

令和 3 年 4 月 20 日現在

機関番号：32206

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23808

研究課題名(和文)脳腸関連の概念を基軸とした潰瘍性大腸炎によるうつ症状の発症メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of a pathogenic mechanism of colitis-induced depression based on concept for brain-gut association

研究代表者

高橋 浩平 (Takahashi, Kohei)

国際医療福祉大学・薬学部・助教

研究者番号：90846411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では脳腸関連の概念を基軸とし、うつ様症状を併発した潰瘍性大腸炎モデル動物を確立することで、潰瘍性大腸炎に起因したうつ病発症のメカニズムを解明することを目的とする。結果として、デキストラン硫酸ナトリウム処置マウスがうつ病を併発した潰瘍性大腸炎モデル動物として妥当性を満たしていることが示唆された。また、潰瘍性大腸炎に併発するうつ病の発症には腸由来の炎症性サイトカインの影響が大きく、腸内環境の改善が潰瘍性大腸炎に併発したうつ病の治療において重要であることが示された。これらの結果から炎症性腸疾患併発性うつ病に対する脳腸関連を基軸とした新規治療法の開発が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果より、デキストラン硫酸ナトリウム処置マウスがうつ病を併発した潰瘍性大腸炎モデル動物として予測的並びに構成概念妥当性を満たしていることが示唆された。また、潰瘍性大腸炎に併発するうつ病の発症には腸由来の炎症性サイトカインの影響が大きく、腸内環境の改善が潰瘍性大腸炎に併発したうつ病の治療において重要であることが示された。これらの研究結果はこれまでに報告がなく、学術的並びに社会的に意義のある点だと考える。脳腸関連の概念に基づいた潰瘍性大腸炎併発性うつ病に対する新規治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is elucidation of a pathogenic mechanism of colitis-induced depression based on concept for brain-gut association to establish animal model of colitis with depression. As a result, we revealed that dextran sulfate sodium treated mice have validity of colitis with depression. Moreover, we found that intestinal-derived inflammatory cytokines affected the pathogenesis of colitis-induced depression. From these results, we suggested that the improvement of intestinal environment was an important for the therapy of colitis-induced depression.

研究分野：薬理学

キーワード：行動薬理 脳腸関連 潰瘍性大腸炎 うつ病 神経炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

年間2万人を超える自殺死亡者数は主要先進7カ国の中で日本が最も高く、その自殺原因の1位はうつ病等の気分障害であることから、『うつ病とその治療』に関する研究は、社会的および経済的にも最重要課題となっている。しかしながら、うつ病の発症機序は複雑で多岐に渡ることから、現在の治療薬では満足のいく効果が得られていないのが現状である。

近年、**潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患は高確率で精神疾患を併発することが報告されている**が、その病態は未だ不明な点が多い。我々は予試験で潰瘍性大腸炎モデル動物がうつ様行動を示すことを見出している。さらに、本モデル動物においてうつ病の病態において重要な現象の一つである海馬歯状回での神経新生の低下が認められることが以前から報告されているため、**脳腸関連の概念を基盤とした研究を推進することで、新規うつ発症メカニズムの提唱に寄与できる可能性がある**のではないかとこの着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究では脳腸関連の概念を基軸とし、うつ様症状を併発した潰瘍性大腸炎モデル動物を確立することで、潰瘍性大腸炎に起因したうつ病発症のメカニズムを行動及び分子薬理的観点から解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

実験には体重 26 ~ 28 g の 4 週齢の ddY 系雄性マウスを使用し室温  $22 \pm 2$ 、湿度  $55 \pm 10$  %、明暗サイクル 12 時間サイクル ( 明期 ; 7:00 ~ 19:00、暗期 ; 19:00 ~ 7:00 ) の一定環境下で飼育した。また、潰瘍性大腸炎モデル動物作製のために水にデキストラン硫酸ナトリウム ( DSS ) を溶解させ 1.5% に調整し、飲料水として自由摂取させた。対照として水を飲ませた群 ( Water 群 ) を設けた。

### (1) DSS 誘発性潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動の予測的妥当性に関する検討

予試験で認められた潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動が、既存の治療薬において改善されるかどうかを検討した。潰瘍性大腸炎様所見に関しては治療薬として用いられているステロイドのデキサメタゾン投与によって改善されるかどうかを検討し、うつ様行動に関しても既存の治療薬である三環系抗うつ薬のイミプラミンによって改善されるかどうかを検討した。

### (2) DSS 誘発性潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動の構成概念的妥当性に関する検討

脳腸関連の概念を基軸として、うつ病において重要な脳部位である海馬並びに潰瘍性大腸炎の発症部位である大腸の中で直腸に焦点をあてて検討を行った。潰瘍性大腸炎並びにうつ様所見が発現する DSS 処置 7 日目に、直腸並びに海馬の炎症性サイトカインである IL-6 並びに TNF- $\alpha$  を Western Blot 法により測定し、うつ様状態時における脳腸間の変化について検討した。さらに炎症性サイトカインが脳腸両領域において増加していたため、RT-PCR 法を用いて mRNA の発現量に関して検討し、海馬で増加しているサイトカインが腸由来のものなのか検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) DSS 誘発性潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動の予測的妥当性に関する検討

認められた潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動が、既存の治療薬において改善されるかどうかという予測的妥当性に関して検討した。潰瘍性大腸炎様所見に関しては治療薬として用いられているステロイドのデキサメタゾン投与によって改善されるかを検討し、うつ様行動に対しても既存の治療薬である三環系抗うつ薬のイミプラミンによって改善されるかを検討した。その結果、デキサメタゾンの投与によって潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動が、イミプラミンの投与によってうつ様行動のみが抑制された(図1)。

これらの結果より、DSS マウスは潰瘍性大腸炎並びにうつ病モデルとしての予測的妥当性を満たしていることが示唆された。さらに、腸内環境の改善が DSS 誘発性うつ様行動を抑える要因になっている可能性が示唆された。

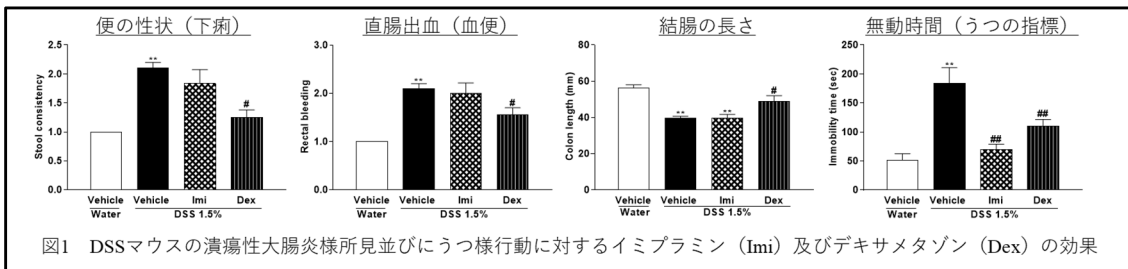


図1 DSSマウスの潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動に対するイミプラミン (Imi) 及びデキサメタゾン (Dex) の効果

##### (2) DSS 誘発性潰瘍性大腸炎様所見並びにうつ様行動の構成概念的妥当性に関する検討

潰瘍性大腸炎並びにうつ様所見が認められる DSS 処置 7 日目に、直腸並びに海馬の炎症性サイトカインのタンパク発現レベルを Western Blot 法により測定した。直腸並びに海馬において炎症性サイトカインである IL-6 及び TNF- $\alpha$  の発現レベルがコントロール群と比較して DSS 処置群で有意に増加が認められた。

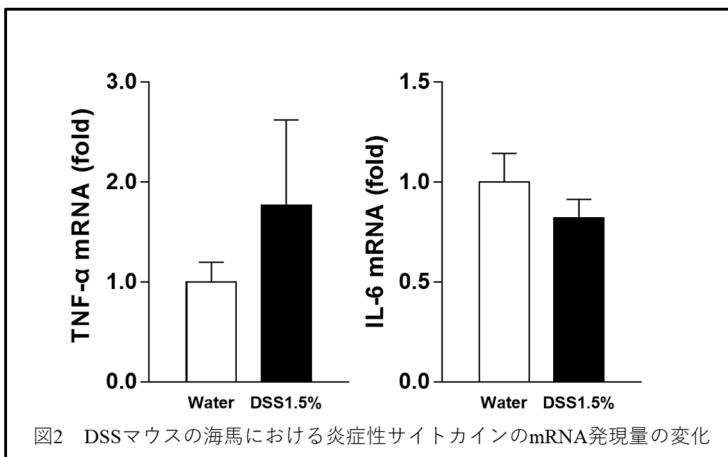
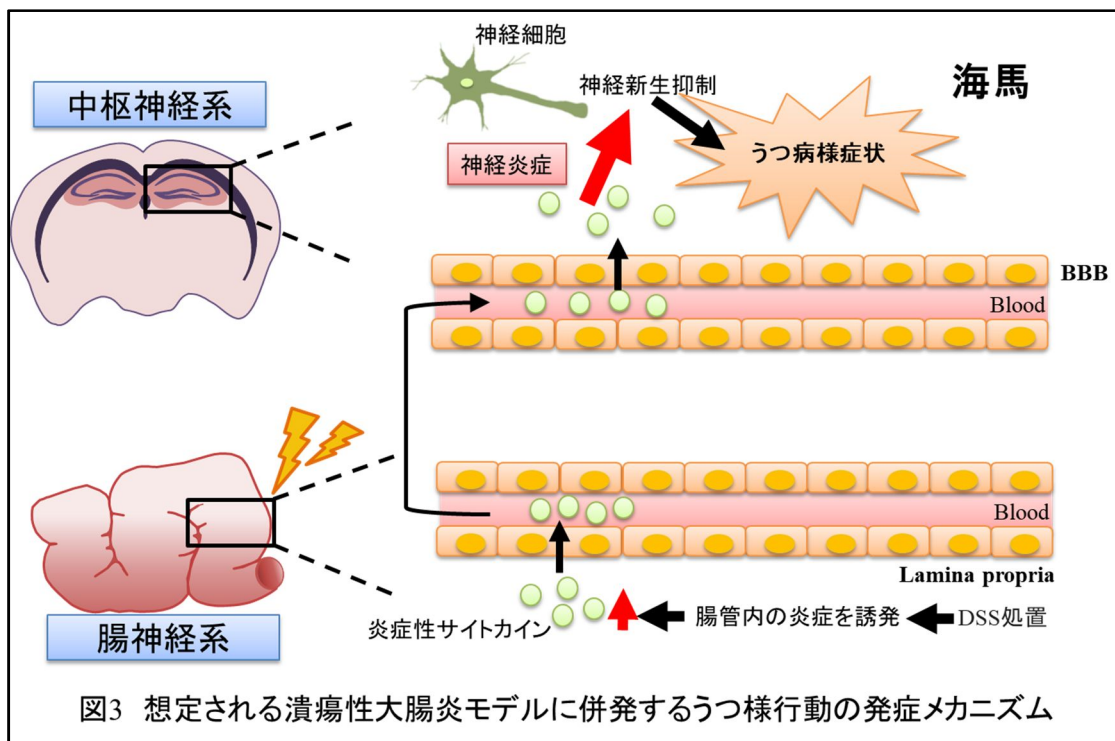


図2 DSSマウスの海馬における炎症性サイトカインのmRNA発現量の変化

炎症性サイトカインが脳腸両領域において増加していることから、次に RT-PCR 法を用いて mRNA の発現量に関して検討し、海馬で増加しているサイトカインが腸由来のものなのか検討した。興味深いことに、海馬において IL-6 及び TNF- $\alpha$  の mRNA 発現量に関して有意な変化は認められなかった(図2)。

これらの結果より、図 3 に示すように腸由来の炎症性サイトカインが脳に移行し、脳内炎症を引き起こすことでうつ様行動を引き起こす可能性が示唆された。



### まとめ

本研究の成果より、DSS マウスがうつ病を併発した潰瘍性大腸炎モデル動物として予測的並びに構成概念妥当性を満たしていることが示唆された。また、潰瘍性大腸炎に併発するうつ病の発症には腸由来の炎症性サイトカインの影響が大きく、腸内環境の改善がうつ病の治療において重要であることが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakagawasai Osamu, Yamada Kotaro, Odaira Takayo, Takahashi Kohei, Nemoto Wataru, Sakuma Wakana, Wakou Miharuru, Lin Jia-Rong, Tan-No Koichi	4. 巻 143
2. 論文標題 Liver hydrolysate improves depressive-like behavior in olfactory bulbectomized mice: Involvement of hippocampal neurogenesis through the AMPK/BDNF/CREB pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 52-55
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2020.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Kohei, Tsuji Minoru, Nakagawasai Osamu, Katsuyama Soh, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Iwasa Masahiro, Iwasa Hiroyuki, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi	4. 巻 408
2. 論文標題 Activation of cholinergic system partially rescues olfactory dysfunction-induced learning and memory deficit in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113283 ~ 113283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2021.113283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Osamu Nakagawasai, Kotaro Yamada, Wakana Sakuma, Kohei Takahashi, Takayo Odaira, Ryota Yamagata, Wataru Nemoto, Akika Ejima, Kenji Sato, Koichi Tan-No	4. 巻 76
2. 論文標題 A novel dipeptide derived from porcine liver hydrolysate induces recovery from physical fatigue in a mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 104312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakagawasai Osamu, Lin Jia-Rong, Odaira Takayo, Takahashi Kohei, Nemoto Wataru, Moriguchi Shigeki, Yabuki Yasushi, Kobayakawa Yu, Fukunaga Kohji, Nakada Masahisa, Tan-No Koichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Scabronine G Methyl Ester Improves Memory-Related Behavior and Enhances Hippocampal Cell Proliferation and Long-Term Potentiation via the BDNF-CREB Pathway in Olfactory Bulbectomized Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 583291
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2020.583291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawasai Osamu, Yamada Kotaro, Takahashi Kohei, Odaira Takayo, Sakuma Wakana, Ishizawa Daisuke, Takahashi Naruya, Onuma Kentaro, Hozumi Chikako, Nemoto Wataru, Tan-No Koichi	4. 巻 390
2. 論文標題 Liver hydrolysate prevents depressive-like behavior in an animal model of colitis: Involvement of hippocampal neurogenesis via the AMPK/BDNF pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112640 ~ 112640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2020.112640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Kohei, Nakagawasai Osamu, Nakajima Takeharu, Okubo Myu, Nishimura Yuki, Sakuma Wakana, Yamagata Ryota, Nemoto Wataru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Tsuji Minoru, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi, Tan-No Koichi	4. 巻 1746
2. 論文標題 Dopamine D2 receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147015 ~ 147015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.147015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Nemoto Yukio, Iwasa Hiroyuki, Nakagawasai Osamu, Tadano Takeshi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 223
2. 論文標題 Antidementia effects of Enterococcus faecalis 2001 are associated with enhancement of hippocampal neurogenesis via the ERK-CREB-BDNF pathway in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112997 ~ 112997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.112997	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kohei Takahashi, Osamu Nakagawasai, Wakana Sakuma, Wataru Nemoto, Takayo Odaira, Lin Jia-Rong, Hiroshi Onogi, Lalit K Srivastava, Minoru Tsuji, Hiroshi Takeda, Koichi Tan-No
2. 発表標題 Schizophrenia-like alternations in the offspring of methylazoxymethanol treated in mice
3. 学会等名 Asian College of Neuropsychopharmacology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Takahashi、Kazuhiro Kurokawa、Kazuya Miyagawa、Atsumi Mochida-Saito、Hiroshi Takeda、Minoru Tsuji
2. 発表標題 Changes in prefrontal cortical myelination in olfactory bulbectomized mice is associated with depressive-like behavior
3. 学会等名 第93回薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋浩平、黒川和宏、宮川和也、持田(齋藤)淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 三環系抗うつ薬イミプラミンは嗅球摘出マウスのうつ様行動及びミエリン障害を改善する
3. 学会等名 第36回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------