

第11回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

三 島 由 祐 子

保健学部臨床検査技術学科

この度は「第11回杏林医学会研究奨励賞」を賜り、大変光栄に存じます。ご選考いただきました選考委員の先生方、ならびに杏林医学会役員の先生方、関係者の方々に厚く御礼申し上げます。また、本研究にあたりご指導を賜りました石井さなえ准教授ならびに大崎敬子教授、ご助言いただきました神谷茂教授、島田厚良教授に深く感謝申し上げます。

今回受賞対象論文である Sex-dependent differences in the gut microbiota following chronic nasal inflammation in adult mice は 2021 年 2 月に Scientific Reports 25 ; 11 (1) : 4640 に掲載された、マウスの慢性鼻腔炎症に起因する腸内細菌叢の変動とその性差について報告した論文です。

嗅覚系は多くの精神神経疾患に関与する¹⁻²⁾ことが知られていますが、どのような機構で脳に影響を及ぼすかは明らかではありません。我々はこれまで、鼻腔の炎症が嗅細胞の傷害を介して脳に変化を及ぼすことを示してきました³⁻⁵⁾。近年腸内細菌叢の変動が精神神経疾患を引き起こすことが報告されたことから、慢性的な鼻腔炎症が何らかの機構を介して腸内細菌叢の変動を誘導するのではないかと考えました。そこで、慢性鼻腔炎症によって腸内細菌叢が変動するか、またそこに性差は存在するかについて明らかにすることを目的としました。8週齢の C57BL/6J の雌雄マウスを用いてリポ多糖 (LPS) を両側鼻腔に週3回 8週間投与した慢性鼻腔炎症モデルを作製し、9週目に回盲便を回収し、16SrRNA 遺伝子のシーケンスによるメタゲノム解析と、血清と脾臓組織の炎症性サイトカインの ELISA 解析を行いました。対照には生理食塩水を投与したマウスを用いました。

腸内細菌叢を科レベルで比較すると慢性鼻腔炎症によりオスでは、Bacteroidaceae, Paraprevotellaceae, Porphyromonadaceae, Rikenellaceae, Ruminococcaceae といった腸内細菌が増加し、Erysipelotrichaceae, Lactobacillaceae といった腸内細菌が減少しました。属

レベルでは *Bacteroides*, *Oscillospira*, *Parabacteroides*, *Prevotella* が増加し、*Allobaculum*, *Lactobacillus* が減少しました。一方、メスは科レベル、属レベルともに慢性鼻腔炎症により腸内細菌叢の大きな変動は見られませんでした。これらのことから、慢性鼻腔炎症に起因する腸内細菌叢の変動には、性差があることがわかりました。

血清、脾臓組織を用いた TNF- α 、IL-1 β の ELISA 解析では、オス、メスともに慢性鼻腔炎症によるサイトカインの上昇は見られず、鼻腔炎症により全身性の炎症は起こっていないことを確認しました。

また、雄マウスで見られた腸内細菌叢の変動パターン (*Bacteroides* 属菌の増加と *Lactobacillus* 属菌の減少) は、慢性ストレスを受けた場合の腸内細菌叢の変動パターンに類似しており、慢性鼻腔炎症が慢性的なストレスの原因となり、腸内細菌叢の変動をもたらす可能性が示唆されました。

本論文は慢性鼻腔炎症と腸内細菌叢との関係を示した初めての論文です。今後、嗅覚系が精神神経疾患に関わる機構を解明する上で基礎的な知見を与える足がかりとなる論文になりうると考えています。現在蔓延している新型コロナウイルスにおいても注目されているように、鼻腔炎症が脳機能にどう影響するかという問題は臨床的にも重要になっています。今後、本研究の成果を発展させ、鼻炎による脳機能低下の予防や治療に発展させていきたいと思えます。

文献

- 1) Kohli P, Soler Z M, Nguyen S A, Muus J S & Schlosser R J : The association between olfaction and depression : a systematic review. *Chem. Senses* 41 : 479-486, 2016.
- 2) Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Pulido-Guillen N A, Robles-Figueroa M & Plascencia-Dominguez B R : Rhinitis as an associated factor for anxiety and depression amongst adults. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 83 : 432-438, 2017.
- 3) Hasegawa-Ishii S, Imamura F, Nagayama S, Murata M & Shimada A : Differential effects of nasal inflammation and odor deprivation on layer-specific degeneration of the

- mouse olfactory bulb. *eNeuro* 7, 2020.
- 4) Hasegawa-Ishii S, Shimada A & Imamura F : Lipopolysaccharide-initiated persistent rhinitis causes gliosis and synaptic loss in the olfactory bulb. *Sci Rep* 7, 11605, 2017.
- 5) Hasegawa-Ishii S, Shimada A & Imamura F : Neuroplastic changes in the olfactory bulb associated with nasal inflammation in mice. *J Allergy Clin Immunol* 143 : 978-989 e3, 2019.