

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-210	B-520	24-256	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)			
Gut microbiota modulates depressive-like behaviors induced by chronic ethanol exposure through short-chain fatty acids. 腸内細菌叢は短鎖脂肪酸を介して慢性エタノール曝露で生じるうつ様行動を制御している			
執筆者			
Shen H, Zhang C, Zhang Q, Lv Q, Liu H, Yuan H, Wang C, Meng F, Guo Y, Pei J, Yu C, Tie J, Chen X, Yu H, Zhang G, Wang X.			
掲載誌			
J Neuroinflammation. 2024; 21(1):290. doi: 10.1186/s12974-024-03282-6.			
キーワード			PMID:
慢性エタノール曝露、短鎖脂肪酸、腸-脳系、神経炎症、不安/うつ様行動			39508236
要旨			
<p>目的:慢性エタノール曝露(CEE)はうつ病の重要な危険因子として認識されており、腸-脳系はCEEによる不安やうつ様行動で作動している鍵となる機序として示唆されている。不溶性食物繊維から腸内細菌叢で産生される代謝物である短鎖脂肪酸(SCFA)は中枢神経系(CNS)に対して神経炎症の低下などの保護的な役割を果たしている。しかし、腸と脳を連結している機序の詳細は不明である。また、CEEで生じる腸内細菌叢の混乱とSCFAの産生、不安およびうつ様行動との関連も分かっていない。本研究はこれらについて検討を加えた。</p> <p>方法:雄性 C57BL/6N マウスを使用した。マウスの CEE は 10-20%エタノールを飲料水として 90 日間与えた。糞便移植(FMT、fecal microbiota transplantation)は受容(recipient)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。各処置後、マウスから血液、腸、脳を採取・調製して解析を行った。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。ミクログリアの形態は Sholl 法で、神経細胞は Nissl 染色で、腸組織は AB-PAS 染色で解析した。血清と腸の SCFA レベルは GC/MS で、mRNA は RT-qPCR 法で、タンパク質はウェスタンブロット法で測定した。</p> <p>結果:CEE は腸内細菌叢の恒常性を混乱(dysbiosis)させ、SCFA 産生を減少し、不安/うつ様行動を引き起こした。さらに、CEE で腸管構造の萎縮と炎症(NLRP3、P65、IL-1βの増加)が生じた。また、海馬のミクログリアが増加し、血液-脳関門(BBB)の損傷(ZO-1 とオクルディンの減少)、シナプスタンパク質(GluA1、PSD-95、SYP)と神経栄養因子BDNFが低下した。CEE 負荷したマウスの糞便移植(FMT-Et)を受けた受容マウスは、腸管構造と機能の障害や SCFA の減少、腸管炎症、海馬と前頭前皮質の神経炎症活性化(ミクログリア数増加と複雑性低下、NLRP3 と P65 タンパク質発現の増加)、BBB 欠陥、神経栄養因子欠乏、GABA 系変化(GABRA1[GABA 受容体サブユニットα1]と GAD1 レベルの減少)、不安/うつ様行動を示した。FMT-Et 受容マウスで観察されたこれらの悪影響は SCFA の補充で回復した。</p> <p>結論:SCFA は CEE による腸管の構造と機能の障害を軽減するだけでなく、CEE で影響された腸内細菌叢の移植(FMT-Et)で引き起こされた腸管の構造と機能の障害や炎症、CNS の神経炎症や不安/うつ様行動など、さまざまな障害を抑制する。これらの結果は、SCFA は腸管と脳の間の仲介物として機能していることを支持するものである。</p>			