# 慢性鼻腔炎症が腸内細菌叢と鼻腔細菌叢に与える影響

# 今 井 龍 一<sup>1</sup> 髙 野 美 瑠<sup>1)</sup> 高 橋 なずな<sup>1)</sup> 石 川 未 来<sup>1)</sup> 石 井 さなえ<sup>2)</sup>

- 1) 杏林大学保健学部臨床検査技術学科4年
  - 2) 杏林大学保健学部臨床検査技術学科

# 背景・目的

慢性鼻腔炎症はうつ病などの精神疾患のリスクを高めるが、そのメカニズムは不明である<sup>1)</sup>。先行研究により、慢性鼻腔炎症を起こしたマウスでは嗅球の萎縮とグリア細胞の活性化と共に、腸内細菌叢が変化することを見出した<sup>2)</sup>。細菌叢は全身に分布しており、鼻腔にもわずかに存在する<sup>3)</sup>。そのため、慢性鼻腔炎症により鼻腔細菌叢が変動することで、脳や腸に影響を及ぼすのではないかと考えた。そこで本研究では、慢性鼻腔炎症によりマウスの鼻腔細菌叢と腸内細菌叢がどのように変動するかを明らかにすることを目的とした。

# 方法

8週齢の雄マウスを用い、慢性鼻腔炎症モデルとして2種類のモデルを作製した。リポ多糖(LPS)誘導性の慢性鼻腔炎症(LPSモデル)として、週に3回、3週間、LPSもしくは生理食塩水を両側鼻腔に投与した。また、好酸球性慢性副鼻腔炎症(Eosinophilic chronic rhinosinusitis:ECRSモデル)として、右側耳介にビタミンDアナログ(MC903)とオボアルブミン(OVA)を2週間塗布し、右側鼻腔にOVAを2週間投与した。対照群にはエタノールとリン酸緩衝液(PBS)を塗布し、PBSを鼻腔投与した。両モデルとも、投与後マウスを灌流固定し嗅粘膜と嗅球の組織学的解析を行った。また、鼻腔及び盲腸便から細菌由来DNAを抽出し16SrRNA解析を行った。

# 結果・考察

LPS群の組織学的解析の結果、嗅粘膜固有層と嗅球に好中球、単球、T細胞の浸潤がみられたことから、既報のモ

デルが再現できたと考えられた。

LPSモデルの腸内細菌叢の16SrRNA解析においては、a多様性、 $\beta$ 多様性とも、対照群とLPS群で有意差は認められなかった。先行研究では9週間LPSを投与した群で腸内細菌叢の変化が見られたが、今回は3週間と短かったため、腸内細菌叢の変動は顕著なものではなかったと考えられる。LPSモデルの鼻腔細菌叢は、細菌由来DNAの抽出過程でコンタミネーションが起きて解析できなかった。

ECRS群の組織学的解析では、Wright染色により、嗅粘膜に好酸球の浸潤を確認した(図1)。この結果から、LPS群とは免疫細胞の種類や免疫応答の機序が異なる鼻腔炎症モデルが作製できたといえる4。

ECRSモデルの16SrRNA解析の結果,ECRS群では,対 照群に比べ鼻腔細菌叢と腸内細菌叢の $\alpha$ 多様性と $\beta$ 多様性 が有意に減少していた。このことから,ECRSによって鼻 腔細菌叢,腸内細菌叢が大きく変動したといえる。

これらの結果から、鼻腔炎症の種類により腸内細菌叢へ の影響が異なることがわかった。鼻腔で起こる炎症がどの

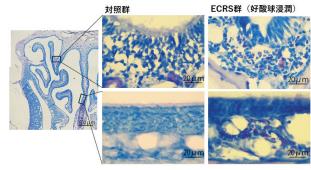


図1 鼻粘膜のWright染色像。ECRS群の鼻粘膜にピンク色に染まった好酸球の浸潤が確認できる。

ような機序で腸内細菌叢に影響するか、この過程に鼻腔細 菌叢がどのように関与するかを今後明らかにしたい。

### 謝辞

本研究を進めるのにあたりご協力頂いた医学部感染症学の大崎敬子教授,適切な助言をくださった島田厚良教授, 摂津黎助教,実験試薬や器具を提供してくださった加藤庸介学内講師,堀口幸太郎准教授,動物施設でマウスのお世話やケージの準備をしてくださった幕田昭一様,実験をサポートしてくださった杏林大学大学院1年の小牧すずほさんに深く感謝いたします。

#### 参考文献

- Chen, F. et al. Prevalence of Depression and Anxiety in Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg, 1945998221082538, doi:10.1177/01945998221082538 (2022).
- Mishima, Y., Osaki, T., Shimada, A., Kamiya, S. & Hasegawa-Ishii, S. Sex-dependent differences in the gut microbiota following chronic nasal inflammation in adult mice. Sci Rep 11, 4640, doi:10.1038/s41598-021-83896-5 (2021).
- Bell, J. S. et al. Invited Review: From nose to gut the role of the microbiome in neurological disease. Neuropathol Appl Neurobiol 45, 195-215, doi:10.1111/nan.12520 (2019).
- Kagoya, R. et al. A murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis using the topical application of a vitamin D3 analog. Allergy 76, 1432-1442, doi:10.1111/all.14627 (2021).