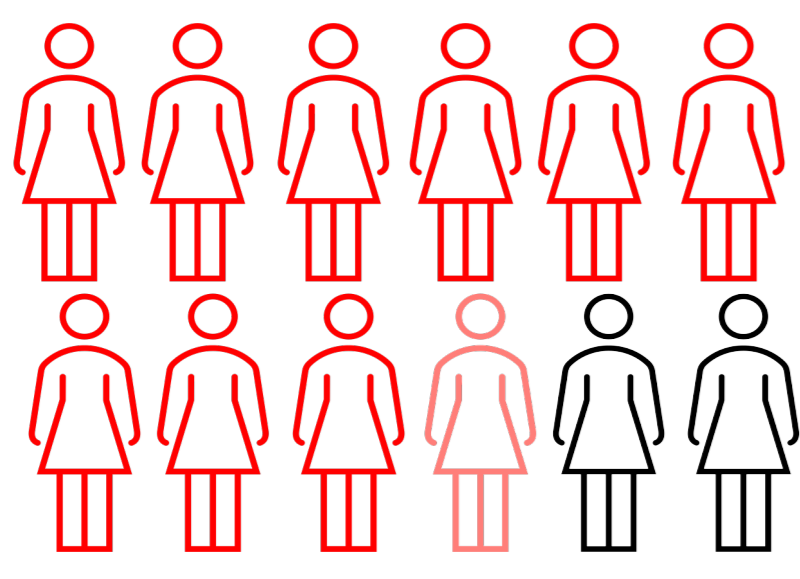


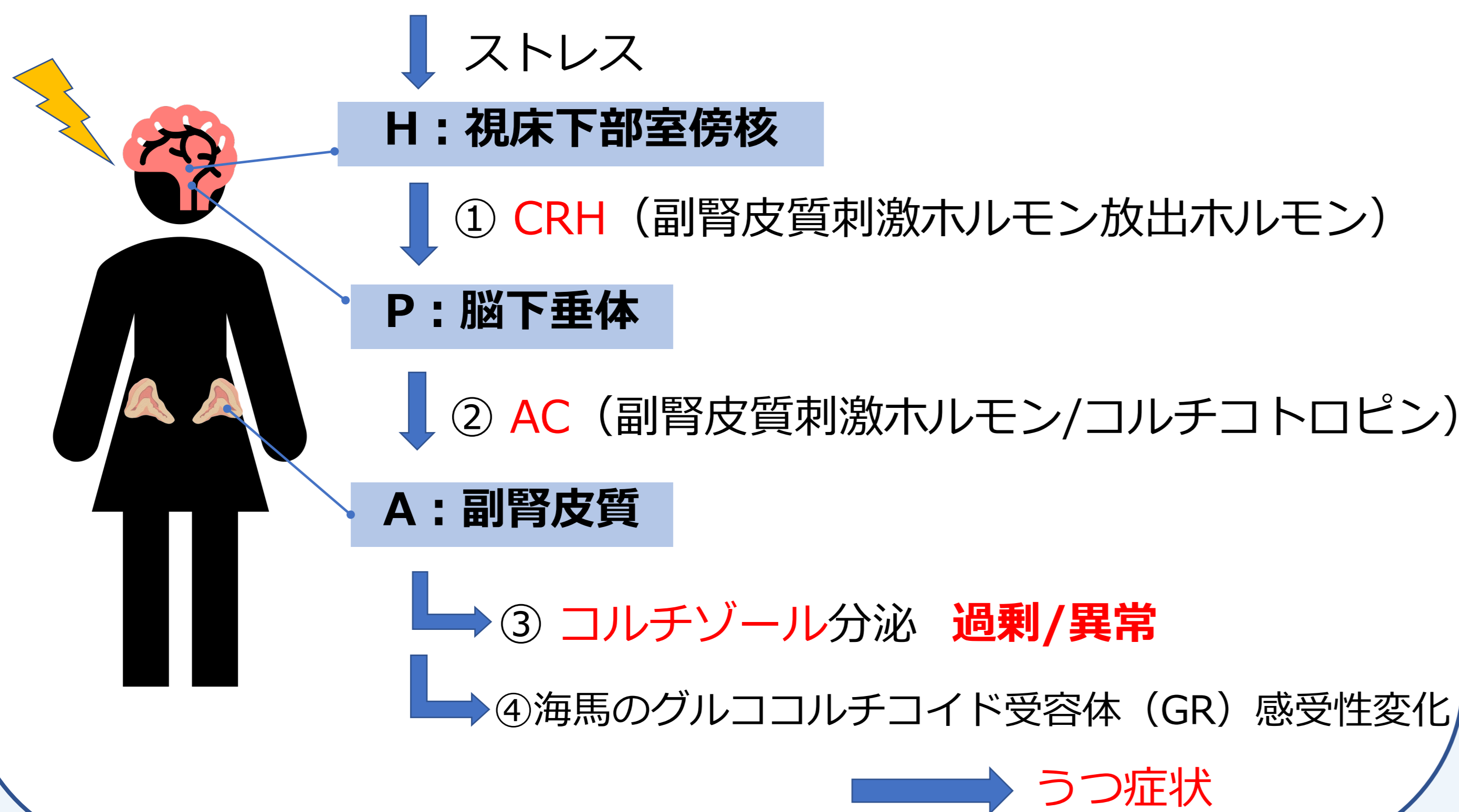
成田 桃子 (横浜市立大学2年 理学部)

## 研究アイデアの概要



日本では、月経のある女性のうち70~80%が、生理的に起こる身体/精神の失調である月経前症候群 (PMS) の症状を持つ。しかし、その症状の明確なメカニズムや基本的な治療法は未だ存在しない。月経前には、女性ホルモンの急激な減少が生じることや、ストレスと関連するコルチゾールの分泌量が多いことが報告されている。さらに、腸内細菌はストレスやうつ症状の制御に大きく関係していることから、「食」に着目したPMSのうつ症状の治療法/予防法の可能性について、解説する。

## うつ症状の発症メカニズム

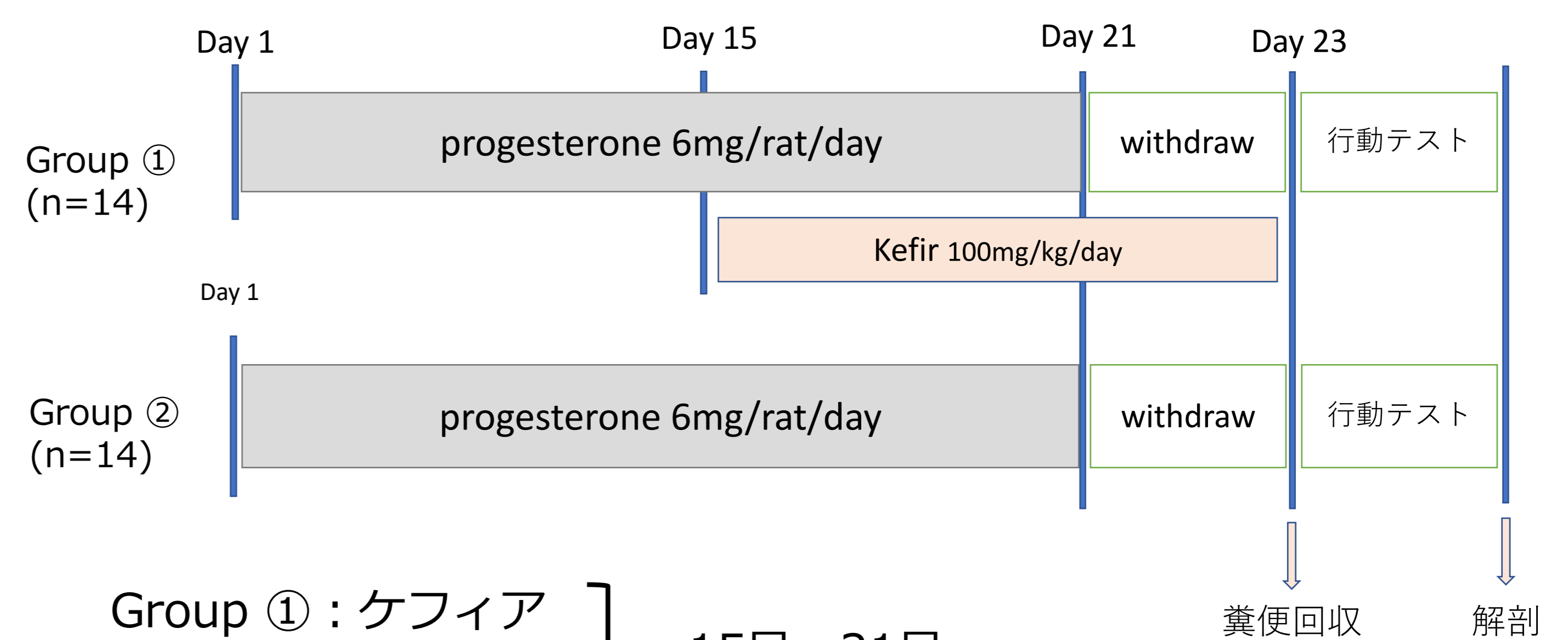


## 目的

月経前の女性ホルモンの減少と、ストレスの暴露によりさらに増加したコルチゾールを減少させる治療法の探索

## 手法

➢ メスのWistar ラット (6~7週齢)  
PMSモデルマウス: プロゲステロン脱離マウス [4]

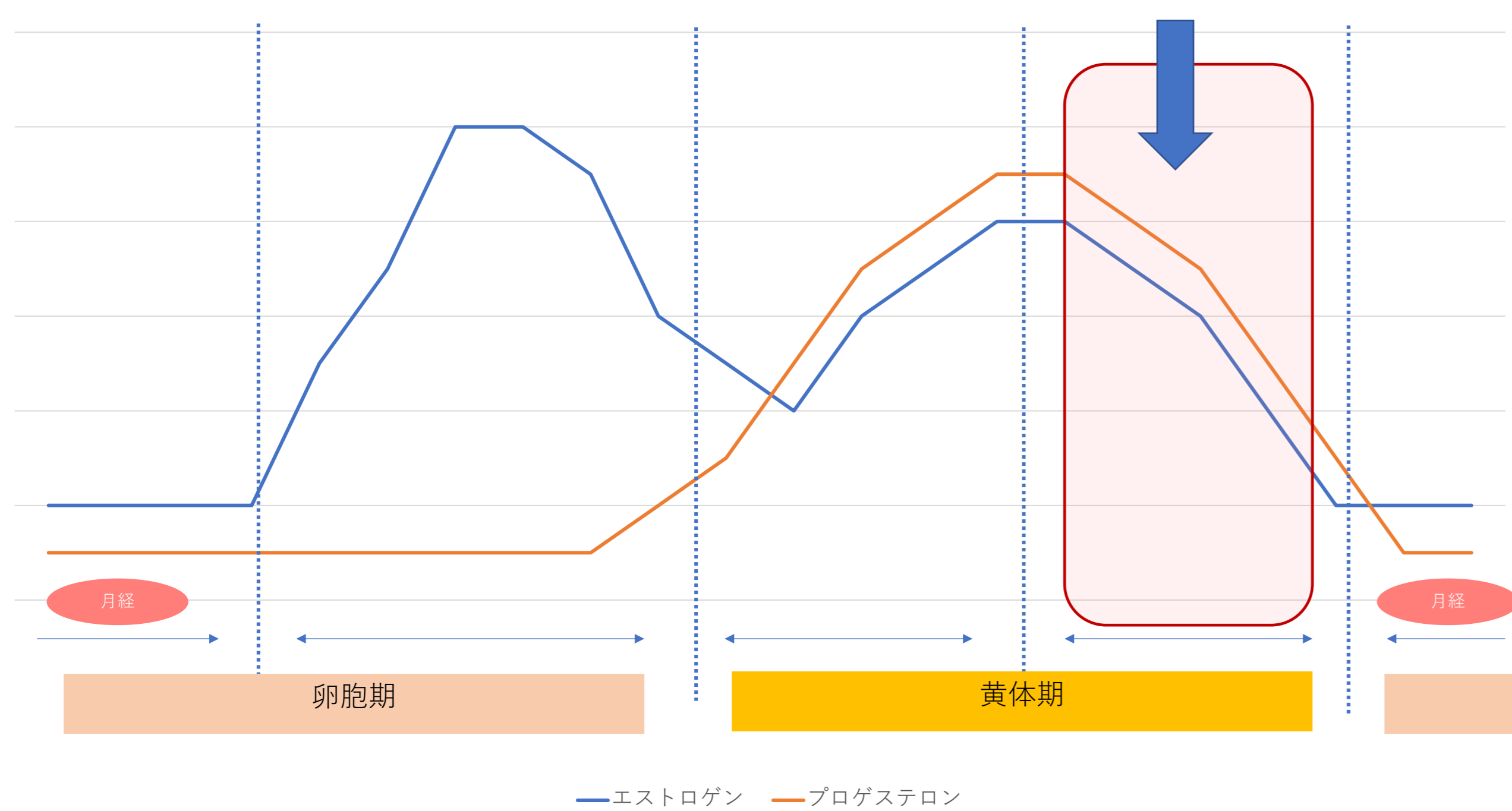


Group ①: ケフィア  
Group ②: 水  
= 15日~21日

- ・糞便: 腸内細菌叢解析 (次世代 16S rRNA 菌叢解析)
- ・解剖: 血液=コルチゾール、プロゲステロン濃度  
脳=海馬/室傍核 NR3c1 mRNA、CRH mRNA 発現解析
- ・行動テスト:  
高架式ゼロ迷路テスト、オープンフィールド、強制水泳テスト

## PMS発症の要因

プロゲステロンの急激な減少  
= PMS症状発症の要因



=プロゲステロンの減少は、視床下部の室傍核におけるCRH遺伝子、Nr3c1海馬mRNAの発現量を減少、コルチゾールを増加させる [1]  
(コルチゾール増加による、CRH遺伝子、NR3c1海馬mRNA発現量の減少)

## 期待される結果①: 腸内細菌叢解析

➢ 放線菌、バクテロイデーテス、ラクノスピラ科、コリオバクテリウム科、ビフィドバクテリウム科、アッケマンシア科の微生物量の増加 [3]

## 期待される結果②: 行動テスト

1. 高架式ゼロ迷路テスト: オープンアーム滞在時間の増加
2. オープンフィールド: 中央滞在時間の増加
3. 強制水泳テスト: 不動時間の短縮

ケフィア摂取による不安様・うつ様行動の減少

## 期待される結果③: 血液/脳の解析

Group ① 血液:  
コルチゾール濃度の減少、プロゲステロン濃度↓  
Group ② 脳:  
室傍核 NR3c1 mRNA、CRH mRNA 発現量の増加

## ケフィア×腸内細菌×うつ症状



乳酸菌と酵母が“共生”発酵した発酵乳製品ケフィア

摂取

- ① *L. kefiranofaciens* GKL-28から分泌される多糖類ケフィランが、コルチゾールを減少させる。 [2]
- ② *L. kefiranofaciens* ZW3 は抗炎症性微生物、抗ストレス性微生物の微生物量を増加させ、プロテオバクテリアのような病気やストレスと正の相関を持つ微生物量を減少させる。 [3]

## 展望

過去の臨床研究[1]の報告による、プロゲステロン脱離により減少したCRH遺伝子とNr3c1海馬mRNAの発現量と、増加したコルチゾールの相関性についてさらに考察する。

[1] Islas-Preciado D, López-Rubalcava C, Estrada-Camarena E, de Gortari P, Castro-García M. Effect of chronic unpredictable stress in female Wistar-Kyoto rats subjected to progesterone withdrawal: Relevance for Premenstrual Dysphoric Disorder neurobiology. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Sep;155:106331.  
[2] Kabayama S, Osada K, Tachibana H, Katakura Y, Shirahata S. Enhancing effects of food components on the production of interferon  $\beta$  from animal cells suppressed by stress hormones. *Cytotechnology*. 1997 Jan;23(1-3):119-25.  
[3] Sun Y, Geng W, Pan Y, Wang J, Xiao P, Wang Y. Supplementation with Lactobacillus kefiranofaciens ZW3 from Tibetan Kefir improves depression-like behavior in stressed mice by modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2019 Feb 20;10(2):925-937.  
[4] Iba-Tanaka H, Watanabe T, Harada K, Kubota K, Katsurabayashi S, Iwasaki K. Kamishoyosan Alleviates Anxiety-like Behavior in a Premenstrual Syndrome Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Oct 14;2022:2801784.