

## 腸内環境と多発性硬化症

三宅 幸子<sup>1)</sup>\* 能登 大介<sup>1)</sup>

**要旨：**腸内環境は様々な疾患との関連が注目されている。多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎では、無菌飼育下で病態が軽減し、抗生剤投与により腸内細菌を変化させると病態が影響を受ける。Th17 細胞を誘導するセグメント細菌は病態を悪化させる一方、制御性 T 細胞の増殖に関与する *Bacteroides* は多糖類を介し、*Clostridium* は短鎖脂肪酸 (short chain fatty acid, 以下 SCFA と略記) を介して病態を抑制することがわかってきた。MS の腸内細菌叢解析も行われ、SCFA 産生菌の減少などが報告されている。SCFA を含む腸内細菌代謝物は、免疫細胞のみならずグリア細胞にも影響を与え、病態形成に関与している可能性がある。

(臨床神経 2021;61:583-587)

**Key words：**多発性硬化症, 腸内細菌, 実験的自己免疫性脳脊髄炎, 短鎖脂肪酸

## はじめに

腸管は食物の消化吸収のみならず、最大の免疫組織として機能している。腸管の表面積はテニスコートの約 1.5 倍にもなっており、生体の半数以上のリンパ球が存在する。獲得免疫は、顎の発達とともに進化したと言われるほど、腸管は免疫と関連が深い。腸管は常に食物の摂取などを通して外来抗原に接し、100 兆個にも達する腸内細菌と共存するなど免疫器官として独特な環境にある。近年、腸管に存在する様々な免疫細胞の研究が発展するとともに、シーケンスによる腸内細菌叢の網羅的遺伝子解析がすすみ、常在細菌による免疫反応の調節に関心が高まっている。本稿では腸内細菌と免疫反応について、さらに神経免疫疾患の代表的な疾患の一つである多発性硬化症 (multiple sclerosis, 以下 MS と略記) とその動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, 以下 EAE と略記) との関連について、最近の知見を交えて紹介する。

## 1. 多発性硬化症

MS は代表的な炎症性脱髄疾患であり、中枢神経系にリンパ球浸潤、抗体沈着、補体活性化などを伴う脱髄巣が多発し、多様な神経症状を呈する<sup>1)</sup>。脱髄巣が中枢神経系の様々な場所に出現し再発と寛解を繰り返す、時間的、空間的多発性を特徴とする。大部分の MS 患者は再発と寛解を繰り返す再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS, 以下 RRMS と略記) の

経過をたどるが、そのうち一部の患者がはっきりとした再発がなく症状が徐々に進行する二次性進行型 MS (secondary progressive MS, 以下 SPMS と略記) へと移行する。また、病初期よりはっきりとした再発のエピソードがなくゆっくりと症状が進行する病型は一次性進行型 MS (primary progressive MS, 以下 PPMS と略記) に分類されるが、本邦では少ないとされている。これらの進行性 MS の患者では、RRMS に奏効する病態修飾薬が無効であることが多く、RRMS とは異なる病態により神経変性が進行すると考えられている。MS の平均発症年齢は 30 歳前後であり、女性に多く、男女比は 1 : 2~3 程度である。MS の根本的な原因は未だ不明であるが、様々な遺伝因子および環境要因が関与する多因子疾患と考えられている。MS の有病率には人種差があり、欧米白人においては 10 万人あたり 100 人以上の地域があるのに対し、我が国の有病率は人口 10 万人当たり 10 人程度と推定されており、遺伝的要因の関与が示唆される。MS における genome-wide association study (GWAS) の結果から、以前より疾患感受性遺伝子として知られていた HLA-DRB1\*1501 の他に、HLA クラス I 分子、interleukin-7 receptor  $\alpha$  (IL7RA)、interleukin-2 receptor  $\alpha$  (IL2RA)、C-type lectin-domain family 16 member A (CLEC16A)、CD58、tumor-necrosis-factor receptor superfamily member 1A (TNFRSF1A)、interferon regulatory factor 8 (IRF8)、CD6 などが指摘された。さらに 2011 年に約 1 万人の MS 患者を対象とした GWAS の結果が報告され、上記の遺伝子に加え、新たに 29 の新規感受性遺伝子が明らかとなったが、その多くが、CD4 陽性ヘルパー T 細胞の分化や

\*Corresponding author: 順天堂大学大学院医学研究科免疫学講座 [〒 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1]

<sup>1)</sup> 順天堂大学大学院医学研究科免疫学講座

(Received January 21, 2021; Accepted April 11, 2021; Published online in J-STAGE on August 26, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001590

活性化, 増殖に関与する分子であり, 他の自己免疫疾患の疾患感受性遺伝子と共通するものが含まれていた. この結果から, MS の病態形成において, T 細胞を中心とする自己免疫機序が強く関与していることが裏付けられた. また, MS 発症に関与する環境要因も様々な因子が報告されている. MS は高緯度地域において有病率が高いことが知られており, ビタミン D の低値や日照時間がリスク因子として報告されている. また, ウイルス感染との関連も指摘されており, 特に EB ウイルスの既感染率や, 抗体価が MS 患者では健常者と比較して有意に高いことが明らかとなっている. また, 喫煙が MS の発症リスクとなることが報告されている<sup>2)</sup>. 前述のとおり, MS の罹患率は欧米で高く, 日本では少ないと言われていたが, 1980 年代から年々増加している. MS は, 他の自己免疫疾患と同様に多因子疾患であり, 遺伝的要因, 環境的要因がともに関与するが, 近年の急速な増加は環境要因の変化によるところが大きいと考えられる. 近年では環境因子の一つとして, 免疫応答に重要である腸内環境が関連していることも注目されている.

## 2. 腸内細菌叢による免疫調節

成人の消化管には, 500 種 100 兆個以上とも推定される細菌が生態系を形成し, 消化管における感染防御, 消化管機能の調節, 食事性非消化炭水化物の分解や代謝, ビタミン類の産生及び腸管上皮に必要な栄養素の供給など生体に極めて重要な役割を担っている. また腸内細菌叢は, 摂取食物, 食物に含まれる細菌, 薬物, 気象, ストレス, 年齢など様々な外的, 内的要因の影響を受け変化している. 免疫応答は, 腸内細菌叢と密接に関わる生体システムである. 無菌下で飼育したマウスでは, CD4 陽性細胞の減少, IgA 産生形質細胞の減少, Peyer's patch のサイズ縮小, 孤立性リンパ濾胞などの 3 次リンパ組織の欠損など免疫組織の発達が悪いなどの報告がある. 腸内細菌は免疫祖組織の発達に重要なばかりでなく, 代謝産物などを介して免疫応答の調節に関与している. 一方, 免疫細胞は分泌型 IgA やサイトカインなどを分泌し, 腸上皮のバリア機能や腸内細菌叢の調節にも関与する. 腸内細菌叢の乱れによって, 免疫反応は調整され, 腸炎のみならず全身の免疫疾患やアレルギーなどにも関与する.

近年先進諸国ではアレルギー疾患の増加が問題となっているが, 生後 2 歳までの間に抗生剤の投与を受けると, アレルギーになるリスクが高くなるという報告や, 出産前の妊婦にプロバイオティクスとして乳酸菌 (*Lactobacillus GG*) を投与すると, 出生児のアトピー性皮膚炎が減少することが報告され, 腸内細菌叢との関連が示唆されている. 近年, 自己免疫疾患モデルの発症に IL-17 を産生する Th17 細胞が重要であることが注目されているが, IL-17 産生細胞は腸管に多く分布する. 腸管に存在する IL-17 産生細胞は, CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞に属する Th17 細胞の他に,  $\gamma\delta$ T 細胞や invariant natural killer T (iNKT) 細胞, mucosal associated invariant T (MAIT) 細胞などの自然リンパ球などがある. 最近, Th17 産生細胞

を誘導する細菌として, マウスにおいてセグメント細菌 (segmented filamentous bacteria, 以下 SFB と略記) が同定された<sup>3)4)</sup>. 一方, *Bacteroides fragilis* がその多糖類を介して制御性 T 細胞を誘導すること, *Clostridium* にも制御性 T 細胞の誘導を起こす細菌が含まれることなども報告されている<sup>5)~7)</sup>. このように, 腸管には自己免疫の増悪に関与すると想定される IL-17 産生細胞と自己免疫を抑制する制御性細胞, さらに自然免疫と獲得免疫の橋渡しをする自然リンパ球など多くの細胞が存在し, 腸内細菌叢によって増殖や機能調節をうけている.

## 3. EAE を用いた研究

腸内細菌叢と MS との関係を明らかにするために, まず行われた研究は, EAE を用いた研究である. 古くは 1990 年代より, 髄鞘を構成する蛋白質である myelin basic protein に特異的な T 細胞受容体をトランスジェニックした自然発症 EAE モデルマウスにおいて, 無菌環境下では EAE が発症しないことが報告されていた<sup>8)</sup>. 抗菌薬の経口投与により腸内細菌叢を変動させた研究では, EAE の症状が軽減することが報告されており, 腸内細菌叢が EAE の発症や症状の形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている<sup>9)10)</sup>. 無菌マウスを用いた研究により, 腸管粘膜での IL-17 産生 T 細胞の減少や Treg 細胞の増加, 頸部リンパ節への B 細胞の移入の減少と自己抗体産生の低下により EAE 症状が軽減することが示されており, 腸内細菌叢と中枢神経系自己免疫機序との関連が徐々にあきらかとなりつつある<sup>11)12)</sup>. 特定の細菌との関連では, SFB が多数存在すると, EAE が悪化することが報告されている<sup>12)</sup>. *Bacteroides fragilis* がその多糖類を介して免疫抑制作用, 制御性 T 細胞の誘導などをおこし EAE を抑制すること<sup>5)</sup>, また腸内細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸 (short chain fatty acid, 以下 SCFA と略記) の投与により, 制御性 T 細胞の誘導などをおこし EAE を抑制することなどが報告されている<sup>13)14)</sup>. また, MS 患者由来の腸内細菌叢を無菌マウスに移入することにより, EAE の発症頻度の増加や症状の増悪, Treg 細胞の減少が誘導されることが報告されており<sup>15)16)</sup>, MS 患者で認められる腸内細菌叢の変動が MS の自己免疫病態に関与していることを示唆している.

## 4. MS と腸内細菌叢

近年, 様々な自己免疫疾患や中枢神経疾患と腸内細菌叢との関連が報告されている. MS についても, 本邦からの報告を含め, 腸内細菌叢との関連を示す研究が多数報告されている. 2015 年に我々のグループは, 20 例の RRMS 患者を対象とした研究により 21 種の腸内細菌が健常人 40 名と比較して有意に変動していることを報告した<sup>17)</sup>. この報告では, *Streptococcus thermophilus/salivarius* および *Eggerthella lenta* の 2 種が MS 患者糞便中で増加しており, 残りの 19 種のうち, 14 種が *Faecalibacterium prausnitzii* や *Eubacterium rectale* など

の菌を含む *Clostridium* clusters IV と XIVa に属していた。またこの中には、腸内細菌叢の主要な代謝産物である SCFA を産生する菌が多数含まれることが明らかとなった。また残りの 5 種は、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属と *Sutterella* 属に属する菌であった<sup>17)</sup>。同年に、北米より発表された研究において、MS 患者 7 名、健常人 8 名の糞便中の細菌叢の解析により、MS 患者では *Faecalibacterium* 属が減少していることが報告された<sup>18)</sup>。さらにその後、北米より 60 例の RRMS 患者を対象にした研究が発表された<sup>19)</sup>。MS 患者ではユーリ古細菌門 (*Euryarchaeota*) の *Methanobrevibacter* 属および、*Verrucomicrobia* 門の *Akkermansia* 属の増加が認められた。また、SCFA の 1 種である butyrate を産生する菌である *Butyricimonas* 属が MS 患者において減少していることが明らかとなった。その他、*Collinsella* 属、*Slackia* 属、*Prevotella* 属が未治療の MS 患者にて減少しており、*Prevotella* 属と *Sutterella* 属が治療によって有意に上昇することも明らかとなった。また、同じく北米の 31 例の RRMS を対象とした研究により、健常群と比較して *Pseudomonas* 属、*Mycoplana* 属、*Pedobacter* 属、*Blautia* 属、*Dorea* 属の増加、*Parabacteroides* 属、*Adlercreutzia* 属、*Collinsella* 属、*Lactobacillus* 属、*Prevotella* 属の減少が報告された<sup>20)</sup>。2017 年にはドイツから MS と健常人の一卵性双生児 34 組を対象とした研究が報告され、*Akkermansia muciniphila* が健常な同胞と比較して MS 患者で有意に増加していた<sup>15)</sup>。また同年、北米の RRMS 患者 71 例を対象とした研究においても、*Akkermansia muciniphila* の増加が認められ、*Acinetobacter calcoaceticus* の増加と、*Parabacteroides distasonis* の減少が明らかとなった<sup>16)</sup>。最近、我々は RRMS 患者を 62 例まで増やした解析を報告した<sup>21)</sup>。*Bifidobacterium* 属が RRMS 群において、また *Streptococcus* 属が RRMS 群と SPMS 群において健常群より増加していた。また RRMS において *Megamonas* 属が、SPMS において *Roseburia* 属の減少が認められた。種レベルでは、RRMS 患者で、*Akkermansia muciniphila* の増加が認められ、以前の報告と同様に *Streptococcus thermophilus/salivarius* の増加、*Eubacterium rectale*、*Megamonas funiformis* などの菌種の減少を確認した。また腸内細菌のメタゲノム解析を行うと、SCFA の産生経路が MS では低下しており、MS 糞便中では SCFA が減少していた。

これらの報告から MS において共通して増加している菌として *Akkermansia muciniphila* が挙げられる。*Akkermansia muciniphila* はヒト腸内細菌叢の中で多く存在する菌種 (0.5~5%) であり、腸のバリア機能の修復と関連があることが報告されている<sup>13)</sup>。また、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果との関連が報告されているほか、試験管内や生体内で Th1 細胞や Th17 細胞を誘導することが知られている<sup>16)23)24)</sup>。しかし、最近、MS 患者および EAE を誘導したマウス糞便中に miR-30d が増加しており、miR-30d を EAE マウスに経口投与により、*Akkermansia muciniphila* の増加と制御性 T 細胞 (Treg) の増加が誘導され、EAE の症状を抑制することが報告された<sup>25)</sup>。このように *Akkermansia muciniphila* についてはその作用についてまだ不明な点もあるので、MS 病態との関

連については今後の研究が待たれる。我々を含む複数のグループから報告されている MS で減少している菌として SCFA を産生する菌が挙げられる。SCFA は制御性 T 細胞を誘導して EAE を抑制することが知られている上、後述するように脱髄・再髄鞘化にも関与することから、MS 病態との関連が示唆される<sup>13)14)26)</sup>。また、我々は二次進行型 MS の解析も行い、SCFA とその産生菌の低下に加え、メタゲノム解析では、DNA mismatch repair に関するパスウェイが抽出された<sup>21)</sup>。また、糞便中のシステインとその酸化型、グルタチオンとその酸化型の比率により酸化状態をみると、進行型では酸化型の比率が上昇していた<sup>21)</sup>。進行型では、酸化ストレスが増加しており、そのため DNA ダメージが起こりやすい環境になっていることが想定された。

## 5. 腸内細菌叢代謝産物とグリア細胞

腸内細菌叢は様々な代謝産物を産生し、それを通じて宿主に影響を与えている。その主要な代謝産物である SCFA は 6 個以下の炭素鎖をもつ脂肪酸として定義され、代表的なものとして acetate (酢酸)、propionate (プロピオン酸)、butyrate (酪酸) がある。SCFA は、腸管粘膜での Treg 細胞の分化を誘導することが示されて、免疫応答に影響があることが知られている。SCFA の中枢神経系への作用も知られており、無菌マウスに SCFA 産生菌を移入することで血液脳関門 (blood-brain barrier, 以下 BBB と略記) の透過性が変化すること、中枢神経系の組織常在性マクロファージであるミクログリアが無菌マウスでは未成熟な形質を示すが、SCFA の投与がそれをより成熟した形質へと変化させることなどが報告されている<sup>27)28)</sup>。前述のように、MS 患者の腸内細菌叢では、SCFA 産生菌の低下、糞便中の SCFA 量の減少が報告されている。さらに MS 患者に propionate を経口投与したところ、Treg 細胞の増加と Th1、Th17 細胞の減少が認められ、長期投与により再発頻度が減少する可能性が示唆され<sup>29)</sup>、MS の病態に SCFA の減少が関与している可能性が示唆されている。我々は SCFA のマウスへの投与により、EAE の症状が改善すること、症状の改善が制御性 T 細胞の増加と関連していることを見いだしたが<sup>13)</sup>、脱髄、オリゴデンドロサイトにも直接作用する可能性を考え、免疫非介入性脱髄モデルである Cuprizone 投与マウス可逆的脱髄モデルが腸内環境と関連があるか検討した。抗生剤投与により腸内細菌を変化させると、脱髄が悪化し再髄鞘化が遅延すること、また SCFA を投与することで脱髄が抑制されることから、腸内環境が免疫を介さずとも脱髄に関与することを見出した。さらに、免疫細胞の関与のない条件で作用を検討するために、マウス脳を薄切することで作成した organotypic slice culture を用い、SCFA、特に butyrate が脱髄を抑制し、再髄鞘化を促進すること、さらに butyrate は髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの前駆細胞 (oligodendrocyte progenitor cell, 以下 OPC と略記) の成熟を誘導し再髄鞘化を促進することが明らかになり、腸内細菌の代謝産物である SCFA が OPC への直接的な作用により髄鞘化を

促進することを示した<sup>26)</sup>。この結果から SCFA が免疫系のみならず、オリゴサイトにも直接影響を与えることによって、脱髄・再髄鞘化に関与し、MS 病状を修飾する可能性が示された。

アストロサイトは中枢神経内で最も豊富に存在するグリア細胞であり、神経細胞へ栄養を供給し、細胞外イオン濃度の調節や、過剰な神経伝達物質の除去、BBB の構成など多彩な機能を持っている他、サイトカインの産生など炎症の形成にも関与する。近年、腸内細菌の代謝産物がアストロサイトに発現する aryl hydrocarbon receptor (AHR) を介して中枢神経系の炎症を抑制することが報告された<sup>30)</sup>。I 型インターフェロンはアストロサイトでの AHR の発現を誘導し、アストロサイト特異的に AHR の発現をノックアウトすることで炎症の増悪が認められた。腸内細菌はトリプトファンを代謝し AHR のリガンドを産生することが知られており、アンピシリンを投与することで AHR リガンドの産生抑制と EAE の悪化が誘導されたが、AHR リガンドの投与により改善したことが示された。また、ミクログリアの AHR が TGF- $\alpha$  の発現を誘導し、アストロサイトの活性化を抑制することも報告された<sup>31)</sup>。以上のように、腸内細菌の代謝産物が、中枢神経系の細胞に直接的に影響を与え、その炎症病態を修飾するとする報告がされており、今後の治療法への応用が期待される。

#### おわりに

腸内細菌叢と免疫系、中枢神経系との関連について多くのことが明らかとなりつつあり、それに伴い EAE、MS の病態への理解も深まっている。本稿では主に腸内細菌と T 細胞、グリア細胞との関連について述べたが、MS では、近年海外では B 細胞除去療法の効果が報告されて B 細胞についても関心が集まっている。MS の病態に液性免疫がどのように関与しているかについてはまだ不明な点が多いが、B 細胞が抗原提示やサイトカイン産生などにより病態に関与する可能性も考えられている。MS の再発期に腸内細菌を認識する IgA を産生 B 細胞が脳脊髄液中で検出されることも報告され<sup>32)</sup>、今後腸内細菌と B 細胞との関連についても研究の進展が待たれる。腸内細菌叢と MS 病態との関連が明らかになれば、病態の理解が進むとともに、治療への応用や、発症や再発の予防へつながる可能性もあり、今後の研究の進展が期待される。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

#### 文 献

- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683-747.
- Handel AE, Giovannoni G, Eberes GC, et al. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:156-166.
- Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009;31:677-689.
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009;139:485-498.
- Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008;453:620-625.
- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3<sup>+</sup> regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:12204-12209.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011;331:337-341.
- Goverman J, Woods A, Larson L, et al. Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell* 1993;72:551-560.
- Yokote H, Miyake S, Croxford JL, et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J pathol* 2008;173:1714-1723.
- Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2009;183:6041-6050.
- Beer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011;479:538-541.
- Lee Yk, Menezes JS, Umesaki Y, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4615-4622.
- Mizuno M, Noto D, Kaga N, et al. The dual role of short fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune disease models. *PLoS One* 2017;12:e0173032.
- Haghikia A, Jorg S, Duscha A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* 2015;43:817-829.
- Berker K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:10719-10724.
- Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:10713-10718.
- Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One* 2015;10:e0137429.
- Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis. *J Investig Med* 2015;63:729-734.
- Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016;7:12015.
- Chen J, Chia N, Kalarik KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep* 2016;6:1-10.

- 21) Takewaki D, Suda W, Sato W, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:22402-22412.
- 22) Cani PD, de Vos WM. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 2017;8:1765.
- 23) Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91-97.
- 24) Ansaldo E, Slayden LC, Ching KL, et al. *Akkermansia muciniphila* induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis. *Science* 2019;364:1179-1184.
- 25) Liu S, Rezende RM, Moreira TG, et al. Oral administration of miR-30d from feces of MS patients suppresses MS-like symptoms in mice by expanding *Akkermansia muciniphila*. *Cell Host Microbe* 2019;26:779-794.
- 26) Chen T, Noto D, Hoshino Y, et al. Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination. *J Neuroinflamm* 2019;16:165.
- 27) Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014;6:263ra158.
- 28) Erny D, De Angelis ALH, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015;18:965-977.
- 29) Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell* 2020;180:1067-1080.
- 30) Rothhammer V, Manciasfroni ID, Bunese L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med* 2016;22:586-597.
- 31) Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature* 2018;557:724-728.
- 32) Probstel A-K, Zhou X, Baumann R, et al. Gut microbiota-specific IgA B cells traffic to the CNS in active multiple sclerosis. *Sci Immunol* 2020;5:eabc7191.

## Abstract

### Gut environment and multiple sclerosis

Sachiko Miyake, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Daisuke Noto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Immunology, Juntendo University Graduate School of Medicine

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) and T cell-mediated autoimmune processes are assumed to be involved in its pathogenesis. Recently, accumulating evidence has indicated that commensal bacteria interact with the host immune system and that the alteration of commensal bacteria composition, termed dysbiosis, is associated with various autoimmune diseases including CNS autoimmune diseases. The effect of gut microbiota on disease has been initially shown in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), animal model of MS. Recent analysis of microbiota revealed dysbiosis in patients with MS including the reduction of short chain fatty acid (SCFA). Administration of SCFA ameliorates disease severity of EAE in association with the induction of regulatory T cells. Moreover metabolites of microbiota such as SCFA and tryptophan have been shown to influence glial functions in CNS. In this review, we introduce recent findings regarding the interaction between gut microbiota and MS both in EAE and MS.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:583-587)

**Key words:** multiple sclerosis, gut microbiota, EAE, short chain fatty acid