

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36710351/		
学術雑誌	Journal of Neuroinflammation	掲載年	2023
研究施設	海軍医科大学、上海交通大学	研究国	中国
題名	<b>Nanoparticulate MgH<sub>2</sub> ameliorates anxiety/depression-like behaviors in a mouse model of multiple sclerosis by regulating microglial polarization and oxidative stress</b>		

### 1分で読める研究のポイント

## MgH<sub>2</sub>(水素化マグネシウム)は多発性硬化症の気分障害を改善する

- ➡ 多発性硬化症モデルマウスに MgH<sub>2</sub> (水素化マグネシウム) を食餌したところ、不安やうつ様行動が改善し、疾患の重症度と炎症性脱髄も減少した。
- ➡ メカニズムとして、MgH<sub>2</sub>がミクログリアの M2 極性化 (抗炎症性) を促進し、M1 極性化 (炎症性) を抑制することで、酸化ストレスとミトコンドリア損傷を減少させることがわかった。
- ➡ 不安と抑うつに対する既存の治療法は、効果が低く副作用が大きいが、この研究において MgH<sub>2</sub>の低毒性で効果的な治療法としての可能性が示された。
- ➡ 急性拘束ストレスモデルにおいても、MgH<sub>2</sub>はストレスに誘発された負の行動を減少させ、抗炎症効果を示した。

### Abstract (原文と翻訳)

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Anxiety and depression are the most common psychiatric comorbidities of MS, which seriously affect patients' quality of life, treatment compliance, and prognosis. However, current treatments for anxiety and depression in MS show low therapeutic efficacy and significant side effects. In the present study, we explored the therapeutic effects of a novel low-toxic anti-inflammatory drug, nanoparticulate magnesium hydride (MgH<sub>2</sub>), on mood disorders of MS. We observed that anxiety/depression-like behaviors in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice were alleviated by MgH<sub>2</sub> treatment. In addition, disease severity and inflammatory demyelination were also diminished. Furthermore, we confirmed the suppressive effect of MgH<sub>2</sub> on depression in the acute restraint stress model. Mechanistically, MgH<sub>2</sub> may play a therapeutic role by promoting microglial M2 polarization, inhibiting microglial M1 polarization, and reducing oxidative stress and mitochondrial damage. Therefore, nanoparticulate MgH<sub>2</sub> may be a promising therapeutic drug for psychiatric comorbidities of MS.

多発性硬化症 (MS) は中枢神経系 (CNS) の自己免疫性脱髄疾患である。最も一般的な精神的合併症は不安と抑うつであり、これらは患者の生活の質、治療の遵守、予後に深刻な影響を与える。しかし既存の不安と抑うつの治療法は効果が低く、副作用が大きい。本研究では、新しい低毒性抗炎症薬であるナノ粒子状水素化マグネシウム (MgH<sub>2</sub>) が MS の気分障害に与える治療効果を調査した。

実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスにおいて、MgH<sub>2</sub> 治療により不安・抑うつ様行動が軽減されることを観察した。さらに、疾患の重症度と炎症性脱髄も減少した。また、急性拘束ストレスモデルにおいても、MgH<sub>2</sub> が抑うつを抑制する効果を確認した。メカニズム的には、MgH<sub>2</sub> はミクログリアの M2 極性化を促進、M1 極性化を抑制し、酸化ストレスとミトコンドリア損傷を減少させることで治療効果を発揮する可能性がある。したがって、ナノ粒子状 MgH<sub>2</sub> は MS の精神的合併症に対する有望な治療薬となるかもしれない。

**Keywords:** Anxiety 不安; Depression うつ; EAE; MgH<sub>2</sub> 水素化マグネシウム; Microglial polarization; Multiple sclerosis; Neuroinflammation.

© 2023. The Author(s).

**Conflict of interest statement:** The authors declare no conflicts of interest. 【利益相反】なし

英語	日本名	説明
nanoparticulate magnesium hydride (MgH <sub>2</sub> )	ナノ粒子状水素化マグネシウム	ナノ粒子状の水素吸蔵合金 (水素化マグネシウム)。水と反応させることで簡単に水素を取り出せる。抗炎症効果と抗酸化効果を持つ。
Multiple sclerosis (MS)	多発性硬化症	脱髄疾患と呼ばれる自己免疫性神経疾患 (難病)。本来は病原体を攻撃する役割を担う免疫系が自分自身の髄鞘に炎症を引き起こす。脱髄が斑状に中枢神経のあちこちにでき (脱髄斑)、神経症状の再発を繰り返す。
demyelinating disease	脱髄疾患	炎症によって髄鞘 (ずいしょう) が壊れて、中の軸索軸索 (ニューロンの長い突起部分) がむき出しになる病気。

	髄鞘(ずいしょう)	ニューロン(神経細胞)の軸索を何重にも包み込む脂質に富んだ膜構造。電気ケーブルを包む絶縁体の役割を果たしており、この働きによって神経信号が神経線維に沿って速くかつ正確に伝えられる。
central nervous system (CNS)	中枢神経系	多数の神経細胞が大きな集まりになっている領域。脳と脊髄からなる。
Anxiety and depression	不安と抑うつ	精神的な健康障害。多発性硬化症患者の一般的な症状。
experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice	実験的自己免疫性脳脊髄炎マウス	この研究では、8週齢の雌のC57BL/6マウスに「ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG <sub>35-55</sub> )」を投与することでMSに似た病態を誘発した。
acute restraint stress model	急性拘束ストレスモデル	マウスを短時間拘束して強いストレスを与える実験モデル。MgH <sub>2</sub> がストレス誘発性の不安やうつ病様行動を改善する効果を確認するために用いられた。
microglial M2 polarization	M2極性化	抗炎症性のミクログリアの状態。炎症を抑制し神経を保護する。
microglial M1 polarization	M1極性化	炎症性のミクログリアの状態。神経炎症を引き起こす。
oxidative stress	酸化ストレス	細胞にダメージを与える酸化反応の増加。神経細胞の損傷を促進させる。
mitochondrial damage	ミトコンドリア損傷	ミトコンドリアの機能障害。エネルギー供給不足による神経細胞の死。

**A** 概略図: EAE進行と介入の時間経過概略図

**B** 対照群とMgH<sub>2</sub>治療群のEAEの平均臨床スコア。各群n>11

**C D** EAEマウス30日後のH&E染色の脊髄断面、白質(WM)病変部位周辺の浸潤細胞数の定量分析(F=2.6502)、浸潤細胞=正常領域と比較して病変部位に増加した細胞数を指す。各群n=3

**E-G** EAEマウス30日後の病変部位周辺の脊髄断面の抗Iba1(赤)、抗GFAP(緑)免疫蛍光、Iba1+細胞/mm<sup>2</sup>(F=0.2619)、GFAP+細胞/mm<sup>2</sup>(F=3.5610)の定量分析。各群n=3

**H-J** EAEマウス30日後の病変部位周辺の脊髄断面の代表的な抗CC1(赤)、抗Sox10(紫)免疫蛍光、Sox10+細胞/mm<sup>2</sup>(F=3.7464)、CC1+細胞/mm<sup>2</sup>(F=1.8978)の定量分析。各群n=3

**K L** EAEマウス30日後のLFB染色の代表的な脊髄断面、総WMに対する脱髄WMの割合の定量分析(F=1.0580)。各群n=3

**M N** EAEマウス30日後の抗MBP(緑)免疫蛍光の代表的な脊髄断面、MBP+領域の定量分析(F=1.7836)。各群n=3、平均値±標準誤差(SEM)

