

精神的ストレスは腸管上皮細胞の フコシル化糖鎖を減少させる

SATテクノロジー・ショーケース2019

■ はじめに

社会的敗北ストレスは、雄マウスの縄張り本能を利用して劣位のマウスに長期間(10日間)の敗北経験(精神的ストレス)を負荷するうつ病モデルである。我々は以前に、このパラダイムを用いて、C57BL/6Jマウスへの社会的敗北ストレス負荷により、腸内細菌叢が変動することを報告した。腸管粘膜の糖鎖は、腸内細菌の栄養源であると同時に、腸管上皮細胞への付着部位を提供する。そこで、本研究ではストレス負荷マウスの腸管粘膜の糖鎖パターンを、レクチンマイクロアレイを用いて、解析した。

■ 活動内容

1. 社会的敗北ストレスマウス(うつ病モデルマウス)

ICRマウス(攻撃マウス)とC57BL/6Jマウス(侵入マウス)の同一ケージ内での短時間の直接的な接触と隔離を1日周期で10回反復し、社会的敗北ストレスを負荷した。C57BL/6Jマウスの不安行動・社会性行動は、高架式十字迷路テストおよび社会的相互作用テストにより評価した。

●高架式十字迷路テスト

ストレス負荷マウスにおいて、不安行動の指標であるclosed armの滞在時間は増加し、open armの滞在時間は減少した。

●社会的相互作用テスト

約70%のストレス負荷マウスは、オープンフィールド内でターゲットマウス(ICRマウス)の近傍に存在する時間の割合が減少し、社会性行動の減少が認められた。

2. 腸管粘膜の糖鎖修飾解析

コントロールマウスおよびストレス負荷マウスの小腸上部、小腸下部、および大腸より、粘膜上皮を回収し、糖鎖構造の変動をレクチンマイクロアレイにより解析した。

●レクチンマイクロアレイ解析

粘膜上皮の不溶性画分を調製し、Cy3で標識し、レクチンマイクロアレイにスポットした。エバネッセント蛍光スキャナーでシグナルを検出した。96種類のレクチンのうち、8種類の α 1,2-フコース結合性レクチンに対する反応性が、ストレス負荷マウスの小腸下部で減少した(図)。

●リアルタイムPCR

フコース転移酵素遺伝子(*Fut1*および*Fut2*)のmRNA発現を解析した結果、ストレス負荷マウスの小腸下部で減少

していることが確認できた。

●フローサイトメトリ解析

小腸下部上皮細胞を調製し、 α 1,2-フコース結合性レクチンであるTJA-IIとの結合を調べた結果、ストレス負荷マウスのTJA-II結合度はコントロールマウスの40%以下であった。

3. まとめ

社会的敗北ストレス負荷は、*Fut1*および*Fut2*の発現減少により、小腸下部粘膜のフコシル化糖鎖を減少させた。これは、腸内細菌叢変動の一因と考えられる。

腸管上皮細胞における糖鎖パターンの変化が糞便等でも検出可能かどうか、現在検討を進めている。これが、非侵襲的に測定可能な精神的ストレス負荷の指標として利用できれば、ストレス軽減作用を有する機能性食品やプロバイオティクスの開発に極めて有用と考えられる。

■ 関連情報等(特許関係、施設)

1. 論文発表

Omata Y, Aoki R, Aoki-Yoshida A, Hiemori K, Toyoda A, Tateno A, Suzuki C, Takayama Y. Reduced fucosylation in the distal intestinal epithelium of mice subjected to chronic social defeat stress. Sci Rep. 8:13199.

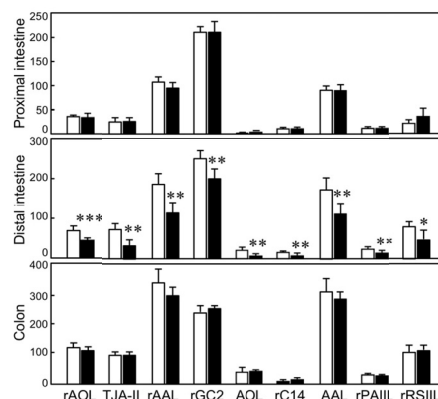


図 社会的敗北ストレス負荷による腸管上皮のフコース認識レクチンに対する反応性の減少 rC14 以外のレクチンは α 1,2-フコース結合性レクチンである。□はコントロール、■はストレス負荷マウス、***は0.1%、**は1%、*は5%の有意水準で有意差あり。

代表発表者 小又尉広(おまた やすひろ)

所 属 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 畜産研究部門 畜産物研究領域 畜産物機能ユニット

問合せ先 〒305-0901 茨城県つくば市池の台2

TEL:029-838-8687 FAX:029-838-8606

本研究の一部は、内閣府総合科学技術・イノベーション会議のSIP(戦略イノベーション創造プログラム)「次世代農林創造技術」により実施された。

■キーワード: (1) 社会的敗北ストレス
(2) 脳腸相関
(3) α 1,2-フコース結合性レクチン

■共同研究者: 青木玲二¹、青木(吉田)綾子²、比江森恵子³、豊田淳⁴、館野浩章³、鈴木チセ¹、高山喜晴¹
 1 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 畜産研究部門 畜産物研究領域 畜産物機能ユニット
 2 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻
 3 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 細胞糖鎖標的技術グループ
 4 茨城大学 農学部 食生命科学科 飼料資源科学研究室