

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-520	24-251	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Intragastric administration of short chain fatty acids greatly reduces voluntary ethanol intake in rats. ラットで短鎖脂肪酸の胃内投与は自発的エタノール摂取を著しく低下させる			
執筆者			
Quintanilla ME, Santapau D, Diaz E, Valenzuela Martinez I, Medina N, Landskron G, Dominguez A, Morales P, Ramírez D, Hermoso M, Olivares B, Berríos-Cárcamo P, Ezquer M, Herrera-Marschitz M, Israel Y, Ezquer F.			
掲載誌			
Sci Rep. 2024; 14(1):29260. doi: 10.1038/s41598-024-80228-1.			
キーワード			PMID:
アルコール使用障害 AUD、腸内細菌-脳系、短鎖脂肪酸、酪酸			39587197
要旨			
<p>目的: アルコール使用障害(AUD)の発症や進展で、腸内細菌と中枢神経系(CNS)間の情報伝達の役割の重要性が示されており、細菌叢の混乱は腸-脳系を介して脳機能や行動に影響を与え、依存のサイクルを促進する。一方、ラクトバチルスのような有益な細菌類のプロバイオティクス補充療法が AUD の治療選択肢として示されているが、エタノール(EtOH)関連行動へのプロバイオティクスの作用を仲介している機序は十分に解明されていない。腸内細菌由来の主要な 3 種類の短鎖脂肪酸(SCFA)である酢酸、プロピオン酸、酪酸は、抗炎症性性質や腸管バリア保護作用、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用による神経活性化性質などが示されており、SCFA 補充は AUD 治療の選択肢の候補として注目されている。本研究は、SCFA 混合物の投与による EtOH 摂取への影響とその機序について検討した。</p> <p>方法: Wistar 系由来アルコール嗜好性雄性 UChB ラットを使用した。SCFA 混合物(酢酸、プロピオン酸、酪酸)は各々300 mg/kgを2回/日、6日間、強制経口投与した。その後、EtOH(10%)を2ボトル自由選択法(2BFC)でSCFAと共に7日間投与して、EtOH消費を測定した。また、EtOHを2BFCで58日間投与した後、SCFAをEtOHと共に5日間投与してEtOH消費を測定した。ラットからは血液、近接結腸、肝臓、脳を採取して解析を行った。組織は(免疫)組織化学法で評価した。側坐核のトランスクリプトミクス解析はRNA-seq法で行った。アストロサイトとミクログリアは、それぞれGFAPとIba1染色を指標に解析した。mRNAはqPCR法で測定した。</p> <p>結果: EtOH 負荷前の SCFA の投与で自発的 EtOH 摂取の開始が 85% 抑制され、EtOH 嗜好性も低下した。さらに、EtOH 摂取 2 ヶ月後の SCFA 投与は EtOH 消費の 90% の低下と EtOH 嗜好性の低下を生じた。SCFA のこれらの治療的効果には、以下の EtOH による変化に対する効果が関連していた: (1) 腸炎症(IL1β、IL8、TNF-α発現増加)と腸障害の抑制、(2) 血液 LPS レベルと肝臓炎症の減少、(3) アストロサイトとミクログリアの活性化[神経炎症]の抑制、(4) 側坐核遺伝子発現変化の抑制。また、SCFA のなかで酪酸が最も効果的で、用量依存性に EtOH 摂取を減少させ、線条体と前頭前皮質の H3 ヒストンアセチル化レベルを増加した。</p> <p>結論: 本研究は SCFA、特に酪酸の投与は EtOH 摂取の開始を阻止し、慢性アルコール摂取の確立後の自発的 EtOH 摂取を減少することを示した。これらの治療的効果は EtOH による腸管構造の変化や腸管、肝臓、脳での炎症の低下、線条体と前頭前皮質でのヒストンアセチル化の増加が関与している。本研究の結果は、AUD に対処するための予防と介入の方策として、簡単で低費用で安全な手段を提供する上で AUD の制御における SCFA、特に酪酸の重要な役割を示している。</p>			