

2. 社会敗北ストレス負荷マウスにおけるうつ様所見誘発に対する 高硬度調整海洋深層水摂取の影響

○長澤一樹・上村祐介・栗垣衣里奈・濱野咲佳・高畑祐香・吉本和佳

・森戸克弥・高山健太郎¹、安川岳志・森本博俊・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

近年、うつ病などの気分障害罹患者数は世界的に増加しており、様々な薬剤が開発され使用されているが、その治療成績は十分ではない。うつ病の誘発要因として、遺伝的素因に加え、現代社会に特徴的な心理社会的ストレスが注目されており、それを模倣した社会敗北ストレス (chronic social defeat stress, CSDS) などを負荷することにより作製したうつ病モデルマウスを用いての研究が精力的に進められている。

昨年の本大会において、マウスに対する CSDS 負荷によるうつ様行動の程度と大腸におけるビフィズス菌存在量との間に負の相関関係があること、さらに高硬度調整海洋深層水 (refined deep-sea water, RDSW) 摂取がマウス大腸におけるビフィズス菌存在量を増大させたことを報告し、RDSW 摂取がマウスにおけるうつ様行動の誘発を抑制する可能性を示唆した。

そこで今回、CSDS 負荷マウスにおけるうつ様所見としての体重増加及び社会性低下に対する RDSW の影響を評価した。

2. 方法

うつ病モデルマウスの作製は、C57BL/6J マウス (5 週齢、雄性、計 20 匹 (各群 5 匹)) に対して攻撃性のある ICR マウス (21 匹) によって CSDS を負荷することにより行った。マウスの体重、摂餌量及び飲水量は毎日のストレス負荷前に測定した。マウスの社会性は社会性試験により評価した。RDSW は CSDS 負荷 10 日前から実験終了時まで自由摂取させた。腸内細菌叢の解析は、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

C57BL/6J 系マウスに対する CSDS 負荷により体重増加率の増大及び社会性の低下が誘発された。これらマウスに対して RDSW を摂取させたところ、摂餌量に変化はないものの体重増加率は有意に低下した。一方、CSDS によって誘発された社会性の低下は、RDSW 摂取により改善される傾向となり、これは社会性試験において攻撃用 ICR マウスに対する興味行動が増大したことに起因していた。そこで、これらマウスの腸内細菌叢を解析した。まず RDSW 摂取は C57BL/6J マウスの腸内細菌叢の多様性及び属レベルでの構成菌種の相対割合に影響を及ぼさなかった。また、CSDS 負荷によりうつ様行動が誘発されたマウスにおいて RDSW の摂取は、その腸内細菌叢の多様性の変化に影響しなかったが、*Candidatus Saccharimonas* の相対割合の増大を抑制した一方で、*Rikenellaceae RC9 gut group* 及び *Dubosiella* のそれを増大させた。

4. 考察

C57BL/6J マウスにおける RDSW の摂取は、CSDS によるうつ様所見である体重増加の抑制に加えて、社会性の低下を改善する傾向を示し、これらは少なくとも一部、腸内細菌叢の変化に起因する可能性が示唆された。今後、腸内細菌叢の変化のより詳細な解析に加え、その変化を誘発する要因、並びに小腸からの栄養素吸収機構の機能的発現変動などについて検討する予定である。