

## NEWS RELEASE

## 腸内細菌 *Paraburkholderia sabiae* により 脳でのタウリン濃度が上昇し不安行動が軽減される

- 腸と脳は相互に影響を及ぼしていることが知られており、この関係は脳腸相関とよばれている。
- 腸内細菌 *P. sabiae* を投与した水槽でゼブラフィッシュ<sup>\*1</sup>を飼育すると(細菌投与ゼブラフィッシュ)、その後の不安行動が軽減された。
- 細菌投与ゼブラフィッシュの腸内細菌叢およびそのタウリン代謝能力が変化していることが予想された。
- 抗不安作用が報告されている神経伝達物質タウリンの細菌投与ゼブラフィッシュ脳内での濃度が上昇していることを明らかにした。

**【概要】**

三重大学教育学部理科教育講座の市川俊輔准教授、同大学院地域イノベーション学研究科の臧黎清特任講師、同医学系研究科の島田康人講師(兼 次世代創薬ゼブラフィッシュクリーニングセンター代表)らは、腸内細菌 *P. sabiae* 投与した水槽でゼブラフィッシュを飼育することで、その後の不安行動が軽減されること、この現象に腸内細菌叢やその機能の変化が関わることを明らかにしました。

私たちの腸内には多種の細菌が存在しており、その多様性が崩れた状況(ディスバイオーシス)は、種々の疾患に関わることがわかっています。また、腸と脳は相互に影響を及ぼしていることが知られており、この関係は脳腸相関とよばれています。たとえば、腸内環境に影響を与えるプロバイオティクスとして知られる乳酸菌によって、不安行動が軽減される事例が報告されています。本研究では、昆虫からヒトまで広範囲の動物腸内に存在するが、その機能の解析が進んでいない細菌 *Paraburkholderia* に着目しました。*Paraburkholderia* 属の細菌 *P. sabiae* を投与した水槽でゼブラフィッシュを飼育し(細菌投与ゼブラフィッシュ)、その行動や腸内細菌叢を解析することで、新たな脳腸相関メカニズムを明らかにしました。

細菌投与ゼブラフィッシュでは不安行動が軽減されていました。その腸内細菌由来のゲノムDNAを解析した結果、腸内細菌叢が大きく変化しており、特にタウリン代謝系が活性化を推定しました。そこで細菌投与ゼブラフィッシュの脳内でのタウリンを測定したところ、その濃度が上昇していました。タウリンは神経伝達物質として、人間やゼブラフィッシュのストレス行動を抑制する働きがあると報告されており、本件でも腸脳相関を介して同様の抗不安作用を発揮したと考えられます。

本研究では、*P. sabiae* を与えることでゼブラフィッシュ不安行動軽減が観察されること、この現象は腸内細菌叢の変動や脳内タウリン濃度上昇といった脳腸相関を介したメカニズムによって生じることを世界で初めて明らかにしました。

## 【背景】

脳と腸およびそこに生息する多様な腸内細菌は、密接に関わっています。たとえば腸内細菌は、腸や脳での神経伝達物質合成を調節することにより、宿主行動に影響を与えると考えられています(Needham et al. 2022. *Nature*. 602:647-653.)。またプロバイオティクスなどの言葉で知られている通り、特定の細菌の摂取により腸内細菌の組成(腸内細菌叢)に影響を与えることがわかっています。例えば、乳酸菌 *Lactobacillus rhamnosus* を投与したマウスでは、不安行動が軽減されることが報告されています(Bravo et al. 2011. *PNAS*. 108:16050-5.)。

ゼブラフィッシュは、行動試験にも利用できるモデル動物です。ゼブラフィッシュを新しい水槽に移した直後には水槽底面に滞在する行動が観察され、これが不安行動評価試験として確立しています (Haghani et al. 2019. *Front. Behav. Neurosci.* 13:180.)。他のモデル動物での場合と同様に、ゼブラフィッシュの腸内細菌叢も行動に影響を与えることが報告されています。例えば、抗生物質を用いて腸内細菌の生育を阻害したゼブラフィッシュは、多動性を引き起こすことが報告されています (Phelps et al. 2017. *Sci. Rep.* 7:7.)。

## 【研究内容】

本研究では、昆虫からヒトまで広範囲の動物腸内に存在するが、その機能の解析が進んでいない細菌 *Paraburkholderia* に着目しました。*Paraburkholderia sabiae* (*P. sabiae*) を投与した水槽で1ヶ月間ゼブラフィッシュを飼育し(細菌投与ゼブラフィッシュ)、その行動や腸内細菌叢を解析することで、脳腸相関メカニズムの解明を狙いました。

まず、細菌投与ゼブラフィッシュを新しい水槽に移して、その後の行動を観察しました。細菌投与ゼブラフィッシュの遊泳速度、遊泳加速度、遊泳距離は、大きくなる傾向がありました。また、水槽底面からより広い範囲を移動する行動を示しました(図)。以上の観察結果より、細菌投与ゼブラフィッシュの不安行動は軽減されているものと考えされました。

続いて、ゼブラフィッシュの腸内容物 DNA のメタゲノム解析<sup>\*2</sup> を行うことで、腸内細菌叢を解析しました。細菌投与ゼブラフィッシュの腸内では、*Xanthobacteraceae*、*Bradyrhizobiaceae*、*Rhodospirillaceae*、*Pirellulaceae* といった細菌の存在割合が大きくなっていることがわかりました。各種細菌は化合物を合成したり分解したりといった代謝能力を持っています。明らかにした腸内細菌叢情報から、その代謝機能を推定することができます。細菌投与ゼブラフィッシュ腸内では、タウリン代謝能力が変化していることが推定できました。

ヒトにおいて、神経伝達物質タウリンの脳内濃度と不安との間に負の相関関係があることが報告されています(Strasser et al. 2019. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 29:365-375.)。また、タウリンを投与することでゼブラフィッシュのストレス行動を抑制できることが報告されていました (Mezzomo et al. 2016. *Neurosci. Lett.* 613:19-24.)。細菌投与ゼブラフィッシュの脳内でのタウリンを測定したところ、その濃度が約3倍上昇していることがわかりました。また、脳内での特定のタウリン合成遺伝子のはたらきが促進されていることもわかりました。

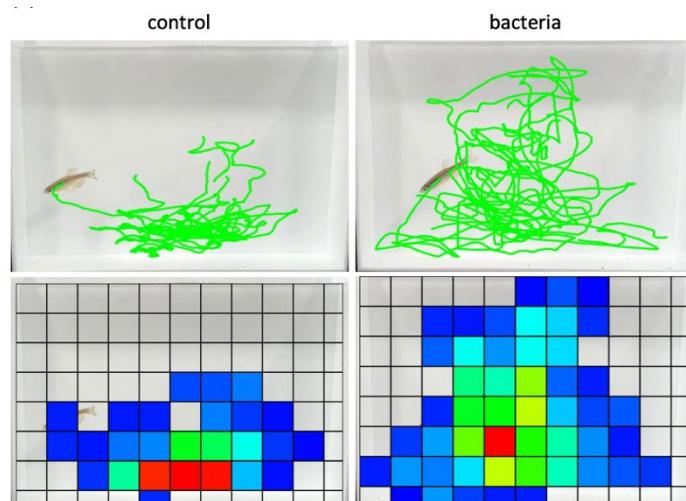


図:ゼブラフィッシュ不安行動評価

新しい水槽にゼブラフィッシュを移すと、水槽底面に留まる不安行動を示す(左図)。細菌投与ゼブラフィッシュは、より広い範囲を行動した(右図)。上段にゼブラフィッシュが泳いた軌跡を、下段に留まっていた領域を示す。赤色で示した領域に、より長い時間ゼブラフィッシュが留まっていた。

## 【今後の展望】

以上のとおり本研究では、*P. sabiae* を与えることでゼブラフィッシュの不安行動を軽減させられることを示しました。また、この現象は腸内細菌叢の変動や脳内タウリン濃度上昇といった腸脳相関を介したメ

カニズムによって生じることを示しました。本研究で明らかにした知見をもとに、不安軽減に効果があるヒト腸内細菌を探索していくこと、また腸内細菌叢に着目した食事や生活習慣を提案することができる可能性があると考えています。

#### 【用語解説】

\*<sup>1</sup> ゼブラフィッシュ：

医学・生物学では脊椎動物のモデル動物としてよく用いられており、様々なヒト疾患モデルが開発されている。ゲノム構造と各臓器のミクロ構造がヒトと高度に一致、遺伝子組換が容易、多産、生命倫理等の点から、世界中の数多くの研究者・研究機関が活用している。三重大学では卓越型リサーチセンター事業の対象となっており、安全性試験・機能性食品・医薬品開発・環境問題など幅広い分野で研究が進んでいる。

\*<sup>2</sup> メタゲノム解析：

臨床、糞便、環境サンプル等から抽出したDNAを網羅的に解析し、細菌組成やその機能を解明する手法

#### 【論文情報】(論文発表の場合)

掲載誌: Frontiers in Microbiology

掲載日: 2023年02月16日

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2023.1079187/abstract>

論文タイトル: *Paraburkholderia sabiae* administration alters zebrafish anxiety-like behavior via gut microbial taurine metabolism

著者: Shunsuke Ichikawa, Reimi Abe, Haruka Fujimoto, Koushi Higashi, Liqing Zang, Hiroko Nakayama, Izumi Matsuoka and Yasuhito Shimada

#### <本件に関するお問合せ>

三重大学教育学部理科教育講座 准教授

市川俊輔(いちかわしゅんすけ)

TEL:059-231-9254 E-mail: [ichikawa@edu.mie-u.ac.jp](mailto:ichikawa@edu.mie-u.ac.jp)

三重大学大学院医学系研究科 講師

三重大学次世代創薬ゼブラフィッシュスクリーニングセンター 代表

島田康人(しまだやすひと)

TEL:059-231-5411 E-mail: [shimada.yasuhito@mie-u.ac.jp](mailto:shimada.yasuhito@mie-u.ac.jp)