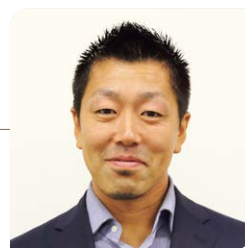


腸内細菌が脳機能を形づくる

～代謝産物・免疫・ホルモンを介した腸から脳へのシグナル伝達～

東京大学大学院 医学系研究科 骨免疫学寄付講座 特任准教授

宮島 倫生



はじめに

近年、脳腸相関という言葉をよく耳にされるかと思います。私たちの体には脳と腸が密接に影響し合う仕組みがあり、これを脳腸相関と呼びます。脳は体のさまざまな機能を制御する司令塔としての役割、腸は食べ物を消化する役割、という単純な分担だけではなく、両者は常に対話を交わし私たちの健康状態や心の動きに深く関わっていることが明らかになってきています。

腸は体の中で最大級の神経ネットワークを持ち免疫細胞が集まる重要な場所です。腸には脳に次ぐ数のニューロン（神経細胞）があり、「第二の脳」と呼ばれることもあります。また、体内の免疫細胞の多くが腸に存在しているため、腸は外から入ってくる物質をいち早く察知し、体の防御システムの中心として働いています。一方で脳は自律神経やホルモンを介して腸の動きや血流、消化液の分泌などを調整しています。たとえば、緊張するとお腹が痛くなったり、ストレスで下痢や便秘になったりすることがありますが、これは脳からのストレス信号が自律神経を経由して腸に伝わるためです。逆に、腸が不調のときに気分が落ち込んだり、イライラしやすくなったりすることがあります。これは、腸から脳へ送られる情報が、感情や思考に影響するためです。

最近では、腸内に住む100兆個以上の細菌、「腸内細菌叢」が脳の働きに重要な影響を与えることもわかってきました。腸内細菌は、食べ物を分解して栄養を作り出すだけでなく、神経伝達物質の材料や免疫調整物質を生み出し、それが血液や

神経を通じて脳に伝わります。こうした研究が進むにつれ、腸内細菌のバランスが、うつや不安障害などにも関与していることがわかってきています。このように、脳腸相関は単に「ストレスでお腹が痛くなる」といった関係を超え、「脳と腸、さらに腸内細菌を含めた三者が常に情報交換をして、心と体の状態を調整している」という関係が次第に明らかになってきています。そこで本記事では、腸の情報はどのように脳に伝わるのか？そして、腸内細菌はどのように脳の機能に影響を及ぼすのか？という点に絞って脳腸相関の一端をご紹介しますと思います。

腸の情報はどのように脳に伝わるのか？

かつて腸は単なる「消化・吸収の場」とみなされていましたが、現在では腸内細菌と神経系・免疫系・内分泌系とが密接に連携して巨大な「感覚器官」として働くことがわかってきています。感知された機械的な刺激や栄養状態、微生物の変化や炎症の状態は、主に神経を介した経路と血管を介した経路を通して脳へ伝達され、食欲や情動、認知機能などに広範な影響を及ぼすことが明らかになってきています。ここでは腸から脳への情報伝達の神経を介した経路と血管を介した経路についてご紹介します。

神経を介した経路

腸の情報を脳へと送る経路のひとつは迷走神経という脳から体内の多くの臓器へ広く分布する神経を介した経路です。腸クロム親和細胞は腸管上

皮に散在するホルモン分泌細胞である腸内分泌細胞の一種であり、食物による機械的な刺激や栄養分子、胆汁酸などによって活性化されます。腸クロム親和細胞が刺激を受けるとセロトニンが放出され、放出されたセロトニンは迷走神経末端の受容体に結合し、これにより迷走神経が活性化して腸から脳へと信号が伝達されます¹⁾。また、腸上皮細胞の中にはNeuropod cellと呼ばれる特殊な細胞集団がいて、腸上皮細胞でありながらニューロンと類似の構造をもち、ニューロンのように神経伝達物質をシナプス伝達様式で放出することで神経を介して脳へと情報を伝達することが示されています²⁾。一部の腸クロム親和細胞はNeuropod cellの特徴も持っています。

一方で、痛み、炎症、機械的な伸展などのより強い刺激は、迷走神経ではなく一次感覚ニューロンを介した経路で脳へと伝達されます。腸壁には組織損傷を引き起こしうる有害刺激を検知する侵害受容性のニューロンが広く分布しています。炎症や組織損傷の際には、腸上皮や免疫細胞が放出するプロスタグランジンのような炎症性メディエーターが侵害受容性のニューロンの応答の閾値を低下させ、わずかな入力でも強い応答を示すようになります。この信号は二次ニューロンへと伝達され、視床や扁桃体などの脳内の痛覚・不快感・情動の処理などに深く関与する中枢領域へと伝わります³⁾。

このように、腸から脳への神経を介した情報伝達は刺激の種類と強度に応じて経路が使い分けられています。

血管を介した経路

腸の情報を脳に伝える第二の経路は血管を介した経路です。

腸は体内で最も多くの免疫細胞が集積する臓器であり、病原菌や腸内細菌、食物抗原など、多様な環境シグナルに対して常に反応しています。異物や抗原は、T細胞やマクロファージといった免疫細胞を活性化し、IL-1 β やTNF- α などのサイトカインが放出されます。これらのサイトカインは腸局所で上皮バリアの維持や微生物制御に働くだけでなく、血流を介して脳に到達して中枢神経系の活動や炎症状態を調整します。例えばIL-1 β や

TNF- α は脳の血管内皮細胞のタイトジャンクションと呼ばれる細胞接着構造に変化をもたらし、血液脳関門 (blood brain barrier; BBB) の透過性を高めることで脳内のミクログリアやアストロサイトといったグリア細胞に炎症シグナルを伝えます⁴⁾。また、脳には脳室周囲器官と呼ばれるBBBを持たない領域があることが知られています。この領域では血中のサイトカインが直接ニューロンを活性化することが報告されています⁵⁾。このようなBBBを持たない領域やBBBの破綻が生じた領域では免疫細胞が直接脳内に浸潤することも報告されています^{4), 6)}。つまり、腸管での免疫環境変化が血管を介して脳に伝わる経路としては、サイトカインのような液性因子を介したものと免疫細胞が直接脳内へ浸潤する経路があるということです。サイトカインについては、近年、ニューロン上の受容体と結合して神経を介して脳へとシグナルが伝わる経路もあることがわかってきています⁷⁾。

腸は最大級の内分泌器官であり、腸内分泌細胞によって多様なホルモンが分泌されます。これらのホルモンは血流を介して脳のニューロンに作用し、摂食、情動、ストレス反応などを制御します⁸⁾。腸管上皮に散在する腸内分泌細胞によって分泌されたホルモンは毛細血管へと取り込まれ、脳を含む標的臓器へと運搬されます。このため、腸から分泌されたホルモンは血管を経由して脳へ情報を伝える血中シグナルとして機能します。脳実質の大部分ではBBBが強固に維持されているため、サイトカインなどと同様にホルモンが自由に侵入することは難しいですが、脳室周囲器官のようなBBBが不完全な領域では、血中ホルモンが比較的容易にニューロンへ直接アクセスできます。たとえばGLP-1という食事をとると小腸から分泌されるホルモンの受容体は脳室周囲器官のひとつである延髄の最後野という領域に高密度に発現し、GLP-1がこれらの領域でニューロンの活性化を誘導して摂食抑制に働くことが示されています⁹⁾。一方で、腸内分泌細胞から分泌される腸ホルモンの中にはBBBを通過して脳実質へ到達するものも存在します。食欲を亢進するホルモンであるグレリンはその典型例で、血中のグレリンがBBBおよび血液-脳脊髄液関門を能動的に通過し、視床下部という体温や食欲・睡眠を調節する

脳の領域のニューロンに発現するグレリン受容体を直接活性化して摂食行動を調節することが報告されています¹⁰⁾。これらの報告は、腸ホルモンの一部が脳室周囲器官に加えて、BBBが存在する領域へも輸送され、脳へと直接作用することを示しています。

このように腸の情報が脳へと伝わる経路として、神経を介した経路と血管を介した経路があり、血管を介した経路ではサイトカインやホルモンといった液性因子により腸の情報が脳内へと伝達されることが明らかになっています。

腸内細菌はどのように脳機能に影響を及ぼすのか？

腸内細菌は脳へ多様なかたちで信号を送り、その結果、情動・記憶・社会性・ストレス応答など幅広い脳機能が調節されます。信号の伝達経路としてよく研究されているのが、微生物自身が産生する代謝産物を介した経路ですが、腸内細菌は免疫細胞の状態を変化させたり、ホルモン分泌系を調節したりすることで、間接的に脳の活動へ影響を及ぼすことも知られています。本節ではまず腸内細菌代謝産物による直接的シグナル伝達を取り上げ、その後、免疫細胞およびホルモンを介した経路について紹介します【図】。

腸内細菌代謝産物

腸内細菌は消化管内で多様な代謝産物を産生し、それらが宿主の生理機能を制御していることが近年の研究により明らかとなっています。腸内

細菌そのものが脳に移行するわけではなく、腸内細菌が産生する代謝産物が脳の標的細胞に作用する点が重要であり、この腸内細菌代謝産物を介した腸-脳情報伝達は腸内環境が中枢神経系に影響を及ぼす最も基本的なメカニズムのひとつと言えるかと思います。

その代表例としてまず挙げられるのが、腸内細菌が食物繊維を発酵することにより生成する短鎖脂肪酸 (short-chain fatty acids; SCFA) です。酢酸・プロピオン酸・酪酸といったSCFAは腸で放出されると、その受容体を介して迷走神経を活性化することで脳内の摂食・代謝調節機構に直接影響を与えます¹¹⁾。また、無菌マウスでは脳内のミクログリアが未成熟状態にとどまりますが、SCFAの補充によってミクログリアの形態・転写状態が正常化することが報告され、腸内細菌代謝産物が脳免疫細胞の発達・恒常性維持に不可欠であることが示されています¹²⁾。さらに酪酸にはニューロンの遺伝子発現を調整する機能があり、海馬のニューロンの遺伝子発現を制御することでうつ様行動を抑制することが報告されています¹³⁾。

食べものに含まれるアミノ酸のひとつであるトリプトファンの代謝物は、腸内細菌と宿主が協調して生み出す複雑な代謝ネットワークの産物です。腸内細菌はトリプトファンを代謝してインドールやその誘導体を産生し、アリル炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor; AhR) のリガンドとして免疫細胞やグリア細胞の遺伝子発現を変化させます¹⁴⁾。特にインドール-3-プロピオン酸 (Indole-3-propionic acid; IPA) は血中を介して脳に到達

し、酸化ストレスからニューロンを保護する作用があることが報告されています¹⁵⁾。一方で、腸内細菌叢の変化が血中のトリプトファンやその代謝産物であるキヌレン酸類の濃度を変化させ、それが海馬などの神経新生障害を引き起こすことで不安やうつ様行動を変化させることも報告されています^{16), 17)}。また、腸クロム親和細胞のセロトニン産生は腸内細菌由来のSCFA

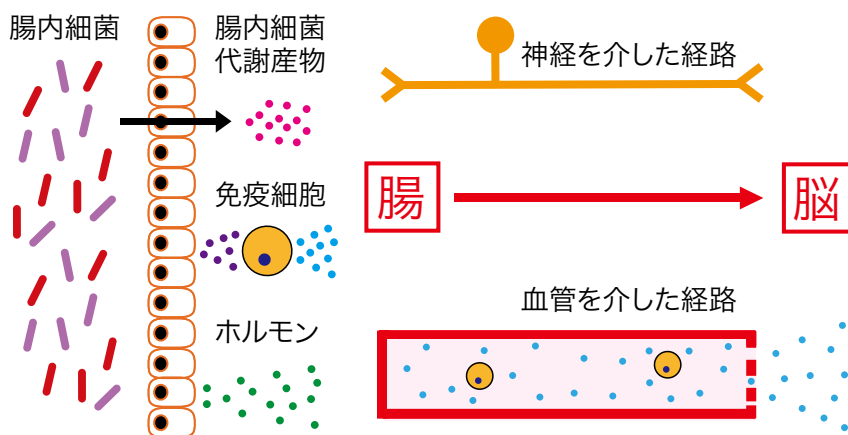


図 腸内細菌が脳に影響を及ぼすメカニズム

によっても促進され、迷走神経を直接活性化することで中枢の情動調節回路にも作用します¹⁸⁾。

腸内細菌が胆汁酸を変換して生じる化合物は二次胆汁酸と呼ばれ、脳機能に影響を及ぼす代謝物として注目されています。二次胆汁酸は肝臓から血中へ放出され、脳の血管内皮細胞やグリア細胞に発現する受容体を介して視床下部の代謝制御や炎症反応を調整します^{19), 20)}。肥満を誘導したマウスでは腸内細菌叢の変化により胆汁酸組成が改変され、視床下部の炎症が誘導されることが報告されていて、胆汁酸代謝は腸内細菌が脳の恒常性に影響を及ぼす経路のひとつと考えられています^{20), 21)}。

また、微生物の細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンやムラミルジペプチドは、腸管から血中に入り、ニューロンに発現する受容体を介して社会性・不安といった行動を制御することが報告されています。発達期の脳では、これらの微生物関連分子がシナプス形成のタイミングや感覚回路の調整に寄与することが示されていて、腸内細菌叢が早期脳発達に与える影響の分子基盤として注目されています²²⁾。

乳酸やコハク酸、トリメチルアミノオキシド (Trimethylamine N-oxide; TMAO)、ポリアミンなどの代謝物も、中枢神経系に作用する新たな候補分子として研究が進んでいる分子です²³⁾。これらの分子は脳のエネルギー代謝や神経活性化の調節に関わり、迷走神経を介したストレス応答や認知機能に影響を与えることが示されています。とくにTMAOは心血管代謝と中枢機能の結びつきを説明する分子として注目を集めています。また、ポリアミンは腸内細菌が産生量を大きく規定する分子群であり、オートファジー促進作用を通じてニューロンの恒常性維持や加齢関連変化の抑制に寄与します。また、微生物由来の代謝物である4-エチルフェニル硫酸 (4-ethylphenyl sulfate; 4EPS) はオリゴデンドロサイトの成熟を阻害し神経軸索の髄鞘形成を阻害することで不安様行動を亢進させることが明らかになっています²⁴⁾。また恐怖の記憶が安全な経験を重ねることで弱まっていく学習プロセスは恐怖消去学習と呼ばれていますが、恐怖消去学習には腸内細菌が必要であることが示唆されています²⁵⁾。恐怖消去学習と関連した腸内細菌由来化合物としてインドキシル硫酸を含め

た4種類の腸内細菌代謝産物が同定されており、腸内細菌代謝産物が脳機能へと影響を及ぼす一例です。

以上のように、腸内細菌叢は多様な代謝産物を介して脳機能にさまざまな影響を与えています。腸内環境の変動が精神疾患や神経変性疾患のリスクに結びつく背景には、このような複雑で精緻な分子ネットワークが存在していると考えられています。

免疫細胞

腸内細菌は微生物が本質的に持っている構造や分子群である微生物関連分子パターン (microbe-associated molecular patterns; MAMPs) を介して免疫細胞の活性化状態を制御し、腸局所にとどまらず中枢神経系にも影響を及ぼすことが明らかになってきています。特に腸管の免疫細胞は微生物環境の変化を感知し、サイトカインやケモカインなどを産生することで脳へと信号を伝えます。この「腸内細菌－免疫－脳」の経路は近年急速に理解が進み、腸内細菌叢の変化が情動や社会行動、記憶などの神経回路活動に影響を与えるメカニズムとして注目されています。

腸内細菌が全身のサイトカイン環境を変化させ、その結果として脳発達や行動に影響する例として、母体免疫活性化 (maternal immune activation; MIA) モデルがあります。ウイルス様の二本鎖RNAであるpoly (I:C) を妊娠マウスに投与して免疫系を活性化すると、出生仔に自閉症様の社会行動異常や反復行動が生じることが報告されています²⁶⁾。さらにIL-17Aを産生するT細胞である17型ヘルパーT細胞 (Th17細胞) が腸内細菌叢に依存して誘導されることが示されていて、MIAモデルにおける病態形成の鍵を握っています²⁷⁾。具体的には、母体腸管におけるTh17応答がIL-17Aの産生を増加させ、IL-17Aが胎児脳皮質のニューロン上の受容体に作用することで、神経回路の過剰な活動が生じ、出生後の社会行動障害に直結することが実証されています。さらに、特定の腸内細菌叢を持たないマウスではMIAによる行動異常が大きく減弱することが示されていて、妊娠期の腸内細菌が神経発達と行動に長期的影響を与えることが明らかになっています。

また、成体においても、腸内細菌がT細胞由来サイトカインを介して脳の情報処理や社会行動を調節することが示されています。T細胞を欠失したマウスやインターフェロン γ (IFN- γ) 欠損マウスで社会性行動が低下することが見出され、脳を覆って保護する膜である髄膜のT細胞から産生されるIFN- γ が前頭前野という領域のニューロンを介して社会行動を制御することが示されています²⁸⁾。無菌マウスや抗生物質処理マウスでは、髄膜T細胞のIFN- γ 産生が低下し社会性行動が障害されますが、IFN- γ を補うことで行動異常が減弱します。これらの結果から、腸内細菌に依存したT細胞機能とIFN- γ シグナルが、前頭前野のニューロンのネットワークの安定性と社会行動の制御に重要であることが示唆されています。

腸内細菌が末梢の炎症状態を変化させ、その変化がBBBを介して脳内免疫と神経活動に影響する例も知られています。腸炎を誘導したマウスや高脂肪食を与えられて育てられたマウスでは、腸管で誘導されたIL-6、TNF- α などのサイトカインの血中濃度が上昇し、脳の血管内皮細胞のタイトジャンクション構成分子や接着分子の発現変化を通じてBBBの性状を改変することが報告されています^{29),30)}。BBBが機能的に変化し血管透過性が亢進すると、末梢の炎症シグナルがミクログリアやアストロサイトに伝わりやすくなり、視床下部や海馬、前頭前野といった領域における神経炎症やシナプス可塑性に影響を与えます。これらの経路は、うつ様行動や認知機能低下と関連づけられていて、腸内細菌叢の変化が炎症性サイトカインを介して脳機能を変容させる実体の一つと考えられています。

ホルモン

腸内細菌が血管を介して脳にシグナルを伝達する経路の一つにホルモンを介した機構もあります。腸内細菌は腸管内での栄養素の代謝や上皮細胞へのシグナル伝達を通じて、腸ホルモン、ストレスホルモン、代謝ホルモンなど多様な内分泌因子の産生と感受性を変化させます。これらのホルモンは血流を介して中枢神経系に到達し、視床下部や脳幹などの血管やグリア細胞に作用することで、摂食やエネルギー代謝だけでなく、不安やうつ、

認知機能をも調節することが、動物実験とヒト研究の双方から示されています³¹⁾。

腸内細菌が腸内分泌細胞の機能を変化させ、GLP-1、PYY、グレリンなどの腸ホルモンの分泌量とタイミングを変えることで脳に影響を及ぼすメカニズムも知られています。腸内細菌が産生するSCFAは、腸内分泌細胞上の受容体に作用してGLP-1やPYY分泌を促進することが示されていて、無菌マウスや抗生物質処理マウスではこれら腸ホルモンの分泌が低下します³²⁾。腸内細菌を定着させたりSCFAを投与したりすることによりGLP-1分泌とインスリン応答が回復することから、「腸内細菌-SCFA-腸ホルモン」という軸が、代謝制御とともに脳機能の調節にも関与していると考えられています。GLP-1やPYYは迷走神経に作用するだけでなく、脳室周囲器官などの血液脳関門の脆弱部位から中枢に取り込まれ、摂食の抑制や、不安やストレス応答の変化に関与することが示されています³³⁾。腸内細菌叢の組成変化やプロバイオティクスの投与がGLP-1分泌を高め、同時に不安様行動や認知機能の改善と関連するという報告もあり、腸内細菌が腸ホルモンを介して血管・神経のそれぞれを介した経路を同時にかつ複合的に制御している可能性が示唆されています^{34),35)}。

ストレスホルモンを司る視床下部-下垂体-副腎 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal; HPA) 軸も、腸内細菌の影響を強く受ける経路です。HPA軸はストレスに应答して、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン→副腎皮質刺激ホルモン→グルココルチコイドの順にそれぞれ、視床下部、下垂体、副腎からホルモン分泌を引き起こし、代謝や免疫などを調節する生体のストレス応答システムです。グルココルチコイドはフィードバックによってHPA軸全体を制御し、ストレス適応の恒常性を維持します。また無菌マウスは拘束ストレスや免疫刺激に対して過大なストレス応答を示し、幼若期に通常の腸内細菌叢を定着させるとこの過剰応答が正常化することも示されています³⁶⁾。このことは、腸内細菌が発達期に生涯にわたるストレス感受性を規定していることを意味します。また、特定のプロバイオティクスの経口投与が、ストレスによって誘発されるグルココルチコイド分泌を低下させ、不安様・抑うつ様行動を軽減するとともに、扁桃体や前頭前野にお

けるGABA受容体サブユニット発現を変化させることが報告されています³⁷⁾。ヒトにおいても、乳酸菌・ビフィズス菌を含むプロバイオティクスや発酵食品の摂取がグルココルチコイドの日内分泌リズムやストレス反応性の変化と関連し、不安や抑うつ症状の軽減と結びつくことが報告されています^{38),39)}。

代謝ホルモンであるインスリンやレプチンも、腸内細菌を介した脳機能制御に関与していると言われています。肥満を誘導したマウスや高脂肪食負荷マウスでは腸内細菌叢バランスの乱れであるディスバイオーシスが生じ、代謝性エンドトキシン血症やインスリン抵抗性、レプチン抵抗性が亢進することが知られていますが、これらの代謝ホルモンの変化は摂食行動に影響することが報告されています^{21),40),41)}。一方で認知症患者やうつ・不安症状を有する患者に対するプロバイオティクス投与が、認知機能や情動状態の改善と関連することを示す報告も蓄積しつつあり、代謝経路やホルモンシグナルを介した腸内細菌と脳との連関が示唆されています^{38),42),43)}。

このように、腸内細菌は腸ホルモンや代謝ホルモン、HPA軸などの多様な内分泌因子の産生と感受性を変化させることで、脳の神経や行動に影響を及ぼしています。これらのホルモンは、神経や免疫と相互に影響し合いながら、腸内環境の情報を統合的に脳へと伝えるシステムを構成しています。

おわりに

脳と腸は、迷走神経に代表される神経を介した経路と、サイトカインやホルモンが血流を介して脳に作用する血管を介した経路により結びついていて、両者が協調的に作動することで脳の神経活動は精緻に調節されています。神経を介した経路は腸から脳へ瞬時に情報を伝達し、一方で血管を介したシグナルは脳血管やグリア細胞の機能状態を変化させることで、より持続的かつ広範な影響を及ぼします。加えて、SCFAやインドール類、胆汁酸などの微生物由来代謝産物は、神経系・免疫系・内分泌系に作用することで情動や記憶などの脳機能の長期的な形成基盤を構築することが明らかになっています。このように、腸内環境の変動

が脳機能へと影響を及ぼす背景には、神経を介した経路と血管を介した経路という複数の情報伝達モードが存在します。これらの経路を介して腸内細菌が脳へ与える作用をより詳細に解明することは、精神疾患や神経変性疾患の発症メカニズムを理解するうえで不可欠であるだけでなく、プロバイオティクス、プレバイオティクス、食事介入、糞便微生物移植などを含む腸内細菌叢の制御による新たな予防戦略・治療戦略の開発につながるものと期待されます。

【参考文献】

- 1) Bellono, N.W., Bayrer, J.R., Leitch, D.B., Castro, J., Zhang, C., O'Donnell, T.A., Brierley, S.M., Ingraham, H.A., and Julius, D. (2017). Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell* 170, 185-198.e116. 10.1016/j.cell.2017.05.034.
- 2) Kaelberer, M.M., Buchanan, K.L., Klein, M.E., Barth, B.B., Montoya, M.M., Shen, X., and Bohórquez, D.V. (2018). A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 361, 10.1126/science.aat5236.
- 3) Cao, B., Xu, Q., Shi, Y., Zhao, R., Li, H., Zheng, J., Liu, F., Wan, Y., and Wei, B. (2024). Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* 9, 155. 10.1038/s41392-024-01845-w.
- 4) Galea, I. (2021). The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cell Mol Immunol* 18, 2489-2501. 10.1038/s41423-021-00757-x.
- 5) Sun, Q., van de Lisdonk, D., Ferrer, M., Gegenhuber, B., Wu, M., Park, Y., Tuveson, D.A., Tollkuhn, J., Janowitz, T., and Li, B. (2024). Area postrema neurons mediate interleukin-6 function in cancer cachexia. *Nat Commun* 15, 4682. 10.1038/s41467-024-48971-1.
- 6) Goertz, J.E., Garcia-Bonilla, L., Iadecola, C., and Anrather, J. (2023). Immune compartments at the brain's borders in health and neurovascular diseases. *Semin Immunopathol* 45, 437-449. 10.1007/s00281-023-00992-6.
- 7) Jin, H., Li, M., Jeong, E., Castro-Martinez, F., and Zuker, C.S. (2024). A body-brain circuit that regulates body inflammatory responses. *Nature* 630, 695-703. 10.1038/s41586-024-07469-y.
- 8) Clemmensen, C., Müller, T.D., Woods, S.C., Berthoud, H.R., Seeley, R.J., and Tschöp, M.H. (2017). Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell* 168, 758-774. 10.1016/j.cell.2017.01.025.
- 9) Huang, K.P., Acosta, A.A., Ghidewon, M.Y., McKnight, A.D., Almeida, M.S., Nyema, N.T., Hanchak, N.D., Patel, N., Gbenou, Y.S.K., Adriaenssens, A.E., et al. (2024). Dissociable hindbrain GLP1R circuits for satiety and aversion. *Nature* 632, 585-593. 10.1038/s41586-024-07685-6.
- 10) Yanagi, S., Sato, T., Kangawa, K., and Nakazato, M. (2018). The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab* 27, 786-804. 10.1016/j.cmet.2018.02.008.
- 11) Cook, T.M., Gavini, C.K., Jesse, J., Aubert, G., Gornick, E., Bonomo, R., Gautron, L., Layden, B.T., and Mansuy-Aubert, V. (2021). Vagal neuron expression of the microbiota-derived metabolite receptor, free fatty acid receptor (FFAR3), is necessary for normal feeding behavior. *Mol Metab* 54, 101350. 10.1016/j.molmet.2021.101350.
- 12) Erny, D., Hrabě de Angelis, A.L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Muhlaker, T., Jakobshagen, K., Buch, T., et al. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 18, 965-977. 10.1038/nn.4030.
- 13) Schroeder, F.A., Lin, C.L., Crusio, W.E., and Akbarian, S. (2007). Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry* 62, 55-64. 10.1016/j.biopsych.2006.06.036.
- 14) Rothhammer, V., Borucki, D.M., Tjon, E.C., Takenaka, M.C., Chao, C.C., Ardura-Fabregat, A., de Lima, K.A., Gutiérrez-Vázquez, C., Hewson, P., Staszewski, O., et al. (2018). Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature* 557, 724-728. 10.1038/s41586-018-0119-x.
- 15) Chyan, Y.J., Poeggeler, B., Omar, R.A., Chain, D.G., Frangione, B., Ghiso, J., and Pappolla, M.A. (1999). Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid. *J Biol Chem* 274, 21937-21942. 10.1074/jbc.274.31.21937.

- 16) Deng, Y., Zhou, M., Wang, J., Yao, J., Yu, J., Liu, W., Wu, L., Wang, J., and Gao, R. (2021). Involvement of the microbiota-gut-brain axis in chronic restraint stress: disturbances of the kynurenine metabolic pathway in both the gut and brain. *Gut Microbes* 13, 1-16. 10.1080/19490976.2020.1869501.
- 17) Wang, M., Sun, P., Li, Z., Li, J., Lv, X., Chen, S., Zhu, X., Chai, X., and Zhao, S. (2023). Eucommiae cortex polysaccharides attenuate gut microbiota dysbiosis and neuroinflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: Beneficial in ameliorating depressive-like behaviors. *J Affect Disord* 334, 278-292. 10.1016/j.jad.2023.04.117.
- 18) Yano, J.M., Yu, K., Donaldson, G.P., Shastri, G.G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C.R., Ismagilov, R.F., Mazmanian, S.K., and Hsiao, E.Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264-276. 10.1016/j.cell.2015.02.047.
- 19) Higashi, T., Watanabe, S., Tomaru, K., Yamazaki, W., Yoshizawa, K., Ogawa, S., Nagao, H., Minato, K., Maekawa, M., and Mano, N. (2017). Unconjugated bile acids in rat brain: Analytical method based on LC/ESI-MS/MS with chemical derivatization and estimation of their origin by comparison to serum levels. *Steroids* 125, 107-113. 10.1016/j.steroids.2017.07.001.
- 20) Castellanos-Jankiewicz, A., Guzmán-Quevedo, O., Fénelon, V.S., Zizzari, P., Quarta, C., Bellocchio, L., Tailleur, A., Charton, J., Fernandis, D., Henricsson, M., et al. (2021). Hypothalamic bile acid-TGR5 signaling protects from obesity. *Cell Metab* 33, 1483-1492.e1410. 10.1016/j.cmet.2021.04.009.
- 21) Heiss, C.N., Mannerås-Holm, L., Lee, Y.S., Serrano-Lobo, J., Håkansson Glad, A., Seeley, R.J., Drucker, D.J., Bäckhed, F., and Olofsson, L.E. (2021). The gut microbiota regulates hypothalamic inflammation and leptin sensitivity in Western diet-fed mice via a GLP-1R-dependent mechanism. *Cell Rep* 35, 109163. 10.1016/j.celrep.2021.109163.
- 22) Arentsen, T., Qian, Y., Gkotzis, S., Femenia, T., Wang, T., Udekwu, K., Forssberg, H., and Diaz Heijtz, R. (2017). The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglrp2 modulates brain development and behavior. *Mol Psychiatry* 22, 257-266. 10.1038/mp.2016.182.
- 23) Ahmed, H., Leyrolle, Q., Koistinen, V., Kärkkäinen, O., Layé, S., Delzenne, N., and Hanhineva, K. (2022). Microbiota-derived metabolites as drivers of gut-brain communication. *Gut Microbes* 14, 2102878. 10.1080/19490976.2022.2102878.
- 24) Needham, B.D., Funabashi, M., Adame, M.D., Wang, Z., Boktor, J.C., Haney, J., Wu, W.L., Rabut, C., Ladinsky, M.S., Hwang, S.J., et al. (2022). A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice. *Nature* 602, 647-653. 10.1038/s41586-022-04396-8.
- 25) Chu, C., Murdock, M.H., Jing, D., Won, T.H., Chung, H., Kressel, A.M., Tsaava, T., Adoriso, M.E., Putzel, G.G., Zhou, L., et al. (2019). The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature* 574, 543-548. 10.1038/s41586-019-1644-y.
- 26) Choi, G.B., Yim, Y.S., Wong, H., Kim, S., Kim, H., Kim, S.V., Hoefler, C.A., Littman, D.R., and Huh, J.R. (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science* 351, 933-939. 10.1126/science.1231414.
- 27) Kim, S., Kim, H., Yim, Y.S., Ha, S., Atarashi, K., Tan, T.G., Longman, R.S., Honda, K., Littman, D.R., Choi, G.B., and Huh, J.R. (2017). Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature* 549, 528-532. 10.1038/nature23910.
- 28) Filiano, A.J., Xu, Y., Tustison, N.J., Marsh, R.L., Baker, W., Smirnov, I., Overall, C.C., Gadani, S.P., Turner, S.D., Weng, Z., et al. (2016). Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature* 535, 425-429. 10.1038/nature18626.
- 29) Mitchell, J., Kim, S.J., Howe, C., Lee, S., Her, J.Y., Patel, M., Kim, G., Lee, J., Im, E., and Rhee, S.H. (2022). Chronic Intestinal Inflammation Suppresses Brain Activity by Inducing Neuroinflammation in Mice. *Am J Pathol* 192, 72-86. 10.1016/j.ajpath.2021.09.006.
- 30) Han, Y., Zhao, T., Cheng, X., Zhao, M., Gong, S.H., Zhao, Y.Q., Wu, H.T., Fan, M., and Zhu, L.L. (2018). Cortical Inflammation is Increased in a DSS-Induced Colitis Mouse Model. *Neurosci Bull* 34, 1058-1066. 10.1007/s12264-018-0288-5.
- 31) Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaansen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A.V., et al. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev* 99, 1877-2013. 10.1152/physrev.00018.2018.
- 32) van der Hee, B., and Wells, J.M. (2021). Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol* 29, 700-712. 10.1016/j.tim.2021.02.001.
- 33) Holst, J.J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87, 1409-1439. 10.1152/physrev.00034.2006.
- 34) Chen, T., Tian, P., Huang, Z., Zhao, X., Wang, H., Xia, C., Wang, L., and Wei, H. (2018). Engineered commensal bacteria prevent systemic inflammation-induced memory impairment and amyloidogenesis via producing GLP-1. *Appl Microbiol Biotechnol* 102, 7565-7575. 10.1007/s00253-018-9155-6.
- 35) Fang, X., Zhou, X., Miao, Y., Han, Y., Wei, J., and Chen, T. (2020). Therapeutic effect of GLP-1 engineered strain on mice model of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *AMB Express* 10, 80. 10.1186/s13568-020-01014-6.
- 36) Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.N., Kubo, C., and Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 558, 263-275. 10.1113/jphysiol.2004.063388.
- 37) Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., and Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 16050-16055. 10.1073/pnas.1102999108.
- 38) Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., and Cazaubiel, J.M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 105, 755-764. 10.1017/S0007114510004319.
- 39) Boehme, M., Rémond-Derbez, N., Lerond, C., Laval, L., Keddani, S., Steinmann, M., Rytz, A., Dalile, B., Verbeke, K., Van Oudenhove, L., et al. (2023). *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* Reduces Perceived Psychological Stress in Healthy Adults: An Exploratory Clinical Trial. *Nutrients* 15, 10.3390/nu15143122.
- 40) Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R., and Gordon, J.I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444, 1027-1031. 10.1038/nature05414.
- 41) Morton, G.J., Cummings, D.E., Baskin, D.G., Barsh, G.S., and Schwartz, M.W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443, 289-295. 10.1038/nature05026.
- 42) Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O.R., Hamidi, G.A., and Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 8, 256. 10.3389/fnagi.2016.00256.
- 43) Pinto-Sanchez, M.I., Hall, G.B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J.T., Martin, F.P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., et al. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 153, 448-459.e448. 10.1053/j.gastro.2017.05.003.