

4. うつ病モデルマウスの腸内細菌叢プロファイルと マグネシウムを高濃度に含有する海洋深層水由来の硬水摂取マウスのそれとの比較

○長澤一樹¹・小林真実¹・山田由紀江¹・河本実季¹・大嶋廉之¹・宮永佳代¹、

安川岳志²・森本博俊²・魚住嘉伸²

(¹京都薬科大学・薬・衛生化学、²赤穂化成)

1. 目的

うつ病などの気分障害罹患者数は増加の一途を辿っており大きな社会問題となっている。現在うつ病の治療はその発症のモノアミン仮説に基づいた抗うつ薬を用いて行われているが、治療成績は十分でない。近年、腸内細菌叢の組成の変化がうつ病の発症に関与することが指摘されており、うつ病モデル動物にビフィズス菌 *B. infantis* を投与することで、うつ様行動が改善されることが報告されている。したがって、プレ及びプロバイオティクスによる腸内細菌叢の制御がうつ病の予防・治療法開発のための有用な戦略になるとされている。

これまでに我々は、マグネシウムを高濃度に含有する海洋深層水由来の硬水 (RDSW) の摂取が健常人における腸内細菌叢を変化させることを予備的検討により得ている。そこで今回、マウスにおけるうつ様行動の誘発と腸内細菌叢の変化、並びに RDSW を摂取させたマウスにおける腸内細菌叢の経時的変化を比較検討した。

2. 方法

うつ病モデルマウスの作製は、ストレス感受性の高い BALB/c 又は低い C57BL/6J マウス (いずれも 6 週令、雄性) に対して攻撃性のある ICR マウスによって社会敗北ストレス (social defeat stress, SDS) を負荷することにより行った。マウスの社会性及びうつ様行動はそれぞれ社会性及び強制水泳試験により評価した。

腸内細菌叢の解析は以下のように行った。マウスの大腸糞便から得たゲノム DNA の 16S rRNA 遺伝子の V3-V4 可変領域の PCR 増幅産物を用いて Illumina MiSeq によりその配列情報を取得し、それらのクオリティーコントロール、

ノイズ除去、キメラ検出及び操作的分類単位 (OTU) の分類は QIIME 2 pipeline で実施し、系統分類解析は SILVA 132 をデータベースとして OTU の代表配列を用いて行った。

3. 結果

BALB/c 及び C57BL/6J マウスに対して SDS を負荷したところ、両マウスで社会性が低下したものの、前者においてのみうつ様行動が誘発され、これは脳海馬における炎症性サイトカインの発現誘導の有無と対応していた。これらマウスの腸内細菌叢の β 多様性は SDS 負荷により変化していたことから、その属レベルでの比較を行った結果、SDS 負荷はビフィズス菌の構成割合を低下させ、その程度は BALB/c マウスにおいて大きく、この構成割合とうつ様行動の指標である強制水泳試験での無動時間との間には負の相関関係があった。また、SDS 負荷していない naïve マウスの腸内細菌叢に関しても両マウス間で β 多様性が異なり、ビフィズス菌の構成割合は BALB/c マウスの方が小さかった。

一方、両 naïve マウスに対し 11 日間 RDSW を自由摂取させたところ、経時的に腸内細菌叢の α 多様性及び均等度が高くなると共に、11 日目においてビフィズス菌の構成割合が有意に大きくなった。

4. 考察

マウスにおける SDS 負荷によるうつ様行動の誘発には、腸内細菌叢でのビフィズス菌の減少が関与することが示された。一方、RDSW の摂取は腸内細菌叢の多様性を高め、特にビフィズス菌の構成割合を増大させることでうつ病の発症に対して予防的に機能する可能性が示唆された。