

『高アンモニア血症のラットにおける、乳酸菌服用後の焦慮低下および認知機能の改善について』

罗佳, 王涛, 梁姗, 胡旭, 李薇, 金锋

【概要】

関連データによれば、高アンモニア血症 (HA) が引き起こす神経炎および 5 - ヒドロキシトリプタミン (5 - HT) 系統の異常は、肝性脳症 (HE) の認知機能の低下と焦慮症状の原因となる。プロバイオティクスは免疫システムのバランスの維持や 5 - HT 系統活動の調整において重要な役割を担うため、プロバイオティクスの服用は、肝性エンセファロパシーの神経精神症状の治療にとって有効な措置となる。プロバイオティクスのラクトバチルス・ヘルベティカス NS8 が、HA ラットの認知機能の低下および焦慮行為の改善に有効であることがわかった。4 週間連続で酢酸アンモニウムを腹腔内注射し、高アンモニア血症の Sprague-Dawley ラットを作り出した。その後、HA ラットに、ラクトバチルス・ヘルベティカス NS8 (10^9 CFU/ml) を添加した飲料水を飲ませた。モリス水迷路によってラットの認知機能の検査と、高架式十字型迷路によってラットの焦慮行為を検査した。脳の神経炎の程度は、炎症マーカー誘導型一酸化窒素合成酵素やプロスタグランジン E2、インターロイキン 1 β のレベルによって表示する。また、5 - HT 系統の活動は 5 - HT や 5 - HIAA (5 - HT の代謝物)、トリプトファン (5 - HT の前駆体) レベルによって表示する。プロバイオティクス処理を行った後、HA ラットの神経炎の程度が明らかに低下し、5 - HT 系統の活動が減少し、認知機能と焦慮行為に改善が見られた。実験の結果、プロバイオティクスのラクトバチルス・ヘルベティカス NS8 の服用が HA ラットの認知機能の低下や焦慮行為を治療するために有効な手段であることがわかった。

【キーワード】

高アンモニア血症、プロバイオティクス、認知、焦慮、神経炎、5 - ヒドロキシトリプタミン

【まえがき】

肝性脳症 (hepatic encephalopathy, HE) は一種の肝硬変後期の神経精神性総合症であり、主な症状は認知機能の低下や情緒異常等である。高アンモニア血症(hyperammonemia, HA)は HE 神経精神症状を引き起こす主な原因だと考えられており、その作用メカニズムは動物や臨床研究において報告がある。多くの証拠が示すように、HA が引き起こす神経炎は、認知機能下降を引き起こす直接的な原因である可能性があり、HE 患者によく見られる一種の情緒症状である焦慮は、高アンモニア血症が引き起こす 5 - ヒドロキシトリプタミン (5-hydroxytryptamine, 5 - HT) 代謝活動の異常と関係がある。その他に、L - キヌレニン (L-kynurenine, KYN) に代謝するトリプトファン (tryptophan, TRP) のキヌレニン代謝経路は、HA が引き起こす焦慮症状において作用するが、それはトリプトファンが 5-HT を合成する前駆体だからである。

HA の動物サンプルは HE の発病メカニズムを解明し、適切な治療措置を模索するのに役立つ。HA のサンプル動物は主にラット (*Rattus norvegicus*) とマウス (*Mus musculus*) で、脳機能に対する HA の直接的な影響を研究するのに用いる。そのうち、費用が低く、操作が容易であり、最もよく HA 神経精神症状を模倣できる動物サンプルは、酢酸アンモニウムを腹腔内注射 (intraperitoneal injection, i.p.) して作り出した HA ラットである。

HE 治療によく見られる臨床療法は、主にアンモニアを下げる目的で、抗生物質や非消化性のラクツロースなどの糖類を服用することであるが、副作用や毒性、アドヒアランスに乏しい等の欠点がある。これらの治療方法は HE 治療によって理想的ではない。プロバイオティクス (例えば乳酸菌) は宿主 (人類や動物) にとって有益な微生物であり、腸内細菌群のバランスを守り、宿主の心身の健康を促進する。プロバイオティクスは HE 神経症状の治療にとって、潜在的に理想的な製剤であり、なぜなら抗炎症作用と 5-HT 系統の活動を調整する能力を備えているからである。事実上、動物及び臨床研究にあるように、プロバイオティクスは認知機能の改善や、焦慮及び憂鬱症状の低下において有益に作用する。しかし、現時点ではまだ、腸内のプロバイオティクスが脳の活動と機能に与える影響について、十分に解明されていない。

したがって、本研究ではプロバイオティクスのラクトバチルス・ヘルベティカス NS8 (*Lactobacillus helveticus* strain NS8) の、HA ラットの認知機能と焦慮行為の改善に対する有益性について検証する。既に研究で明らかになっているように、ラクトバチルス・ヘルベティカスは抗炎症効果があり、鼠類の脳機能と行為を改善することができる。