異的である可能性があります。2013年の研究は、マイクロバイオームを操作すると、雄の無菌マウスでは神経伝達物質セロトニン（注9）のレベルに変化を生じたのですが、雌の無菌マウスでは観察されなかったことを示しました。⁹

11) Overall, accumulating evidence from rodent studies suggests links among gut flora, brain biochemistry, and behavior.¹⁰ Many of the findings remain untested in humans, however, and although the germ-free mouse is a powerful tool for testing hypotheses about commensal bacteria, it is not always environmentally relevant,¹⁰ because humans are bathed in microbes from birth. “In humans, you are looking for subtle variations in what bugs are present and what they are doing,” says Rebecca Knickmeyer, a neuroscientist at the University of North Carolina at Chapel Hill.

11) 全体として、げっ歯類を用いた研究から集められた証拠は腸内フローラ、脳生化学、行動の間につながりがあることを示唆しています。¹⁰ しかしながら、多くの発見はヒトでは試験されないままです。また無菌マウスは共生バクテリアについての仮説を調べるための強力な手段ですが、それは環境とのつながりを示してくれるとは限らないのです。¹⁰ なぜならばヒトは誕生直後から微生物漬けになるからです。“ヒトの場合、どんな微生物が存在しているのか、そしてそれらがどんな役割を果たしているか、それらの微妙な変化を探っているわけです”と、チャペルヒルにある北カロライナ大学の Rebecca Knickmeyer は述べています。

12) Researchers have suspected a relationship between microbial colonization after birth and brain development, but until recently, no empirical evidence in humans has been found that demonstrates the link.¹³ That’s starting to change as

researchers take what they have learned in early studies of germ-free mice and begin testing hypotheses in people. “Ultimately, the goal would be to manipulate the microbiome to improve cognitive functioning and reduce the risk for developmental and later-life disorders,” says Knickmeyer.

12) 研究者たちは誕生後の微生物コロニー形成と脳の発育との関係性に疑いを抱いてきましたが、最近まで、そのつながりを立証するヒトでの実験的証拠は見つかっていませんでした。¹³ ただこの点は変わりつつあります。というのも研究者たちが無菌マウスを使用した初期の研究の知見を使って、ヒトでその仮説が成り立つかを調べ始めているからです。“最終的に、認知機能を改善し、発育段階と老年期の障害のリスクを減らすためにマイクロバイオームどう操作できるか、ということになるでしょう。”と Knickmeyer は述べています。



Germ-free mice are well suited for microbiome research because they can be selectively inoculated with microbes of interest. Experiments with germ-free mice have yielded intriguing clues about the possible influence of the gut microbiome on behavior and neurodevelopment. However, it is still unclear whether these findings are relevant to humans. Image: © muratsenel/iStockphoto.

無菌マウスは目的の微生物を選択的に接種できるので、マイクロバイオームの研究によく適しています。無菌マウスを用いる実験は行動と神経発育に対する腸内マイクロバイオームの潜在的影響について興味ある手がかりを生み出してきました。しかし、これらの発見はヒトに関連するかどうかはわかっていません。

13) Recently Knickmeyer et al. took the first steps toward translating animal data

to the clinic by linking the composition of an infant's intestinal flora to its cognitive development.¹³ The researchers collected fecal samples from 89 typically developing 1-year-olds. They compared the microbial composition of the stool—a technique used to identify gut bacteria—to cognitive outcomes on an early learning test and magnetic resonance imaging scans of the brain at ages 1 and 2 years.

13) 最近、Knickmeyer らは、動物のデータを臨床に応用する方向に向かう最初の一步として、幼児の腸フローラ（細菌叢）の組成と認知の発育との関連を調べています。¹³ 研究者たちは 89 人の典型的な発育を示している 1 歳児から大便サンプルを集めました。彼らは大便中の微生物組成を（腸内バクテリアを同定する技術を用いて）1 歳児と 2 歳児の初期学習テストおよび脳の核磁気共鳴画像（注 10）からの認知アウトカム（注 11）と比較しました。

14) Knickmeyer's group found that children with the highest levels of gut microbial diversity scored lower on tests of expressive language (how a person communicates their needs and wants) and visual perceptual processing (how the brain makes sense of what the eyes see), in comparison with children who had a less diverse gut microbiome.

14) Knickmeyer のグループは最も高いレベルの腸内微生物の多様性を持っている子供たちが、より多様性の少ない腸内マイクロバイオーームを持っている子供たちと比較して、表現言語（自分の要求や欲望を伝える方法）と視覚的知覚的プロセッシング（目で見えるものが何であるかを脳が理解する方法）についてのテストで低い点数であったことを見出しました。

15) The findings, says Knickmeyer, were a bit unexpected, because having a diverse microbiome is typically seen as a benefit. The thinking is that having many different kinds of bacteria in the gut can help buffer against environmental perturbations that could shift gut microbial composition away from its equilibrium, she explains.

15) Knickmeyer は、“これらの発見はいささか予想外でした。何故ならば、多様なマイクロバイオームを持つことは一般的に利点として見られているからです”と、述べています。

“とうのも、腸内に多種類のバクテリアを持つことが、平衡状態からそれ腸内微生物組成を変えてしまうかもしれない環境変動の衝撃を和らげることになる、と考えられているからです”。

16) The researchers are not sure why having a more diverse microbiome, with a more adultlike profile of constituent microorganisms, was associated with worse cognitive outcomes. One possibility is that children with more microbial diversity could be harboring harmful bacterial strains, says Knickmeyer.

16) “より成人に似た微生物組成をもつ多種類のマイクロバイオームを持つことが何故一層悪い認知アウトカムと関連しているのか、研究者たちはわからないままです。より多くの微生物多様性を持った子供たちは有害なバクテリア種が潜伏する場所を与えている、ということがあるかもしれません”と、Knickmeyer は説明しています。

17) The researchers also do not know whether the microbiome itself actually caused the differences in cognitive scores. Instead, it could be acting as a proxy for some other environmental or genetic factor that’s driving the association, or there could be some other explanation altogether. It will be important to confirm these findings in other populations.

17) 研究者たちはまたマイクロバイオームそれ自身が実際に認知テストの点数に差を生じさせるかどうか確認していません。事実、マイクロバイオームはその関係を動かすいくつかの他の環境因子や遺伝因子の替わりとして作用しているかもしれませんし、または全体的に見て、他の説明があるかもしれません。これらの発見を他の母集団で確かめることが重要でしょう。

18) Erika Claud is using animal research to test associations seen in her work as a neonatologist at the University of Chicago Medical Center. Her research focuses on

necrotizing enterocolitis (NEC), an inflammatory bowel disorder that affects premature infants. In babies with NEC, disease-causing bacteria invade the intestinal wall, causing perforations that can result in a life-threatening infection.¹⁴

18) Erika Claud はシカゴ大学医療センターの新生児科医として彼女の研究で見出されたある関連を調べるために動物を用いて研究しています。彼女の研究は潰瘍性腸炎 (NEC) に焦点を置いています。これは未熟児に影響する炎症性腸疾患です。NEC に罹っている乳児では、病原菌が腸壁を侵し、生命に関わる感染症を起こす穿孔を生じます。¹⁴

19) Earlier comparisons of preterm babies with and without NEC found that babies with the condition were more likely to have poorer neurodevelopmental outcomes.^{15,16,17} Claud wondered whether the same microbes that caused intestinal inflammation could also be linked to abnormal brain development. She collected fecal samples from preterm infants and transplanted them into pregnant germ-free mice. Her initial study used growth as an indicator of overall health of the dams' pups. When the pregnant mice received gut bacteria from infants who were struggling to gain weight, their pups grew more slowly than pups whose dams had received microbes from babies who were gaining weight normally.¹⁴ In a follow-up study, she showed that the poorly growing mice had more neuroinflammation and slower neuron development than the faster-growing mice.¹⁸

19) NEC に罹っている未熟児と罹っていない未熟児の初期の比較では、NEC に罹っている未熟児が不十分な神経発育アウトカムを持っているように思われました。^{15,16,17} Claud は、腸炎を起こす同じ微生物がまた異常な脳の発育と結びつけられるのではないかと思いました。彼女は未熟児から糞便サンプルを集め、それを妊娠した無菌マウスに移植しました。彼女の初期の研究では、その母親の子供の全体の健康指標として“成長”を用いました。妊娠マウスが、体重を懸命に増やそうとしている幼児 (未熟児) から腸内バクテリアを移植された場合、新たにその親から生まれてきた仔マウスは、妊娠マウスが正常に体重を増やしている乳児

(正常児)から微生物を移植された場合の仔マウスより、成長が遅くなりました。¹⁴ 引き続く研究によって、彼女は成長の遅いマウスが成長の速いマウスに比べて、神経炎症を患うことも多く、神経発育も遅いことを示しました。¹⁸

20) The research, Claud says, could begin to help researchers understand what differentiates a healthy microbiome in the preterm infant from an unhealthy one—and what role a child’s microbial makeup may play in driving developmental delays. “Once we understand the difference, we can try to manipulate the microbiome to move toward a more healthy state,” she says.

20) Claud は以下のように述べています。“マイクロバイオーームが健康であるものと不健康であるものとの違いが未熟児でどのように生じているのか、そして子供の微生物構成が発育の遅れをもたらすことにどう関わっているのかについて、この研究によってわかってくるようになるかもしれません。いったんその違いがなぜ生まれるかがわかれば、マイクロバイオーームをより健康なものにすることも手がけられるようになるでしょう。”

The Elusive Promise of Interventions

介入が何をもたらすかがはっきりしない

21) Over the past decade, researchers have used a number of experimental approaches to study gut-brain interactions in experimental animals. They have tinkered with gut microbes using treatments with antibiotics, probiotics, and fecal microbial transplants in hopes of identifying potential therapies for illnesses that may be mediated by the microbiome.

21) 過去十年の間、研究者たちは実験動物を用いて腸-脳間の相互作用を研究するために多くの実験方法を使用してきました。彼らはマイクロバイオーームによってもたらされるかもしれない病気に対する有力な治療法が確立できることを期待して、抗生物質、プロバイオティクスや便中の微生物移植で処置して腸内微生物を利用しようと研究してきました。

22) GI symptoms ranging from chronic constipation to inflammatory bowel disease are common in people with ASDs.¹⁹ The causes of these problems are unclear, but there is some evidence that altered intestinal flora may be involved. For example, in January 2017, a small trial in children diagnosed with ASDs provided preliminary evidence that changes to the gut flora may affect autism symptoms.²⁰ The study compared 18 children with ASD diagnoses and severe gastrointestinal GI problems with a control group of 20 children who had neither ASD diagnoses nor GI problems. At baseline, the neurotypical children had much more diverse gut microbiomes than the children with ASDs.

22) 慢性便秘から炎症性腸疾患に至る消化管症状は自閉症スペクトラム障害(ASDs)の人々に共通しています。¹⁹ これらの障害の原因は不明です。しかし変化した腸内フローラが関与しているかもしれない証拠があります。例えば、2017年1月に、ASDsと診断された子供を対象にした小規模な調査によって、腸内フローラの変化が自閉症に影響するかもしれない予備的な証拠が得られました。²⁰ この研究はASDと診断され、重篤な胃腸障害を持った18人の子供たちとASDや胃腸障害のない20人の子供たちと比較しています。ベースライン時に(注12)、神経学的機能が正常な(注13)子供たちはASDsに罹っている子供たちよりさらに多くの多様な腸内マイクロバイオーームを持っていました。

23) The study team, led by researchers at Arizona State and the University of Arizona, showed that the children with ASDs scored better on assessments of both GI and autism symptoms after they received infusions of gut bacteria from healthy donors. These children's microbiomes also became more diverse, comparable to the controls. Assessments of age-appropriate behavior at baseline and after treatment showed that the developmental age of the children increased, on average, by 1.4 years, although they still scored below their chronological ages. However, although the new study suggests the microbiome could be a therapeutic target for ASD

research and treatment, the findings must first be replicated in randomized controlled trials.

23) アリゾナ州立大学とアリゾナ大学の研究者らが率いる研究チームは ASDs に罹った子供たちが健康なドナーから腸内細菌の注入を受けた後、胃腸症と自閉症で良い結果を得たことを示しました。これらの子供たちのマイクロバイオーームはまたコントロール（対照者）と比べて、より多様になっていました。ベースライン時と処置後の年相応の行動の評価では、子供の発育年齢が、平均して、暦年齢（注 14）よりまだ低かったのですが、1.4 年増加したことを示しました。しかし、新しい研究はマイクロバイオーームが ASD 研究と治療に対して治療効果のあるターゲットであるかもしれないことを示唆していますが、この発見はまずランダム化比較実験（注 15）を繰り返さなければなりません。

24) Irritable bowel syndrome (IBS) is another condition with an apparent gut-brain connection. People with IBS often suffer from anxiety and depression along with GI symptoms such as abdominal pain, bloating, diarrhea, or constipation.²¹ Studies on the beneficial effects of manipulating the gut flora in patients with IBS have proved largely inconclusive, though some analyses suggest that certain probiotics may help some patients.²² It is also still unclear whether provocative findings in germ-free mice might eventually translate into clinical therapies. “We’re still very much in the early days of all of this,” says John Cryan, a neuroscientist and microbiome researcher at University College Cork in Ireland.

24) 過敏性腸症候群（IBS）（注 16）は明らかに腸-脳間の結びつきに関連した、さらに別の疾病の一つです。IBS に罹った人々はしばしば腹痛、腹部膨満、下痢または便秘のような胃腸症候群に加えて、不安なうつ病で苦しみます。²¹ IBS に罹った患者の腸内フローラを操作する有益な効果についての研究は、いくつかの分析からある種のプロバイオティクスが一部の患者を救う可能性を示唆していますが、十分に結論に達していません。²² 無菌マウスでの刺激的な発見がやがて臨床治療に応用されるかどうかはまだ明らかではありません。

せん。“我々はこれらのすべてについてまだ始めたばかりです”とアイルランドのカレッジ・コーク大学の神経学者でマイクロバイオームの研究者である John Cryan は言っています。

25) Studies in germ-free mice suggest that microbial interventions during the early postnatal period—while the microbiome is still developing—may have positive lifelong impacts on gut flora and neurological health.^{8,9} However, potential benefits of intervention in adulthood remain less clear.¹⁰ Once the architecture of the core microbiome is established, there may be some opportunities to manipulate the microbiome, Mayer says, but only “within a certain bandwidth of what was set up early in life.”

25) 無菌マウスを用いた研究は、出産後早期の—それはマイクロバイオームがまだ発育中の時期ですが—微生物の介入が、腸内フローラや神経の健康状態に生涯続く明確な影響をもたらすかもしれないことを示唆しています。^{8,9} しかし、成人期における介入の潜在的利益はあまり明らかではありません。¹⁰ 中心になるマイクロバイオームの構造がいったん確立してしまえば、マイクロバイオームを操作するなんらかの機会があるかもしれません。“しかしそれは幼児期に確立されたマイクロバイオームの構成が保たれることになる範囲内の操作に限られますが”と Mayer は述べています。

26) In a small 2013 trial of 36 healthy women, Mayer and colleagues showed that those who took a yogurt-based probiotic over four weeks had a diminished response to anxiety-producing stimuli, in comparison with women who took a placebo.²³ Other small studies of probiotic interventions have shown modest associations with improved mood and variable results with respect to cognition.²⁴

26) 2013 年の 36 人の健康な女性の小規模な試みでは、Mayer と共同研究者たちは 4 週間以上ヨーグルトを素材とするプロバイオティックを摂取した女性がプラシーボ（注 17）を摂取した女性と比べて、不安を生じる刺激への応答が減少したことを報告しました。²³ プロバイオティックの介入についての他の小規模な研究は気分が良くなることと、認知に関

する種々の結果との間に適度な関連を示しています。²⁴

27) More recently, Mayer and the research team at the University of California, Los Angeles, studied fecal samples collected from 40 women. They found that women whose gut microbiomes were dominated by one set of bacteria behaved differently and had slight structural differences in a part of the brain involved in memory, in comparison with those study participants whose microbiomes were dominated by a different set of bacteria.²⁵ However, it is unknown whether brain and behavior differences might be a cause or a result of differences in the gut microbiome—or, indeed, whether the observed associations are simply coincidental.

27) さらに最近になって、カリフォルニア大学ロサンゼルス校の Mayer とその研究チームは 40 人の女性から集めた糞便サンプルを調べました。彼らはある一種のバクテリアで支配された腸内マイクロバイオームをもつ女性を、異なった種のバクテリアで支配されたマイクロバイオームをもつこの研究の参加者と比較して、彼女たちが異なった行動をとり、記憶の関与する脳の部分にわずかな構造上の差があることを見出しました。²⁵ しかし、脳と行動の差は腸内マイクロバイオームの違いが原因であるか、結果であるか、または事実、観察された関連が単に一致しただけなのかはわかっていません。

28) Many microbiome researchers now are beginning to do studies to see if animal findings are relevant to humans. Yet, some researchers caution that translational studies may be getting ahead of the basic research.²⁶ “We know we see differences and changes in behavior and differences in brain function, but how that happens, we do not know,” says Paul Forsythe, a neuroimmunologist at McMaster University in Ontario, Canada.

28) 多くのマイクロバイオーム研究者たちは動物実験による発見がヒトに直接関連があるかどうかを調べる研究を始めるようになりました。しかし一部の研究者たちは橋渡し研究(注 18) が基礎研究を越えてより先に進むことを警告しています。²⁶ “我々は、行動におけ

る違いや変化と、脳機能における違いを知っています。しかしそれがどのようにして起こるか、我々は知らないのです”とカナダ、オンタリオ州にあるマックスター大学の神経免疫学者、Paul Forsythe は言っています。

29) A deeper understanding of how the nervous and immune systems transmit signals from the gut to the brain may help researchers parse which types of interventions are worth pursuing, says Forsythe. Clues to potential relevant pathways and mechanisms are emerging. One proposed pathway is facilitation of signaling through the vagus nerve, which extends from the abdomen to the brainstem.²⁷ Microbes also have been shown to be the primary producer of serotonin,²⁸ a neurotransmitter that plays a key role in neurodevelopment, transmits impulses between nerve cells, and helps maintain mood balance.²⁹

29) 神経系および免疫系が如何にして腸から脳へ情報を伝えるかについてのより深い理解によって、どのような介入を行うのがよいのかを研究者が解析できるようになるかもしれません、と Forsythe は述べています。潜在的に関連する経路とメカニズムへの手がかりは現れつつあります。一つの提案された経路は腹部から脳幹に広がる迷走神経（注19）を通しての情報伝達の促進です。²⁷ 微生物はまた神経発生に重要な役割を果たし、神経細胞間に刺激を伝え、気分の安定を保つのに役立つ神経伝達物質である²⁹ セロトニンの主たる生産者であることが示されてきました。²⁸

Environmental Health through the Microbial Lens

微生物という「拡大鏡」を通しての環境衛生

30) Animal studies have shown that environmental chemicals, including triclosan,³⁰ polychlorinated biphenyls,³¹ arsenic,³² and diazinon,³³ can cause changes in the composition and functional capacity of the gut microbiome. These chemicals are also known or suspected neurotoxicants.^{34,35,36,37} “There are definitely threads

suggesting a link between the microbiome and some [neurological] disorders. Environmental health researchers now are starting to tie those threads together,” says Lisa Chadwick, a program administrator in the NIEHS Division of Extramural Research and Training.

30) 動物実験はトリクロサン (注 20) ,³⁰ ポリ塩化ビフェニル (注 21) ,³¹ ヒ素³² およびダイアジノン (注 22) ,³³ を含む環境化学物質が腸内マイクロバイオームの組成とその機能に変化を生じさせることを明らかにしてきました。これらの化学物質は、それ故、神経毒として知られているか、または疑われています。^{34,35,36,37} マイクロバイオームといくつかの神経障害との間のつながりを示唆する筋道が確かにあります。環境衛生の研究者たちは今それらの筋道を擦り合わせようとし始めています。以上、米国環境衛生科学研究所 (NIEHS) の外部研究と訓練部門のプログラム管理者である Lisa Chadwick が述べています。

31) Kun Lu, a toxicologist at the University of North Carolina at Chapel Hill, looks at chemical exposures through a microbial lens. He studies what changes in gut bacteria function mean for the neurotoxicity of certain environmental chemicals.

31) チャペルヒルにある北カロライナ大学の毒物学者 Kun Lu は微生物という「拡大鏡」を通して化学物質曝露を調べています。彼は腸内バクテリアの機能を変化させる環境化学物質の神経毒に対してどのような意味をもつのかを研究しています。

32) Researchers had previously observed that organophosphates—a class of compounds that include potent nerve agents and pesticides—cause more apparent neurotoxicity in male rodents than in female rodents.^{38,39,40} Lu also knew there were significant differences in the structure and function of gut microbiome between males and females.⁴¹ He wondered whether changes in the microbiome played a role in the sex-specific neurotoxicity of organophosphate pesticides.

32) 研究者たちは効力のある神経作用薬や農薬を含む一連の化合物に属する有機リン酸エステル (注 23) が雌のげっ歯類より雄のげっ歯類により明確な神経毒を生じることを以前

に観察していました。^{38,39,40} Lu もまた雄と雌の間に腸内マイクロバイオームの構造と機能に有意差があることに気づいていました。⁴¹ 彼はマイクロバイオームの変化が有機リン酸エステル農薬の性特異的神経毒の一因となるかどうか疑っていました。



Laboratory research has shown that several environmental chemicals can change the composition and functional capacity of the gut microbiome. For example, studies in mice showed that diazinon, an organophosphate pesticide, altered the animals' microbiomes in sex-specific ways, with males affected more negatively than females. The implications for humans are unknown. Image: © pailoolom/iStockphoto.

実験室での研究によって、いくつかの環境化学物質が腸内マイクロバイオームの組成と機能的能力を変えられることがわかってきました。例えば、マウスを用いた研究は有機リン酸エステルであるダイアジノンが性特異的に（雄が雌より悪い方に影響されて）動物のマイクロバイオームを変えたことを示しました。人に対する影響はわかっていません。

33) At sufficient doses, organophosphate pesticides, such as diazinon, curb the activity of acetylcholinesterase, an enzyme that breaks down the neurotransmitter acetylcholine.³³ By inhibiting acetylcholinesterase, diazinon can send the nervous system into overdrive. During his earlier tenure at the University of Georgia, Lu et al. analyzed the effects of low-level diazinon exposures on the mouse microbiome.³³ They hypothesized that, at the very low levels used in the study, the effects of the

chemical on the microbiome could modulate the neurotoxicity of diazinon in a sex-specific manner.

33)ダイアジノンのような有機リン酸エステル農薬は、十分な投与量の場合、神経伝達物質アセチルコリン(注 24)を分解するアセチルコリンエステラーゼの酵素活性を抑制します。

³³ アセチルコリンエステラーゼを阻害することによって、ダイアジノンは神経系を暴走させることができます。Lu はジョージア大学での初期の任期期間の間、マウスのマイクロバイームに対する低濃度のダイアジノン曝露の効果を仲間と共に分析しました。³³ 彼らはマイクロバイームへの研究で使用する化学物質の影響が低濃度で性特異的にダイアジノンの神経毒を調節できるという仮説を立てました。

34) The researchers found that exposure to diazinon did, in fact, alter the microbiomes of both male and female mice in sex-specific ways. For example, after diazinon exposure, several harmful bacteria strains were detected in the male gut, but not in the female gut. Metagenomic and metabolomic sequencing showed that differences in how diazinon altered the metabolic function of the animals' gut bacteria—including the activity of bacterial genes involved in the synthesis and regulation of neurotransmitters—were highly sex-specific. Lu says the gut microbiome may be a player in the neurotoxic effects of other environmental chemicals, too. He has also found that chemicals such as nicotine⁴² and arsenic^{43,44} can alter the function of the microbiome in a sex-specific manner.

34) 研究者たちはダイアジノンによる曝露が性特異的な道筋を経てマウスの雄と雌両方のマイクロバイームを変えることを実際に見出しました。例えば、ダイアジノンを曝露した後、いくつかの有害なバクテリア種が雌の腸内ではなくて、雄の腸内で検出されました。メタゲノム解析(注 25)とメタボローム解析(注 26)によるシーケンシング(配列決定)(注 27)により、ダイアジノンがどのようにして動物の腸内バクテリアの代謝機能(バクテリアの遺伝子活性が神経伝達物質の合成と調節に関与していることを含めて)を変えたかに

ついでに相違は非常に性特異的であることが示されました。Lu も“腸内マイクロバイオー
ムが他の環境化学物質の神経毒効果におけるプレーヤーであるかもしれない”と言っていま
す。彼はまたニコチン⁴²やヒ素^{43,44}のような化学物質が性特異的にマイクロバイオームの
機能を変えることができることを見出していました。

35) Matt Rand, a toxicologist at the University of Rochester Medical Center, says gut
microbes also may play a role in how quickly the body eliminates
methylmercury.^{45,46} That's important, says Rand, because “slower or faster
elimination can drastically influence how much mercury accumulates in your body
if you eat a lot of fish.”

35) ロチェスター大学医療研究センターの毒物学者である Matt Rand は腸内微生物が同様
に、身体がいかに早くメチル水銀を排除するかに関わっているかもしれない、と述べていま
す。^{45,46} “これは重要なことだ”と、Rand は説明します。何故ならば、その排除がより遅い
かより早いかで、多くの魚を食べた時の体内の水銀蓄量が劇的に変わってくるからです。



Certain microbes in the gut are thought to convert methylmercury to a less toxic form that is more readily excreted. A 2012 study showed that mice treated with antibiotics to suppress their native gut flora excreted less mercury than untreated mice. If findings like these are replicated in humans, it could have important implications for people who eat a lot of fish. Image: © nobtis/iStockphoto.

腸の中のある微生物はメチル水銀を、より早く排泄される毒性の少ない形に変えると考えられています。2012年の研究は、生来の腸内フローラを抑制するために抗生物質で処理されたマウスが、処理されないマウスより水銀の排泄が少なかったことを示しました。もしこのような発見がヒトにおいて再現されるならば、たくさんの魚を食べる人々にとって重要な意味合いを持つかもしれません。

36) Rand's interest was piqued when he read about a decades-old experiment showing that mice fed methylmercury and antibiotics retained higher levels of the toxic chemical in their body than mice that were fed methylmercury without antibiotics.⁴⁷ He wondered whether changes in gut bacteria could impact the retention of methylmercury in the human body, too.

36) Rand は数十年前の実験に興味をもちました。“メチル水銀と抗生物質を与えられたマウスが、抗生物質なしでメチル水銀を与えられたマウスより、体内により高いレベルでメチル水銀の残留がみられたからです。”⁴⁷ 彼は腸内バクテリアの変化が人体でもメチル水銀の残留に影響するかどうかは、疑問でした。

37) Some gut microbes are thought to demethylate mercury, converting it to a less toxic form that is more readily excreted.⁴⁸ Rand et al. showed that people with more demethylated mercury in the stool also eliminated mercury faster from the body.⁴⁹ The study suggests a role for gut bacteria in mercury metabolism but does not prove a direct link between the microbiome and how quickly mercury is cleared from the body.

37) 一部の腸内微生物はより早く排泄される毒性の少ない形に変えるためにメチル水銀を脱メチル化すると考えられています。⁴⁸ Randらは便中により多くの脱メチルされた水銀を持っている人々は体内からより早く水銀を排泄することを示しました。⁴⁹ この研究は水銀代謝に腸内バクテリアの役割を示唆していますが、マイクロバイオーームと水銀がいかに早く体内から排泄されるかについての直接のつながりを証明していません。

38) A small follow-up study in a group of 37 adults backed the earlier findings in

mice. Rand found that two participants who were taking antibiotics eliminated methylmercury more slowly than the rest of the small cohort.^{49,50} Next, he plans to investigate how the gut microbiome affects methylmercury metabolism in young children and pregnant women.

38) 37 人の成人グループからなる小規模な追跡研究はマウスでの初期の発見を裏付けました。Rand はその小規模のコホート（注 28）で抗生物質を服用していた二人の参加者が残りの人たちよりよりゆっくりとメチル水銀を排除したことを見いだしました。^{49,50} 次いで、彼は腸内マイクロバイオームが若い子供たちや妊婦たちのメチル水銀代謝にどのように影響するかを研究する計画を立てました。

39) “We need to continue to expand our understanding of what influence the microbiome has on infant neurodevelopment and how that works,” says Jeannie Rodriguez, project lead for the Microbiome, Environment, and Neurodevelopmental Delay study at Emory University. Rodriguez et al. are now recruiting 500 pregnant African-American women for the study, which will focus on environmental factors related to poor developmental outcomes among black babies born preterm.⁵¹ The researchers will investigate residential exposures to toxicants such as phthalates, flame retardants, and combustion by-products including polycyclic aromatic hydrocarbons. “We’re interested in how these chemicals interact with the microbiome,” says Rodriguez. “Perhaps in the future we could manipulate the microbiome in ways that would minimize toxicant exposure.”

39) “我々はマイクロバイオームが幼児の神経発育にどのような影響をもつか、そしてどのように作用するのか、その理解を広げ続ける必要があります。”とエモリー大学のマイクロバイオーム、環境、神経発育遅延研究プロジェクトリーダーの Jeannie Rodriguez は述べています。Rodriguez らは今 500 人のアメリカ・アフリカ系妊婦を採用しています。その研究は未熟児で生まれた黒人の乳児の中での不十分な発育アウトカムに関連する環境因子

に注目しています。⁵¹ 研究者たちはフタル酸エステル、燃焼剤、多環芳香族炭化水素を含む燃焼副産物への住宅での曝露について今後研究することになるでしょう。“我々はこれらの化学物質がマイクロバイームにどのように作用するかに興味があります。恐らく将来、我々は有毒な曝露を最小にする方針でマイクロバイームを操作するかもしれません”と彼女は言っています。

40) Chadwick calls the microbiome–gut–brain axis “an exciting new area of research in environmental health.” As environmental health scientists, she says, “I think it is important for us to look back at a lot of what we think we know about environmental health through the lens of the microbiome. It may help us clear up confusion over mode of action of certain chemicals or solve other longstanding questions in environmental health.”

40) Chadwick はマイクロバイーム-腸-脳軸を“環境衛生の活気に満ちた新しい研究分野”と呼びました。環境衛生科学者として、彼女は次のように述べています。“マイクロバイームという「拡大鏡」を通して環境衛生について知っていると思う多くのことを振り返ってみることが我々には大切であると思います。これはある化学物質の作用機序での混乱を明らかにし、または環境衛生における他の長年にわたる問題を解決するのに役立つかもしれません。”

References

1. Beaumont W. 1833. Experiments and Observations on the Gastric Juice, and the Physiology of Digestion. Plattsburgh, NY:F.P. Allen.
2. Zhou L, Foster JA. 2015. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:715–723, PMID: 25834446, 10.2147/NDT.S61997.
3. Isolauri E, Sherman PM, Walker WA, eds. 2017. Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease. 88th Nestlé Nutrition Institute Workshop, Playa del Carmen, September 2016. Basel, Switzerland:Vevey/S.Karger AG 88:45–53, 10.1159/000461732.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. 2014. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 6(237):237ra65, 10.1126/scitranslmed.3008599.
5. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. 2016. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 6:23129, PMID: 27001291, 10.1038/srep23129.
6. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol (Lond)* 558(Pt 1):263–275, PMID: 15133062, 10.1113/jphysiol.2004.063388.
7. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. 2011. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(7):3047–3052, PMID: 21282636, 10.1073/pnas.1010529108.
8. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. 2011. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 23(3):255–264, PMID: 21054680, 10.1111/j.1365-2982.2010.01620.x.
9. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. 2013. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 18(6):666–673, PMID: 22688187, 10.1038/mp.2012.77.
10. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. 2014. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 34(46):15490–15496, PMID: 25392516, 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.
11. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. 2014. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry* 19(2):146–148, PMID: 23689536, 10.1038/mp.2013.65.
12. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. 2013. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopment disorders. *Cell* 155(7):1451–1463, 10.1016/j.cell.2013.11.024.
13. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, et al. 2018. Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biol Psychiatry* 83(2):148–159, PMID: 28793975, 10.1016/j.biopsych.2017.06.021.
14. DiBartolomeo ME, Claud EC. 2016. The developing microbiome of the preterm infant. *Clin Ther* 38(4):733–739, PMID: 26947798, 10.1016/j.clinthera.2016.02.003.
15. Martin CR. 2010. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without

- late bacteremia. *J Pediatr*, PMID: 20598317, 10.1016/j.jpeds.2010.05.042.
16. Yeh TC, Chang JH, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, Peng CC. 2004. Necrotizing enterocolitis in infants: clinical outcome and influence on growth and neurodevelopment. *J Formos Med Assoc* 103(10):761–766 PMID: 15490026.
17. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, Metze B, Wit J, Obladen M, et al. 2000. Growth and developmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 89(5):528–532, PMID: 10852186, 10.1111/j.1651-2227.2000.tb00332.x.
18. Lu J, Lu L, Yu Y, Cluette-Brown J, Martin CR, Claud EC, et al. 2018. Effects of intestinal microbiota on brain development in humanized gnotobiotic mice. *Sci Rep* 8(1):5443, PMID: 29615691, 10.1038/s41598-018-23692-w.
19. Hsiao EY. 2014. Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry* 22(2):104–111, PMID: 24614765, 10.1097/HRP.000000000000029.
20. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. 2017. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal autism symptoms: an open label study. *Microbiome* 5(1):10, PMID: 28122648, 10.1186/s40168-016-0225-7.
21. Whitehead WE, Crowell MD. 1991. Psychologic considerations in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 20(2):249–267, PMID: 2066151.
22. Hungin APS, et al. 2018. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Alimentary Pharmacol Therapeutics*, PMID: 29460487, 10.1111/apt.14539.
23. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. 2013. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 144(7):1394–1401, PMID: 23474283, 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
24. Sherman PM, Walker WA, eds. 2017. *Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health and Disease*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser. Nestec. Basel, Switzerland:Vevey/S.Karger AG 88:45–53, 10.1159/000461732.
25. Tillisch K, Mayer EA, Gupta A, Gill Z, Brazeilles R, Le Nevé B, et al. 2017. Brain structure and response to emotional stimuli as related to gut microbial profiles in healthy women. *Psychosom Med* 79(8):905–913, PMID: 28661940, 10.1097/PSY.0000000000000493.
26. Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J. 2016. Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC Med* 14(1):58, PMID: 27090095, 10.1186/s12916-016-0604-8.
27. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. 2014. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. In: *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*, vol 817. Lyte M, Cryan J, eds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, NY:Springer.
28. Gershon MD, Tack J. 2007. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 132(1):397–414, PMID: 17241888, 10.1053/j.gastro.2006.11.002.
29. Sodhi MS, Sanders-Bush E. 2004. Serotonin and brain development. *Int Rev Neurobiol* 59:111–174, PMID: 15006487, 10.1016/S0074-7742(04)59006-2.
30. Narowe AB, Albuti-Lantz M, Smith EP, Bower KJ, Roane TM, Vajda M, et al. 2015. Perturbation and restoration of the faoasis:thead minnow gut microbiome after low-level triclosan exposure. *Microbiome* 3:6, PMID: 25815185, 10.1186/s40168-015-0069-6.

31. Choi JJ, Eum SY, Rampersaud E, Daunert S, Abreu MT, Toborek M. 2013. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect* 121(6):725–730, PMID: 23632211, 10.1289/ehp.1306534.
32. Lu K, Abo RP, Schlieper KA, Graffam ME, Levine S, Wishnok JS. 2014a. Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis. *Environ Health Perspect* 122:284–291, PMID: 24413286, 10.1289/ehp.1307429.
33. Gao B, Bian X, Mahbub R, Lu K. 2017. Sex-specific effects of organophosphate diazinon on the gut microbiome and its metabolic functions. *Environ Health Perspect* 125(2):198–206, PMID: 27203275, 10.1289/EHP202.
34. Ruskiewicz JA, Li S, Rodriguez MB, Aschner M. 2017. Is triclosan a neurotoxic agent? *J Toxicol Environ Health B* 20(2):104, PMID: 28339349, 10.1080/10937404.2017.1281181.
35. Fonnum F, Mariussen E. 2009. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants. *J Neurochem* 111(6):1327, PMID: 19818104, 10.1111/j.1471-4159.2009.06427.x.
36. Escudero-Lourdes C. 2016. Toxicity mechanisms of arsenic that are shared with neurodegenerative diseases and cognitive impairment: role of oxidative stress and inflammatory responses. *Neurotoxicology* 53:223–235, PMID: 26868456, 10.1016/j.neuro.2016.02.002.
37. Abreu-Villaça Y, Levin ED. 2017. Developmental neurotoxicity of succeeding generations of insecticides. *Environ Int* 99:55–77, PMID: 27908457, 10.1016/j.envint.2016.11.019.
38. Roegge CS, Timofeeva OA, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED. 2008. Developmental diazinon neurotoxicity in rats: later effects on emotional response. *Brain Res Bull* 75(1):166–172, PMID: 18158111, 10.1016/j.brainresbull.2007.08.008.
39. Slotkin TA, Ryde IT, Levin ED, Seidler FJ. 2008. Developmental neurotoxicity of low dose diazinon exposure of neonatal rats: effects on serotonin systems in adolescence and adulthood. *Brain Res Bull* 75(5):640–647, PMID: 18355640, 10.1016/j.brainresbull.2007.10.008.
40. Timofeeva OA, Roegge CS, Seidler F, Slotkin TA, Levin ED. 2008. Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon. *Neurotoxicol Teratol* 30(1):38–45, PMID: 18096363, 10.1016/j.ntt.2007.10.002.
41. Markle JGM, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, et al. 2013. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 339(6123):1084–1088, PMID: 23328391, 10.1126/science.1233521.
42. Chi L, Mahbub R, Gao B, Bian X, Tu P, Ru H, et al. 2017. Nicotine alters the gut microbiome and metabolites of gut-brain interactions in a sex-specific manner. *Chem Res Toxicol* 30(12):2110–2119, PMID: 29035044, 10.1021/acs.chemrestox.7b00162.
43. Lu K. 2014. Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: an integrated metagenomics and metabolomics analysis. *Environ Health Perspect* 122(3):284–291, PMID: 24413286, 10.1289/ehp.1307429.
44. Chi L, Bian X, Gao B, Ru H, Tu P, Lu K. 2016. Sex-specific effects of arsenic exposure on the trajectory and function of the gut microbiome. *Chem Res Toxicol* 29(6):949–951, PMID: 27268458,

10.1021/acs.chemrestox.6b00066.

45. Parks JM, Johs A, Podar M, Bridou R, Hurt RA, Smith SD, et al. 2013. The genetic basis for bacterial mercury methylation. *Science* 339(6125):1332–1335, PMID: 23393089, 10.1126/science.1230667.

46. Gilmour CC, Podar M, Bullock AL, Graham AM, Brown SD, Somenahally AC, et al. 2013. Mercury methylation by novel microorganisms from new environments. *Environ Sci Technol* 47(20):11810–11820, PMID: 24024607, 10.1021/es403075t.

47. Seko Y, Miura T, Takahashi M, Koyama T. 1981. Methyl mercury decomposition in mice treated with antibiotics. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 49(4):259–265, PMID: 7342686.

48. Rowland IR, Robinson RD, Doherty RA. 1984. Effects of diet on mercury metabolism and excretion in mice given methylmercury: role of gut flora. *Arch Environ Health* 39(6):401–408, PMID: 6524959, 10.1080/00039896.1984.10545872.

49. Rand MD, Vorojeikina D, van Wijngaarden E, Jackson BP, Scrimale T, Zareba G, et al. 2016. Methods for individualized determination of methylmercury elimination rate and de-methylation status in humans following fish consumption. *Toxicol Sci* 149(2):385–395, PMID: 26572661, 10.1093/toxsci/kfv241.

50. Caito SW, Jackson BP, Punshon T, Scrimale T, Grier A, Gill SR, et al. 2018. Editor's highlight: variation in methylmercury metabolism and elimination status (MerMES) in humans following fish consumption. *Toxicol Sci* 161(2):443–453, PMID: 29145616, 10.1093/toxsci/kfx226.

51. C-CHEM2 PROJECT 2 2017. [Website]. <http://www.nursing.emory.edu/c-chem2/project2.html> [accessed 17 November 2017].

注 (文責; 五島廉輔)

注1: マイクロバイオーム・・・microbiome

人体に生息する微生物群(細菌叢)

注2: スーパー耐性菌・・・superbug

抗生物質に耐性をもつ細菌

注3: 古細菌・・・archaea

真核生物でも細菌(真正細菌)でもない第3の生物群のこと。1977年にイリノイ大学の研究者ウーズが発見提唱した。1 マイクロメートル程度の大きさの球形、棒状あるいは不定形の単細胞生物で、細胞の形や大きさでは真正細菌との区別はつかない。核を持たない原核細胞であるにも関わらず、生化学的性質を調べると真正細菌よりも真核生物に近い性質を持っている。古細菌の非常に大きな特徴は、細菌を包む細胞膜がエーテル脂質という特殊な脂質でできていることである。一般にはメタン菌、高度好塩菌、好熱性古酸菌などが含まれている。

東京薬科大学 生物工学研究室ホームページより

注4: 真核細胞・・・eukaryote

核膜で区分された核をもつ真核生物の細胞

生物学用語辞典より

注5: 自閉症スペクトラム障害・・・autism spectrum disorder(ASD)

自閉症の研究者で臨床家でもある、ローナ・ウイング Lorna Wing (1928~) が提唱した自閉症とその周辺の発達障害の総称。英語名を略して ASD ともいわれる。ASD は広義の自閉症を意味する広範性発達障害(PDD: pervasive developmental disorder)とはほぼ同義語として使われてきた。正確には PDD のなかの、(1) 自閉症、(2) アスペルガー症候群、(3) その他の広範性発達障害(非定型自閉症)の三つの障害が ASD に相当する。

日本大百科全書より抜粋

注6: 腸内フローラ・・・gut flora

腸内に住んでいる細菌は、菌種ごとの塊になって腸の壁に隙間なくびっしりと張りついている。この状態は、品種ごとに並んで咲くお花畑(flora)に見えることから「腸内フローラ」とよばれる。正式な名称は「腸内細菌叢」。

健康長寿ネットより

注7: プロバイオティクス・・・probiotics

生物の共生を意味する probiosis に由来し、抗生物質 antibiotics に対する語。腸内

細菌のバランスを改善し、健康に有益な作用をもたらす生きた微生物。乳酸菌、ビフィズス菌、納豆菌など。またそれらを含む食品、医薬品などを指す。

知恵蔵、デジタル大辞典より

注 8： バクテロイデス・フラギリス・・・bacteroides fragilis

嫌気性グラム陰性桿菌、ヒト腸管内や呼吸器、性器に常在菌として存在する。

抗菌薬インターネットブックより

注 9： セロトニン・・・serotonin

5-ヒドロキシトリプタミンともいわれる。トリプトファンの代謝産物。哺乳類の血小板、血清、胃粘膜、頭足類の唾液腺などに含まれ、血管・平滑筋収縮の作用をもつ。脳神経のシナプス小胞に大量に含まれ、中枢神経シナプスの刺激伝達物質と考えられている。

百科事典マイペディアより

注 10： 核磁気共鳴画像法・・・magnetic resonance imaging

被験者に高周波の磁場を与え、体内の水素原子に共鳴現象を起こさせる際に発生する電波を受信コイルで取得し、得られた信号データを画像に構成する仕組み。水分量が多い脳や血管などの部位を診断するのに適している。

Wikipedia より

注 11： アウトカム・・・outcome

原因に対する暴露または予防的、治療介入から生じるすべての起こりうる健康上の結果

注 12： ベースライン時に・・・at baseline

コホートを構成する個人の追跡開始時の基礎データ（生活習慣や健康状態）を指す。

注 13： 神経学的機能が正常な・・・neurotypical

神経学的機能が「異常」とされることが多い自閉症などの障害者に対し、正常に機能する中枢神経系をもつ健常者を形容する言葉

注 14： 暦年齢・・・chronological age

誕生から暦にしたがって数えた年齢。生活年齢ともいう。

注 15： ランダム化比較試験・・・randomized controlled trial

研究の対象者をランダムに2つのグループに分け（ランダム化）、一方には評価しようとしている治療や予防のための介入を行い（介入群）、もう片方には介入群と異なる治療（従来から行われている治療など）を行います（対照群）。一定期間後に病気の罹患率・死亡率、生存率などを比較し、介入の効果を検証する試験

日本理学療法士学会より

注 16：過敏性腸症候群・・・irritable bowel syndrome(IBS)。

検査を行っても炎症や潰瘍といった器質的（生体の器官を形づくっている構造的、形態的な性質に関わる）疾患が認められないにもかかわらず、下痢や便秘、腹痛、腹部膨満感などの下腹部の不快感が起り持続するものをいう。また胃腸の身体的症状のみならず、めまいや頭痛、動悸、肩こりなどを伴う自律神経失調症状や睡眠障害、不安、気分の落ち込みによるうつ病、イライラなどといった精神障害があらわれることも多い。

Medical Note, Wikipedia より

注 17：プラシーボ・・・placebo

薬効はないが、実験的、臨床的に試験するとき対象剤として使用する偽薬。

注 18：橋渡し研究・・・translational study(translational research)

アカデミアでの基礎研究で得られた成果を臨床に使える新しい医療技術、医薬品として確立することを目的に行う、非臨床から開発までの幅広い研究を指す。

北海道病院 臨床研究開発センター

主に医学や生物学における基礎研究の成果の中から有望な知見を選び出し、通常の医薬品や医療器具の開発に要する試験物製造から臨床研究に至るまでの工程を一体的に捉えた開発戦略を策定することにより、効率的、効果的に医療としての実用化につなげることを目的とする医学研究の一領域。

Wikipedia

注 19：迷走神経・・・vagus nerve

第 10 脳神経。延髄から出て頭部や頸部、胸部、腹部（骨髄を除く）のすべての内臓に分布して、感覚、運動、分泌を支配している。その大部分の繊維は副交感性である。脳神経でありながら腹部にまで達しており、その末梢分布が複雑でわかりにくかったので、迷走という名がつけられた。

ブリタニカ国際大百科事典小項目辞典

注 20：トリクロサン・・・triclosan

医薬部外品の薬用石鹸、うがい薬、食器用洗剤、練り歯磨き、脱臭剤、手の消毒剤、および化粧品などに使用されている。一般的な家庭用の抗菌剤である。アメリカではその効果への疑問や健康リスクからトリクロサンを含む一般用抗菌石鹸の販売は禁止されている。

Wikipedia

注 21 : ポリ塩化ビフェニル・・・polychlorinated biphenyl(PCB)

特徴として、水に溶けにくく、沸点が高い。熱で分解しにくい、不燃性、電気絶縁性が高いなど、化学的にも安定な性質を有することから、電気機器の絶縁油、熱交換器の熱媒体、ノンカーボン紙など種々の用途で利用されていたが、現在は製造・輸入ともに禁止されている。脂肪に溶けやすいという性質から、慢性的な摂取により体内に徐々に蓄積し、様々な症状を引き起こすことが報告されている。PCB が大きく取り上げられた事件として、健康被害を発生させたカネミ油症事件がある。

環境省

注 22 : ダイアジノン・・・diazinon

有機系殺虫剤の一種。吸入、経口摂取、皮膚からの吸収により、縮腫、唾液分泌過多、頭痛、嘔吐、痙攣などの中毒症状が現れる。

Wikipedia

注 23 : 有機リン酸エステル・・・organophosphate

有機リン化合物うち、リン酸とアルコールが脱水縮合したエステル。殺虫剤として農薬に使用されている。

Wikipedia

注 24 : アセチルコリン・・・acetylcholine

生体組織とくに神経組織に多く存在し、アドレナリンとともに重要な神経刺激の化学的伝導物質である。運動神経や副交感神経の末端から分泌され、組織細胞に作用する。筋収縮、心拍緩徐、末梢血管拡張、血圧下降、気管収縮、胃液分泌亢進、瞳孔縮小等の作用がある。

百科事典マイペディア

注 25 : メタゲノム解析・・・metagenomic

土壌や河川などの環境中には多種多様な微生物が生存している。どのような微生物がいるかを調べるには、従来は、まず、人間の手によって環境中から微生物を分離し、培養して、増殖させることが必要であった。しかし、環境中の微生物のほとんどは人為的に培養が難しく、研究は困難であった。培養という過程を経ずに、環境中の微生物がもつ核酸、遺伝子、DNA のすべてを抽出、収集し、これらの構造（塩基配列）を網羅的に調べれば、種々の拡散や遺伝子がどの微生物由来かはわからないものの、環境中の微生物の集合体（コミュニティ）がもつ遺伝子群がわかる。このような手法をメタゲノム解析と呼び、その研究分野をメタゲノミクスと呼ぶ。

知恵蔵

注26：メタボローム解析・・・metabolomics

生体内の細胞や組織における、代謝物質の動態や反応経路を研究する学問分野。狭義にはメタボローム解析と呼ばれる代謝物質の分離と同定技術を指し、広義には代謝反応の経路やその量的な解析を中心として、広く臨床医学や毒物学、創薬、栄養学などに応用する研究領域を含む。

デジタル大辞典

注27：シーケンシング（配列決定）・・・sequencing

DNAの構成成分アデニン、グアニン、シトシン、チミンの塩基の正確な配列を解明すること。

注28：コホート・・・cohort

統計因子を共有する集団