

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210	B-500	22-273	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Gut microbiota regulates chronic ethanol exposure-induced depressive-like behavior through hippocampal NLRP3-mediated neuroinflammation. 腸内細菌叢は慢性エタノール曝露で生じるうつ様行動を海馬 NLRP3 仲介性神経炎症を介して調節している			
執筆者			
Yao H, Zhang D, Yu H, Yuan H, Shen H, Lan X, Liu H, Chen X, Meng F, Wu X, Zhang G, Wang X.			
掲載誌			
Mol Psychiatry. 2023; 28(2):919-930. doi: 10.1038/s41380-022-01841-y.			
キーワード			PMID:
アルコール、腸内細菌叢、NLRP3 インフラマソーム、うつ様行動、海馬			36280756
要旨			
<p>目的: 神経炎症を誘導する慢性エタノール (EtOH) 曝露 (CEE) はうつ病発症を高める危険因子であるが、その機序は不明である。最近の研究で、精神疾患、EtOH 曝露、腸内細菌叢との間の関連性が示されている。うつ病は遺伝的あるいは環境的因子だけではなく、免疫の活性化と炎症促進性サイトカインの遊離で影響を受ける。自然免疫系の重要な成分にインフラマソームがあり、NLRP3 インフラマソーム (NLRP3-Ifms) では、NLRP3 仲介性神経炎症とミクログリアの活性化が抑うつ症状を増悪することが示されている。また、腸内細菌叢の清浄で EtOH 曝露による NLRP3-Ifms の活性化と神経炎症が軽減される。これらの観点から、本研究は CEE によるうつ様行動の機序と腸内細菌叢の役割について検討した</p> <p>方法: 雄性 C57BL/6N マウスを使用した。マウスへは 20% EtOH を 90 日間投与し、また、61-90 日目にプロバイオティクス (PBT、probiotics) [BIOTICS: <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Bifidobacterium</i> 含有食品] を 30 日間投与した。海馬 NLRP3 の遺伝子抑制は RNA 干渉 (siRNA) で行った。糞便移植療法 (FMT、fecal microbiota transplantation) はレシピエント (RCPT) マウスの腸内細菌叢を清浄後、調製したドナーマウス糞便試料を経口投与して行った。マウスの行動は、オープンフィールド試験、高架十字迷路試験、強制水泳試験で評価した。腸内細菌叢、炎症性サイトカイン、うつ様行動の関連は媒介分析 (causal mediation analysis) で解析した。</p> <p>結果: CEE 負荷マウスで、不安様行動とうつ様行動、海馬神経障害が生じたが、これらは PBT 投与や EtOH 非負荷マウスからの FMT で軽減された。一方、CEE 曝露マウス (ドナー) からの FMT は、RCPT マウスの不安様行動とうつ様行動、腸管バリア透過性上昇、血清炎症因子の増加、海馬神経炎症、NLRP3-Ifms の活性化を生じた。海馬 NLRP3 の発現抑制で、CEE マウスで見られた不安様行動、うつ様行動、海馬神経障害、さらに血清 LPS と炎症性サイトカインの上昇は阻止された。NLRP3 発現抑制マウスからの FMT で、RCPT マウスではうつ様行動、NLRP3-Ifms や神経炎症の活性化、海馬神経障害が生じた。NLRP3 発現抑制マウス FMT の RCPT マウスでの媒介分析の結果から、うつ様行動の増加は LPS や炎症性サイトカインで仲介されていることが示された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、CEE はディスバイオーシス [腸内菌共生バランス失調] を誘導し、血液での LPS と炎症性サイトカインを増加し、海馬での NLRP3-Ifms を活性化し、神経炎症とうつ様行動を導くこと示している。腸内細菌叢は CEE で生じる海馬 NLR3 仲介性神経炎症とうつ様行動の両方に寄与していることが示唆される。本研究で示した CEE 誘導性うつ病の新たな機序は、CEE 関連精神疾患に対する治療介入への可能性を提示するものである。</p>			