研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-500	21-241	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Alterations of kynurenine pathway in alcohol use disorder and abstinence: a link with gut microbiota, peripheral inflammation and psychological symptoms.
アルコール使用障害と断酒でのキヌレニン経路の変化：　腸内細菌叢、末梢性炎症、精神症状との関連

執筆者

Leclercq S, Schwarz M, Delzenne NM, Stärkel P, de Timary P.

掲載誌

Transl Psychiatry. 2021; 11(1):503. doi: 10.1038/s41398-021-01610-5.

キーワード	PMID:
アルコール使用障害 AUD、キヌレニン経路、トリプトファン、腸内細菌叢	34599147

要　旨

目的：アルコール使用障害（AUD）は腸管壁浸漏や腸内細菌叢の変化を伴う精神的疾患であり、また、腸内細菌と感情的症状や認知症状との関連が報告されている。腸−脳伝達は免疫や代謝、神経経路によって作動しているが、腸−脳伝達経路の AUD 患者での役割は良く分かっていない。トリプトファン（TRP）−キヌレニン（KYN）経路から生成される代謝産物が、腸内細菌、宿主免疫応答、脳機能の間の接点となっていることから注目されている。セロトニンの前駆物質である TRP は、主に KYN 経路で分解される。KYN 経路の副産物としてキヌレン酸（KYNA）とキノリン酸（QUIN）があり、KYNA は神経防御性代謝物であり、NMDA 受容体の拮抗薬として作用する。QUIN は神経毒性代謝物であり、NMDA 受容体作動薬として作用する。本研究は、AUD 患者の血液 KYN 代謝産物レベルを測定し、代謝物と炎症、腸内細菌叢と精神症状の関連性について検討した。

方法：対象は AUD 患者 57 名で、3 週間の解毒プログラムの開始（T1）と終了（T2）時点で採血して血液 KYN 代謝物レベルを解析した。TRP 代謝物は HPLC 法で測定した。炎症性マーカーとして hsCRP を比濁法で、サイトカイン（TNFα、IL-6、IL-10）をマルチプレックスアッセイで測定した。精神的症状（うつ、不安、アルコール渇望）は自己申告質問表を使用して評価し、注意力（認知機能）は選択的注意試験（SAT）で評価した。腸内細菌叢は患者糞便検体の 16S rDNA を測定して Seq 解析し、短鎖脂肪酸（SCFA）と中鎖脂肪酸は四重極 GC-MS で測定した。

結果：AUD 患者の T2 で、QUIN が増加し、KYNA が低下した。また、ALD 患者では hsCRP レベルが高く、うつや不安、アルコール渇望が高く、SAT での反応時間が長かった。hsCRP は KYN/TRP 比と正の相関を示し、一方、KAT 活性［KYNA 産生酵素］や KYNA/QUIN 比と負の相関を示した。また、TNFα、IL-6、IL-10 は QUIN と正の相関を示した。TRP レベルはうつ症状と負の相関を、KYNA はアルコール渇望と負の相関を、QUIN は SAT 反応遅延と関連していた。腸内細菌叢の解析で、*Faecalibacterium*（*F.*） *prausnitzii*［抗炎症性細菌］が KYN、QUIN、IDO+TDO［KYN 産生酵素］活性と負の相関を示した。また、*F. prausnitzii* と KAT 活性、KYNA/QUIN 比との関連性が認められた。AUD 患者で、中鎖脂肪酸のヘキサン酸やヘプタン酸は低レベルであったが、酪酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸は IDO+TDO 活性と負の相関を示した。

結論：本研究の結果は、AUD 患者 3 週間の禁酒終了時点で KYN 経路が活性化され、QUIN レベルの増加と KYNA レベルの減少で神経毒性環境に移行していることを示している。AUD 患者では抗炎症性効果を生じる SCFA 産生菌 *F. prausnitzii* と代謝産物の酪酸や中鎖脂肪酸は TRP 代謝経路の調節で役割を果たしていることが推測される。腸内細菌叢の操作による KYN 経路の調節を介したグルタミン酸作動性神経伝達を標的とする介入は、アルコール関連行動を制御する興味深い代替療法になると思われる。