研究・調査報告書

| 分類番号 | | 報告書番号 | 担当 |
|---|---|---|---|
| B-142 | B-500 | 21-248 | 元高崎健康福祉大学　八田愼一 |

**題名（原題／訳）**

Sex-specific effects of synbiotic exposure in mice on addictive-like behavioral alterations induced by chronic alcohol intake are associated with changes in specific gut bacterial taxa and brain tryptophan metabolism.
マウスで慢性アルコール摂取で生じる嗜癖様行動の変化に対するシンバイオティクス曝露の性特異的効果は特異的な腸細菌群の変化や脳トリプトファン代謝と関連している

**執筆者**

Pizarro N, Kossatz E, González P, Gamero A, Veza E, Fernández C, Gabaldón T, de la Torre R, Robledo P.

**掲載誌**

Front Nutr. 2021; 8:750333. doi: 10.3389/fnut.2021.750333.

| キーワード | PMID: |
|---|---|
| アルコール、嗜癖、シンバイオティクス synbiotics、microbiota、性差 | 34901109 |

**要　旨**

**目的**：慢性アルコール（Alc）摂取で腸細菌叢恒常性の混乱（ディスバイオシス（DB））が生じ、DB と情動や認知での変化が密接に連関していることが示されている。一方、腸内細菌叢の調節で慢性 Alc 摂取と関連した行動変化を防げるかどうか、分かっていない。DB の回復にシンバイオティクス（Syn、synbiotics）［腸内細菌叢バランスを改善する生菌を含む食品（Probiotics）と有用菌の増殖を促進する栄養成分を含む食品（Prebiotics）の併用］食品の使用が有効であることが示唆されている。本研究は、マウスで Alc 関連嗜癖行動の進展に対する Syn 食品の効果と、その効果が代表的細菌種の量、短鎖脂肪酸、ならびに、前頭前皮質と海馬のトリプトファン代謝や神経伝達物質レベルでの変化と関連するかを検討した。

**方法**：C57BL/6J 雄性マウス（MM）および雌性マウス（FM）を使用した。エタノールは 2 日間隔の 2 ボトル選択法で 21 日間投与し、その後 7 日間エタノールを離脱した。Syn（乳酸菌類とイヌリン）はエタノール投与および離脱期を通じて飼料として投与した。マウスの行動変化は、ガラス玉覆い隠し試験［不安様行動］、新奇物体認識試験［記憶機能］、尾懸垂試験［うつ様行動］で解析した。腸内細菌叢はマウス糞便の 16S rRNA を測定して解析した。糞便中の短鎖脂肪酸は HPLC-MS/MS 法で、脳のトリプトファン代謝物と神経伝達物質は LC-MS/MS 法で測定した。

**結果**：慢性 Alc 曝露で、MM および FM の Alc 摂取が上昇した。Alc の離脱後、MM および FM で再燃様行動が観察されたが、しかし、不安や認知での障害は FM でのみ認められた。Syn 処置は、両性のマウスで、Alc 摂取の上昇と再燃を低下させた。さらに、Alc 離脱後に FM で観察された不安様状態と認知障害は Syn 投与で消失した。Alc による細菌量と代表的細菌種の変化は両性で異なっていた。FM の Syn 曝露で、*Prevotellaceae*［食物繊維分解能力］と *Ruminococcaceae*［セルロース分解能力］での Alc による変化が阻止された。MM の Syn 曝露で Alc で生じた *Akkermansia*［ムチン分解性］と *Muribaculum* の変化は回復した。Alc 離脱後、前頭前皮質と海馬でのトリプトファン代謝やノルアドレナリン、ドパミン、GABA 濃度は、細菌量や行動変化における性依存的な変化と相関していた。

**結論**：本研究の結果は、Syn 食品での介入による腸内細菌叢の調整は Alc 関連嗜癖行動を抑制することで有益であることを示唆し、これらの効果は脳−腸系を介して仲介されていると考えられる。また、Syn 曝露は MM および FM の腸−脳系に異なった影響を与えることが示唆される。