

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 6 年 4 月 18 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 麻布大学
職 名 教授
研究代表者 茂木 一孝

下記のとおり令和5年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号:23025)

1. 共同研究課題名	腸内細菌叢が社会適応性発達に与える影響			
2. 共同研究目的	動物がその繁殖能力や環境への適応能力を最大限発揮するためには、他個体を適切に認知し、社会的状況に適した行動や社会的ストレスを軽減させるような生理反応を引き起こす”社会適応性”が必須である。申請者は人工哺乳で飼育されたマウスは成長後に母性が低下することを見出しており、母乳などの幼少期の母性因子が社会適応性発達に重要な役割を果たしていることを確認している。そこで本共同研究では、社会適応性発達に影響を与える母性因子として腸内細菌の役割を明らかにすることを目的とする。			
3. 共同研究期間	令和5年4月1日 ～ 令和6年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 茂木 一孝	麻布大学 獣医学部 伴侶動物学研究室	教授	研究の統括	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	粘膜エコシステム制御分野	氏 名	宮内 栄治

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

6. 共同研究計画

動物がその繁殖能力や環境への適応能力を最大限発揮するためには、他個体を適切に認知し、社会的状況に適した行動や社会的ストレスを軽減させるような生理反応を引き起こす“社会適応性”が必須である。申請者は人工哺乳で飼育されたマウスは成長後に母性が低下することを見出しており、母乳などの幼少期の母性因子が社会適応性発達に重要な役割を果たしていることを確認している。そこで本共同研究では、社会適応性発達に影響を与える母性因子として腸内細菌の役割を明らかにすることを目的とする。

ヒトの赤ちゃんの腸内細菌叢は約30%が母乳由来だと報告されている。そこで本研究では、人工哺乳マウスにおける母性低下に腸内細菌叢の違いに起因するかを明らかにする。通常飼育マウスと人工哺乳マウスの小腸および大腸内容物を摘出し、各組織の細菌叢を16S rRNA sequencingで解析する。また、社会性発達に影響することが示唆されている *Lactobacillus reuteri* を授乳期に投与する群も設け、同様に腸内細菌叢への影響を解析する。得られた腸内細菌叢データと行動試験データの相関解析を行うことで、人工哺乳マウスにおける行動異常と関連のある腸内細菌を探索する。関連のある菌が同定された場合、腸内容物から同菌を単離培養し、授乳期に投与することで母性低下などへの影響を評価する。

7. 共同研究の成果

麻布大学では人工哺乳マウスを作製し、オープンフィールドテストやスリーチャンバーテストなど各種行動試験を実施した。通常飼育マウスと人工哺乳マウスを比較した結果、不安行動や養育能力などに顕著な差が見られた。この変化は、人工哺乳マウスを養母マウス(卵巣摘出)と飼育しても是正されなかった。以上の結果から、授乳期の物理的な母子接触の有無によるものではなく、母乳が子の社会的行動様式に大きく影響することが示唆された。

上記のマウスから小腸および大腸内容物を回収し、群馬大学生体調節研究所で腸内細菌叢の解析を行った。次世代シーケンサーを用いた16S rRNA gene sequencingの結果から、人工哺乳マウスでは小腸と大腸の細菌叢が大きく変動していることが明らかになった。また、腸内細菌叢の変動は養母マウスとの飼育では改善されず、やはり母乳が正常な腸内細菌叢形成に重要な役割を果たしていることが示された。また、通常マウスと人工哺乳マウスの大腸代謝産物を比較した結果、腸内細菌-宿主間相互作用において重要な役割を果たす短鎖脂肪酸に差が見られた。以上のように、人工哺乳は子の腸内細菌叢、さらには代謝産物プロファイルを変化させることが明らかになった。今後、腸内細菌叢と行動試験との相関解析などを進める予定である。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

Society for Social Neuroscience (S4SN), 2024 年 3 月 25-28 日, Intergenerational transmission of maternal behavioral traits in mice and the involvement of microbiota in this transmission.

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

1. 研究背景と実験項目・デザインに関するディスカッション
2. サンプル・データの受け渡しや実験方法などの詳細の共有
3. 実験結果や今後の方針のディスカッション