

発表番号：4E111

発表日時：3月30日 13:15～14:15、発表場所：ポスター会場エリア E

経口投与で抗うつ薬様作用を示す大豆由来ペプチドの腸-脳相関

An orally active soy-derived antidepressant-like peptide via the gut-brain axis

○森 薫葉¹、山本 あかね¹、小田桐 紗織²、山田 大輔²、関口 正幸²、和田 圭司²、鈴木 秀幸³、柴田 大輔³、金本 龍平¹、大日向 耕作¹ (¹京大院農食品生物、²国立精神・神経医療研究センター、³公益財団法人かずさ DNA 研究所)

○YUKIHA MORI¹, AKANE YAMAMOTO¹, SAORI ODAGIRI², DAISUKE YAMADA², MASAYUKI SEKIGUCHI², KEIJI WADA², HIDEYUKI SUZUKI³, DAISUKE SHIBATA³, RYUHEI KANAMOTO¹, KOUSAKU OHINATA¹ (¹Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, ²National Center of Neurology and Psychiatry, ³Kazusa DNA Research Institutes)

【目的】高齢者における神経機能の低下に着目し、意欲向上作用を示す食品素材の開発を目指している。昨年、我々は、主要な大豆貯蔵タンパク質β-コングリシニンのサーモリシン消化により生成する 10 残基ペプチド Leu-Ser-Ser-Thr-Gln-Ala-Gln-Gln-Ser-Tyr (LSSTQAQQSY) が、抗うつ薬様作用を示すことを見出した。本ペプチドは経口投与により医薬品に匹敵する低用量で抗うつ薬様活性を示す一方、腹腔内投与では活性が認められないことから、まず、消化管に作用し、腸-脳軸を介して中枢にシグナルが伝達されている可能性が考えられた。そこで本研究では、腸から中枢にシグナルを伝達する迷走神経が、本ペプチドの抗うつ薬様作用に関与しているかを検討した。

【方法】実験動物は ddY 雄性マウスを用いた。抗うつ薬様活性は尾懸垂試験により評価し、無動時間が減少した場合に抗うつ薬様活性があると判定した。LSSTQAQQSY による抗うつ薬様作用が迷走神経を介しているかを検討するため、迷走神経切除マウスを使用した。麻酔下で迷走神経を切除し、術後の回復期間を経て、ペプチドを経口投与し、尾懸垂試験により抗うつ薬様活性を評価した。また、求心性迷走神経からのシグナルが入力する脳部位である孤束核における c-Fos (神経活動マーカー) の発現変化を免疫組織染色により検討した。

【結果および考察】LSSTQAQQSY を経口投与したところ、偽手術群では尾懸垂試験における無動時間が減少し、抗うつ薬様作用が認められたが、迷走神経切除群では無動時間の減少が認められなくなり、抗うつ薬様作用が消失した。したがって、本ペプチドの抗うつ薬様作用は、迷走神経を介していることが明らかとなった。また、末梢から中枢にシグナルを伝達する求心性迷走神経が投射する孤束核における神経活動マーカー c-Fos の発現が、LSSTQAQQSY の経口投与により上昇することが判明した。本結果は、抗うつ薬様作用が迷走神経を介するという迷走神経切除マウスを使用した実験結果と一致している。なお、LSSTQAQQSY の類縁体を化学合成し構造-活性相関を検討したところ、C 末の Tyr が活性に重要であり、他の芳香族アミノ酸への置換が許容されることも明らかにした。

【結論】大豆β-コングリシニン由来の LSSTQAQQSY は迷走神経を介して中枢にシグナルが伝達され、抗うつ薬様作用を示す可能性が示唆された。

本研究は、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業を活用して実施した。

Gut-brain axis, Vagus nerve, Antidepressant-like activity

発表責任者：大日向 耕作 (ohinata@kais.kyoto-u.ac.jp)