

腸脳関連の最新知見

Gut-Brain Axis: Current Evidence and Clinical Implications

大学院生・研修医指導資料

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology
UCSF School of Medicine

2025 年度 神経・内分泌・免疫(NEI)ネットワーク教育シリーズ
最終更新: 2025 年

第1章 腸脳相関の概念と歴史的背景

腸脳相関 (gut-brain axis: GBA) とは、中枢神経系 (CNS) と消化管を双方向性に結ぶ複雑なコミュニケーションネットワークを指す。このネットワークは神経系・内分泌系・免疫系の三軸から構成され、近年はこれに腸内細菌叢 (gut microbiota) が加わり「腸脳微生物相関軸 (microbiota-gut-brain axis: MGB axis)」として認識されるようになった^[1,2]。

歴史的背景としては、1800年代末の William Beaumont (1785-1853) による胃瘻患者観察が端緒とされる。感情状態が胃の消化活動に影響することが初めて科学的に記述され、その後 Ivan Pavlov の消化腺反射研究、Walter Cannon の「fight-or-flight」理論における自律神経と消化管機能の関係解明が続いた^[3]。

現代の腸脳相関研究は1990年代以降の腸管神経系 (enteric nervous system: ENS) の解明、2000年代以降のメタゲノミクス技術の発展により飛躍的な進歩を遂げた。著者が長年研究対象としてきた神経・内分泌・免疫 (neuro-endocrine-immune: NEI) ネットワーク^[4]の観点からは、腸脳相関は単なる腸管と脳の二者間関係にとどまらず、生体全体の恒常性維持機構の中核をなすシステムとして理解すべきである。

表 1-1 腸脳相関研究の歴史的マイルストーン

年代	研究者・出来事	意義
1833年	William Beaumont: 胃瘻患者での観察	感情状態と消化機能の関係を初記述
1920s	Walter Cannon: fight-or-flight 反応	自律神経と消化管機能の連関解明
1981年	Gershon: ENS の「第二の脳」概念提唱	腸管独立神経系の確立
1998年	Mayer & Collins: 脳腸軸の神経生物学的解析	内臓過敏性と中枢感作機序の解明
2013年	Dinan & Cryan: Psychobiotics 概念提唱	腸内細菌を介したメンタルヘルス介入の概念化
2019年～	MGB axis 研究の爆発的進展 (メタゲノミクス時代)	腸内細菌叢・代謝産物・神経精神疾患の関連解明

第2章 腸管神経系(ENS)—「第二の脳」

腸管神経系 (ENS) は食道から直腸に至る消化管壁に存在する神経網であり、約5億個のニューロンから構成される (CNS ニューロン数の約1/2)。この細胞密度は脊髄に匹敵し、Michael Gershon により「腸の脳 (the second brain)」と命名された^[5]。

2.1 ENS の神経叢構造

Auerbach 神経叢(筋層間神経叢: myenteric plexus): 縦走筋と輪状筋の間に存在し、消化管の蠕動運動を自律的に制御する。

Meissner 神経叢(粘膜下神経叢: submucosal plexus): 粘膜固有層近傍に存在し、腸粘膜の分泌・吸収・血流調節を担う。

ENS は迷走神経を介した CNS との連絡なしに自律的に機能できる点が特筆される。ENS 内ではアセチルコリン (ACh) ・セロトニン (5-HT) ・一酸化窒素 (NO) ・VIP (血管作動性腸管ペプチド) ・サブスタンス P など 30 種類以上の神経伝達物質が産生される¹⁶⁾。

2.2 腸管セロトニン産生と ENS

腸管の腸内分泌細胞 (enterochromaffin cells: EC 細胞) は全身のセロトニンの約 90% を産生する。Yano ら (2015 年) は GF (germ-free) マウスの実験において、腸内細菌の定着なしでは腸管セロトニン含量が著明に低下し、特定の腸内細菌 (Clostridia 目) の定着により回復することを示した¹⁷⁾。この発見は腸内細菌叢と神経伝達物質産生の直接的連関を初めて証明したものである。

第 3 章 主要伝達経路 I — 神経系(迷走神経)

脳と腸をつなぐ神経経路の中心は迷走神経 (第 X 脳神経) である。迷走神経線維のうち約 80% が腸から脳への求心性線維 (afferent fibers) であり、残り 20% のみが脳から腸への遠心性線維 (efferent fibers) である¹⁸⁾。この非対称性は「腸から脳への情報伝達」が量的に優位であることを示す。

3.1 迷走神経求心路の情報伝達内容

- ・ 腸管の機械的刺激 (膨満感・蠕動波)
- ・ 腸管内化学的刺激 (pH・浸透圧・栄養素センシング)
- ・ 腸内細菌代謝産物 (短鎖脂肪酸・インドール類・胆汁酸)
- ・ 腸管免疫系からのサイトカインシグナル (IL-1 β , IL-6 等)

腸管求心性迷走神経が収束する脳幹核 (弧束核: nucleus tractus solitarius: NTS) からの情報は、傍腕核 (PBN) ・視床下部・扁桃核・前帯状皮質 (ACC) 等の上位中枢へと伝達される。扁桃核と ACC は情動処理の中枢であり、これが腸脳相関における情動・行動変化のメカニズムを解剖学的に説明する¹⁹⁾。

3.2 経皮的迷走神経刺激(ta-VNS)の臨床応用

迷走神経刺激 (vagus nerve stimulation: VNS) は治療抵抗性うつ病・てんかんに承認された神経調節療法である。非侵襲的経皮的耳介迷走神経刺激 (ta-VNS) が IBS の内臓過敏性改善に有効との報告があり、腸脳相関を利用した新たな治療モダリティとして注目される。

第4章 主要伝達経路 II — 内分泌系(HPA 軸)

視床下部—下垂体—副腎 (HPA) 軸はストレス応答の中核制御機構である。心理的・身体的ストレスは視床下部を刺激し、CRH (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン) を分泌する。CRH は下垂体前葉からの ACTH 分泌を誘導し、最終的に副腎皮質からコルチゾールが放出される^[10]。

4.1 コルチゾールの腸管への影響

- ・ 腸管透過性 (gut permeability) の亢進 - タイトジャンクション蛋白 (occludin, claudin-1) 発現低下
- ・ 腸管粘液分泌の抑制 - ゴブレット細胞機能障害
- ・ 腸内細菌叢組成変化 - Lactobacillus 属減少、Enterobacteriaceae 増加
- ・ 腸管免疫細胞機能の変調 - IgA 分泌抑制、マスト細胞活性化

4.2 腸管ホルモンによる脳への逆行性シグナル

腸管で産生される GLP-1 (glucagon-like peptide-1) ・ PYY (peptide YY) ・ CCK (cholecystokinin) 等の腸管ホルモンは、迷走神経および血流を介して視床下部の食欲・エネルギー代謝調節に関与する。特に GLP-1 受容体アゴニストは肥満・2型糖尿病治療に加え、神経保護作用・認知機能改善の可能性が報告されており^[11]、腸脳相関を介した神経変性疾患への治療応用が期待されている。

第 5 章 主要伝達経路 III — 免疫系(腸脳免疫軸)

腸管は体内最大の免疫器官であり、全リンパ球の約 70%が腸管関連リンパ組織（GALT: gut-associated lymphoid tissue）に存在する。腸脳免疫軸は腸管免疫系と中枢神経系免疫系（主にミクログリア）を連結する経路であり、近年の腸脳相関研究において最も注目されているシステムの一つである^[12]。

5.1 腸管炎症・サイトカインと脳機能

腸内細菌叢の乱れ（ディスバイオシス: dysbiosis）により腸管透過性が亢進すると、細菌由来成分（LPS: lipopolysaccharide）が全身循環に移行する（leaky gut syndrome）。LPS は TLR4（Toll-like receptor 4）を介してマクロファージ・単球を活性化し、TNF- α , IL-6, IL-1 β 等の炎症性サイトカインを大量産生する^[13]。

表 5-1 腸脳免疫軸における主要サイトカインの役割

サイトカイン	主な産生細胞	脳機能への作用	関連疾患
TNF- α	マクロファージ / 単球	BBB 透過性亢進、神経炎症誘発	うつ病、AD、PD
IL-6	マクロファージ / Th2	HPA 軸活性化、気分障害促進	MDD、不安障害
IL-1 β	NLRP3 インフラマソーム	ミクログリア活性化、病気行動誘発	神経変性疾患
IL-10	Treg/マクロファージ	神経炎症抑制、神経保護	抗炎症・保護的
IL-17	Th17 細胞	自己免疫的神経障害促進	MS、自己免疫性脳炎

5.2 血液脳関門(BBB)と神経炎症

炎症性サイトカインは以下の 4 経路で脳に作用する：

- ①BBB 直接透過(IL-6, TNF- α)
- ②能動輸送(特異的トランスポーター経由)
- ③迷走神経求心路を介したシグナル
- ④脳室周囲器官(circumventricular organs)迂回路。

慢性炎症状態では BBB 構造的整合性が損なわれ、より多くの免疫細胞・炎症因子が脳内に浸透する。脳内ミクログリアが持続的に活性化されると神経炎症（neuroinflammation）が慢性化し、うつ病・神経変性疾患の発症・増悪と深く関連する^[14]。

5.3 短鎖脂肪酸(SCFA)による抗炎症機序

腸内細菌による食物繊維の発酵により産生される短鎖脂肪酸 (SCFA: short-chain fatty acids) -特に酪酸 (butyrate) ・プロピオン酸 (propionate) ・酢酸 (acetate) -は以下の神経保護的作用を示す^[15] :

- ・ 制御性 T 細胞 (Treg) の誘導・維持促進 → 全身性炎症抑制
- ・ HDAC (ヒストン脱アセチル化酵素) 阻害作用 → 抗炎症遺伝子発現誘導
- ・ 腸管上皮バリア機能強化 → タイトジャンクション蛋白発現増加
- ・ BBB の構造的安定性強化 → 脳への炎症性物質流入抑制
- ・ ミクログリアの活性化抑制 → 神経炎症の慢性化防止

第 6 章 腸内細菌叢(マイクロバイーム)と腸脳相関

6.1 腸内細菌叢の概要

健常成人の腸内細菌叢は主として Firmicutes 門と Bacteroidetes 門から構成され、約 10^{14} 個 (体細胞数の約 10 倍)、 3.8×10^6 種の細菌遺伝子を含む^[16]。腸内細菌叢は以下の機能を通じて宿主の恒常性維持に寄与する：ビタミン合成 (B 群・K)、SCFA 産生、神経伝達物質・前駆体産生、病原体排除、免疫系の発達・成熟。

6.2 腸内細菌と主要神経伝達物質の産生調節

表 6-1 腸内細菌叢が調節する神経伝達物質

神経伝達物質	関与する腸内細菌	産生メカニズム	脳機能への影響
セロトニン (5-HT)	Clostridia 目、Turicibacter	トリプトファン代謝、EC 細胞刺激	気分調節、内臓感覚
GABA	Lactobacillus, Bifidobacterium	グルタミン酸脱炭酸反応	抗不安、鎮静
ドーパミン前駆体 (DOPA)	Bacillus, Serratia 属	チロシン水酸化	動機・報酬系、運動制御
アセチルコリン	Lactobacillus plantarum	コリン代謝経路	記憶・学習
BDNF	Lactobacillus rhamnosus	HDAC 阻害→遺伝子発現誘導	神経可塑性、抗うつ

6.3 ディスバイオシス(dysbiosis)と関連疾患

ディスバイオシスとは腸内細菌叢の多様性低下・組成異常を指し、以下の疾患との関連が報告されている：

- ・ 機能的消化管疾患（過敏性腸症候群：IBS、機能的ディスペプシア）
- ・ 炎症性腸疾患（IBD：クローン病・潰瘍性大腸炎）
- ・ 精神疾患（大うつ病性障害：MDD・不安障害・PTSD）
- ・ 神経発達症（自閉スペクトラム症：ASD・ADHD）
- ・ 神経変性疾患（パーキンソン病：PD・アルツハイマー病：AD）
- ・ 代謝性疾患（肥満・2型糖尿病・非アルコール性脂肪肝疾患）

第7章 腸脳相関関連疾患の最新知見

7.1 過敏性腸症候群(IBS)

IBSは腸脳相関障害の代表的疾患であり、腸管機能異常・内臓過敏性亢進・精神的ストレスとの深い関連を特徴とする（Rome IV criteriaに基づく診断）^[18]。IBS患者では以下の腸脳相関異常が確認されている：

- ・ 腸管5-HT代謝異常（SERT: serotonin transporterの発現変化）
 - 下痢型IBSではSERT発現低下
- ・ 腸管透過性亢進（タイトジャンクション蛋白の発現低下）
- ・ 腸内細菌叢の多様性低下（Lactobacillus属・Bifidobacterium属の減少）
- ・ 視床下部－扁桃体回路の感作（central sensitization）－内臓痛の閾値低下
- ・ 腸管肥満細胞活性化 – CRH受容体を介した腸管透過性亢進

7.2 大うつ病性障害(MDD)と腸内細菌叢

メタアナリシス（Simpsonら、2021年）^[19]では、うつ病患者においてLactobacillus属・Bifidobacterium属の減少、Bacteroidetes門の増加が一貫して観察された。うつ病発症の「炎症仮説」との統合：LPS誘発性の全身性低グレード炎症がIDO（indoleamine-2,3-dioxygenase）活性化を通じてトリプトファン代謝をセロトニン合成から神経毒性キヌレニン経路に偏向させることで、うつ病を発症・維持させると考えられている^[20]。

7.3 パーキンソン病(PD)と腸脳相関

PD患者では便秘が診断の10-20年前から先行して出現することが知られており、腸脳軸を介した α -シヌクレイン（ α Syn）の伝播仮説（Braak仮説）が提唱されている^[21,22]。すなわち、腸管ENSニューロンでの α Syn蓄積が迷走神経を介して脳幹へと上行伝播するとされる。迷走神経切断術（vagusotomy）施行例でのPD発症リスク低下（HR: 0.51, 95%CI: 0.28-0.95）を示したコホート研究^[23]は、この仮説を強力に支持する。

7.4 アルツハイマー病(AD)と腸内細菌叢

AD 患者の腸内細菌叢は Firmicutes/Bacteroidetes 比の低下を示し、腸内細菌由来のアミロイド様物質 (curli 蛋白) が全身性炎症を介して脳内 A β 蓄積を促進する可能性が示唆されている^[24]。無菌 AD モデルマウスでは脳内アミロイド沈着が著明に軽減されることが報告され、腸内細菌叢が AD 病態形成に積極的に関与することが動物実験レベルで証明された。GLP-1 受容体アゴニストとの組み合わせによる腸脳相関を介した AD 予防が新たな研究領域として浮上している。

7.5 自閉スペクトラム症(ASD)と腸内細菌叢

ASD 児では消化管症状の合併頻度が 50-70%に達し、腸内細菌叢の多様性低下、*Prevotella copri* の減少、*Clostridium* 属の増加が報告されている^[25]。GF マウスおよび ASD モデルマウスへの *Lactobacillus reuteri* 投与により社会性行動が改善することが示され^[25]、腸内細菌叢と ASD の行動表現型との因果関係が示唆されている。便微生物叢移植 (FMT) の ASD 行動症状への効果については現在 RCT が進行中である。

第 8 章 最新エビデンス(2022-2025 年)

EBM-1: プロバイオティクスによる抑うつ・不安症状改善

【Evidence Level: Ia — メタアナリシス(RCT)】

Liu RT ら (2023 年, *Front Psychiatry*)^[26]によるメタアナリシスでは、34 件の RCT (n=3, 105) を解析し、プロバイオティクス・プレバイオティクス・シンバイオティクスの投与がうつ病症状 (SMD: -0.43, 95%CI: -0.56~-0.29) および不安症状 (SMD: -0.36, 95%CI: -0.49~-0.23) を有意に改善することが示された。特に *Bifidobacterium longum* および *Lactobacillus rhamnosus* GG を含む多菌株製剤が単菌株製剤より優れた効果を示し、治療期間 4-8 週間が有効とされた。

臨床的意義: 薬剤抵抗性うつ病や抗うつ薬副作用が問題となる患者においてプロバイオティクスが補完的治療選択肢となりうる。ただし現時点では既存治療 (抗うつ薬・CBT) との併用が推奨され、単独治療としてのエビデンスは不十分である。

EBM-2: 腸内細菌代謝産物と不安行動の直接的因果関係証明

【Evidence Level: II — 機序解明研究(動物実験+部分的ヒトデータ)】

Needham BD ら (2022 年, *Nature*)^[27]は、腸内細菌代謝産物 4-エチルフェニル硫酸 (4-ethylphenyl sulfate: 4EPS) が血液脳関門を通過して乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) の機能を障害し、社会的孤立ストレス下のマウスで不安様行動を有意に増強することを示した。GF マウスへの 4EPS 投与により不安行動が再現され、腸内細菌代謝産物と脳行動の直接的因果関係が初めて証明された。4EPS の主要産生菌 (*Clostridiales* 目特定菌) の制御が新規抗不安薬標的として有望である。

臨床的意義: 不安障害患者における腸内細菌叢プロファイリングが疾患バイオマーカーとなる可能性と、腸内細菌代謝産物を標的とした新規治療法開発への道を拓く知見である。

第9章 Clinical Pearls

◆ Pearl 1: 消化器症状・精神症状の系統的同時評価

IBS 患者の 50~90%に何らかの精神症状(不安・うつ・PTSD)が合併する。消化器科受診患者への PHQ-9・GAD-7 スクリーニングの理論的根拠として腸脳相関を提示できる。同様に精神科外来患者への消化管症状問診(腸管炎症バイオマーカー含む)が診療に有用である。

◆ Pearl 2: 抗菌薬投与後の精神症状変化への注意

広域抗菌薬(特にフルオロキノロン系・克林ダマイシン)は腸内細菌叢を著明に変化させ、一時的な気分変動・集中力低下・睡眠障害を引き起こすことがある(抗菌薬関連神経精神症状)。抗菌薬投与歴の確認と必要に応じたプロバイオティクス補充を検討する。

◆ Pearl 3: 食事・生活習慣による腸脳相関の最適化

地中海食(Mediterranean diet)が大うつ病性障害の発症リスクを約 33%低下させるメタアナリシス(Lassale et al., 2019)のメカニズムとして、腸内細菌叢多様性維持による腸脳相関の最適化が関与する。食物繊維(20-30 g/日)・発酵食品・オメガ3脂肪酸の摂取を推奨する根拠となる。

◆ Pearl 4: サイコバイオティクスの位置づけ

精神疾患に対するサイコバイオティクス(psychobiotics: Dinan & Cryan, 2013年提唱)の概念は確立しつつあるが、現時点での推奨は補助療法にとどまる。第一選択治療(抗うつ薬・認知行動療法)の代替にはならない。製品選択においては菌株特異性・生存性・投与量の確認が必要である。

◆ Pearl 5: PD 診断における消化管症状の先行性

PD 患者では便秘・嗅覚障害・REM 睡眠行動障害が診断の 10-20 年前から出現する(前駆症状期)。若年者の難治性便秘では神経変性疾患前駆症状としての腸脳相関異常を念頭に置き、長期的フォローアップを検討する価値がある。

◆ Pearl 6: NEI ネットワークとしての統合的理解

腸脳相関は神経系だけの現象ではなく、内分泌系(HPA 軸・腸管ホルモン)・免疫系(GALT・サイトカイン)との複合システムである。著者が専門とする NEI ネットワークの視点から、治療介入においても神経系・内分泌系・免疫系の三軸を統合した戦略が最適な臨床アウトカムをもたらす。

参考文献

- [1] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877–2013. PMID: 31460832. [Systematic Review / Narrative Review]
- [2] Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med.* 2023;74:439–453. PMID: 36327210. [Review]
- [3] Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(5):286–294. PMID: 22392290.
- [4] Yoshida S, et al. COX-2-selective inhibitors and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(3):547–554. PMID: 10719306.
- [5] Gershon MD. *The Second Brain.* New York: Harper Perennial; 1999.
- [6] Furness JB. *The Enteric Nervous System.* Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
- [7] Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264–276. PMID: 25860609. [Evidence Level II]
- [8] Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry.* 2018;9:44. PMID: 29593576.
- [9] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci.* 2018;12:49. PMID: 29467611.
- [10] Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics.* 2018;15(1):5–22. PMID: 29380303.
- [11] Hölscher C. Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(4):333–348. PMID: 32064967.
- [12] Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis.* 2020;136:104714. PMID: 31863919.
- [13] Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):77–89. PMID: 28164854.
- [14] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22–34. PMID: 26711676.
- [15] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol.* 2020;11:25. PMID: 32082260.
- [16] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *Cell.* 2016;164(3):337–340. PMID: 27474994.
- [17] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(38):16050–16055. PMID: 21876150.
- [18] Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2566–2578. PMID: 28657875.
- [19] Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression — a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2021;83:101943. PMID: 33271426. [Systematic Review]
- [20] Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(3):426–436. PMID: 20580165.
- [21] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015;30(3):350–358. PMID: 25476529.
- [22] Braak H, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion. *J Neural Transm.* 2003;110(5):517–536. PMID: 12721813.
- [23] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015;78(4):522–529. PMID: 26031848.
- [24] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;7:41802. PMID: 28176819.

- [25] Sgritta M, Dooling SW, Bhaskaran SA, et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. 2019;101(2):246–259. PMID: 30522860.
- [26] Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics on depressive symptoms and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1169736. [Evidence Level Ia — Meta-analysis of RCTs]
- [27] Needham BD, Funabashi M, Adame MD, et al. A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice. *Nature*. 2022;602(7898):647–653. PMID: 35173339. [Evidence Level II]
- [28] Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486–1501. PMID: 33493503.