

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08086

研究課題名(和文) -3多価不飽和脂肪酸摂取による抑うつ・情動行動制御機構の解明

研究課題名(英文) The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on antidepressant-like behavior

研究代表者

竹内 絵理 (Takeuchi, Eri)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 遺伝子疾患治療研究部・科研費研究員

研究者番号：70712777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、-3多価不飽和脂肪酸を食摂取したマウスのうつ様行動に及ぼす影響について検討した。コントロール餌を摂取したマウスと比較し、-3多価不飽和脂肪酸高含有餌(高-3餌)を摂取したマウスはうつ様行動が減少した。抗うつ様効果が現れるまでの摂餌期間には性差があった。高-3餌摂取することで、腹側被蓋野チロシン水酸化酵素陽性細胞の増加、側坐核におけるドパミン代謝回転亢進を伴い、D1あるいはD2ドパミン受容体ブロッカー側坐核内投与により抗うつ様行動は完全に消失した。これらの結果から、高-3餌摂取によるうつ様行動の減少には側坐核-腹側被蓋野ドパミン神経系が関与することが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの疫学調査から、体内に摂取された-3多価不飽和脂肪酸はうつ病の症状を改善させることが示されているが、その作用メカニズムについては不明であった。本研究結果から、-3多価不飽和脂肪酸の摂取によるうつ様行動の減少には側坐核-腹側被蓋野ドパミン神経系が関与することが示唆された。本研究結果は、栄養摂取による新規治療法の開発にも繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The beneficial effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid (-3 PUFA) supplementation on major depressive disorder have been actively studied, but the underlying mechanism remains unknown. The present study examined the mechanisms that behavioral changes in mice fed a diet high in -3 PUFAs (high -3 diet). Mice fed a high -3 diet exerted shorter immobility times in the forced swim test (FST) than mice fed a control diet. The shorter immobility times were observed in both male and female mice. The reduction of immobility time was abolished by microinjection of an antagonist for D2-like receptor and an antagonist for D1-like receptor into the nucleus accumbens (NAc). Moreover, we found that tyrosine hydroxylase-positive cells increased in the ventral tegmental area (VTA) in mice fed the high -3 diet. These results suggest that modulation of the VTA-NAc dopaminergic pathway is one of the mechanisms by which a high -3 diet reduces the immobility behavior in the mouse FST.

研究分野：神経科学

キーワード：-3多価不飽和脂肪酸 うつ様行動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は細胞膜の主要構成成分であり、二重結合の位置により主に  $\omega$ -6 PUFA と  $\omega$ -3 PUFA に分類される。近年の疫学調査から、 $\omega$ -3 PUFA を摂取するとうつ病の症状が改善することが示されている。 $\omega$ -3 PUFA を摂取したマウスおよびラットは、抗うつ薬のスクリーニング試験として頻用される強制水泳テストにおいて抗うつ薬応答性行動のひとつである無動時間が減少することが報告されている (Huang et al., J Psychiatr Res., 2008; Venna et al., Psychoneuroendocrinology, 2009; Park et al., J Nutr Biochem, 2012)。しかしながら、 $\omega$ -3 PUFA 摂取による抗うつ様作用のメカニズムについては不明であった。

哺乳類では  $\alpha$ -リノレン酸 (ALA) から非効率ではあるがエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) などの  $\omega$ -3 PUFA を合成することは可能であるが、ALA 自体を合成することはできない。そのため、ALA は食物から摂取する必要があり、ALA の欠乏は深刻な  $\omega$ -3 PUFA 不足を招くと考えられる。通常な栄養条件下では ALA は大豆油やキャノーラ油など一般的な食用油に豊富に含まれるため、うつ病の治療における  $\omega$ -3 PUFA の効果を検討するためには ALA が十分な条件下における  $\omega$ -3 PUFA の摂取効果を解析する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、 $\omega$ -3 PUFA 摂取による抗うつ様作用のメカニズムを明らかにするために、 $\omega$ -3 PUFA 摂取が脳内神経回路に及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

C57BL/6J マウス (4~5 週齢) を  $\omega$ -3 PUFA 高含有餌で飼育した。 $\omega$ -3 PUFA の中でも DHA や EPA を豊富に含む南極オキアミから抽出されたクリルオイル (KO) を  $\omega$ -3 PUFA 高含有餌の脂質成分として用いた。コントロール餌には脂質成分として大豆油が用いられた。マウスをクリルオイル餌 (KO 餌) で 2 週間以上飼育後、6 分間の強制水泳テストを行い、マウスの無動時間を算出した。また、KO 餌摂取マウスの脳内モノアミン含有量を HPLC/ECD 法により定量した。さらに、側坐核にドパミン D1 および D2 受容体拮抗薬を微量投与したマウスで強制水泳テストを行い、KO 餌の作用を溶媒投与マウスと比較した。加えて、免疫組織化学染色法にて側坐核にドパミン神経を投射する腹側被蓋野における Tyrosine hydroxylase (TH) の免疫反応を調べた。

4. 研究成果

KO 餌を 4 週間以上摂取したマウスは、コントロール餌摂取マウスと比較して、強制水泳テストにおける無動時間が減少した。無動時間の減少が表れるまでの時間には性差があった。KO 餌を 6 週間摂取後、コントロール餌を 4 週間摂取すると、強制水泳テストの無動時間の減少が消失した。また、KO 餌で飼育したマウスは尾懸垂テストにおいても無動時間が減少していた (図 1)。

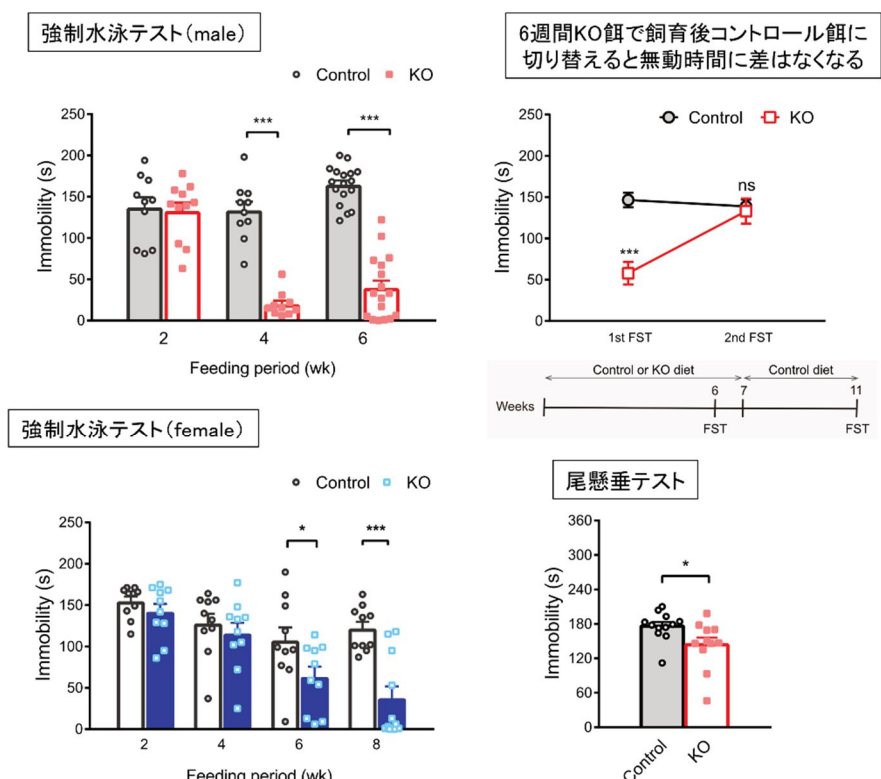


図1 KO餌摂取による抗うつ様効果

本研究に使用した  $\omega$ -3 PUFA 高含有餌はクリルオイルを添加したものであるが、 $\omega$ -3 PUFA としてクリルオイルではなく魚油または化学合成された EPA エチルエステルを添加した餌を摂取したマウスにおいても強制水泳テストにおける無動時間を調べた。魚油および EPA エチルエステルを添加した  $\omega$ -3 PUFA 高含有餌でも無動時間の有意な低下が観察されたが、クリルオイルを添加したもののほど劇的な低下ではなかった(図2)。魚油に含まれる  $\omega$ -3 PUFA の多くはトリグリセリドであり、一方、クリルオイルに含まれる  $\omega$ -3 PUFA の多くはリン脂質である。トリグリセリドやエチルエステルと比較しリン脂質は生体内に取り込まれやすいということが報告されており、今回の結果はこの bioavailability の違いを反映するものであると思われる。

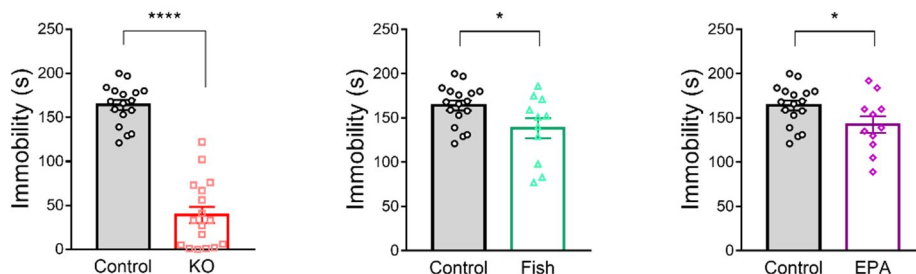


図2 魚油およびEPA含有餌摂取による抗うつ様効果

次に、うつ病と関係の深い脳領域である内側前頭皮質、側坐核、海馬、扁桃体におけるドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリンおよびそれらの代謝物レベルを比較したところ、KO 餌摂取マウスの側坐核のドーパミン代謝物含有量はコントロール餌摂取マウスに比べて有意に高かった。さらには、腹側被蓋野における TH 陽性細胞の数が増加することを見出した。そこで、側坐核のドーパミン受容体が強制水泳テストの無動時間に関与するのか調べるために、側坐核にドーパミン D1 および D2 受容体拮抗薬を微量投与し、強制水泳テストを行った。その結果、KO 餌摂取マウスにおける無動時間の減少が消失した(図3)。

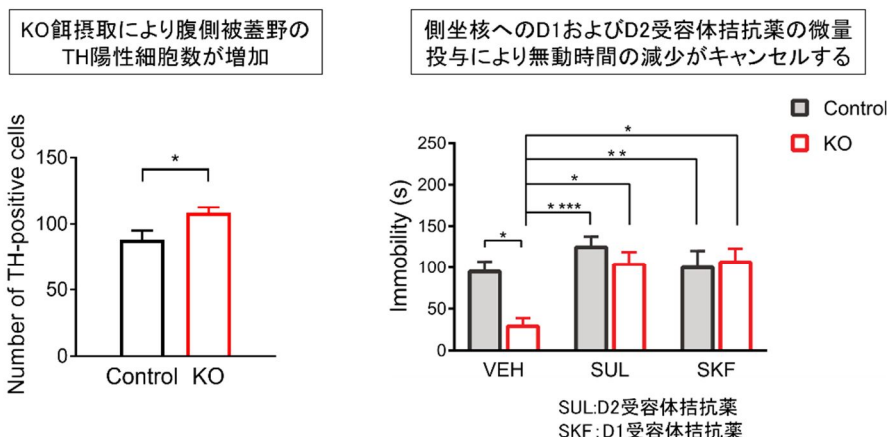


図3 KO餌摂取による腹側被蓋野-側坐核のドーパミン神経系への作用

KO 餌摂取マウスの側坐核におけるドーパミン代謝物量が増加し、側坐核へドーパミン受容体拮抗薬を微量投与すると無動時間の減少がキャンセルされたことから、KO 餌摂取による無動時間の減少には側坐核のドーパミン神経促進が関与する可能性が示唆された。そのメカニズムとして側坐核へのドーパミン神経投射の主要な起始核である腹側被蓋野における TH の発現上昇によるドーパミン産生増大の可能性が考えられた。

本研究成果から、 $\omega$ -3 PUFA の摂取によるうつ様行動の減少には側坐核 - 腹側被蓋野ドーパミン神経系が関与することが示唆された。本研究成果は、栄養摂取による新規治療法の開発にも繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeuchi Eri, Yamada Daisuke, Suzuki Satoshi, Saitoh Akiyoshi, Itoh Masayuki, Hayashi Takashi, Yamada Mitsuhiko, Wada Keiji, Sekiguchi Masayuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Participation of the nucleus accumbens dopaminergic system in the antidepressant-like actions of a diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0230647
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0230647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Eri Takeuchi, Daisuke Yamada, Satoshi Suzuki, Akiyoshi Saitoh, Masayuki Itoh, Takashi Hayashi, Mitsuhiko Yamada, Keiji Wada and Masayuki Sekiguchi
2. 発表標題 The nucleus accumbens dopaminergic systems involve in anti-depressant-like actions of a diet rich in -3 polyunsaturated fatty acid in mice
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (6th AsCNP) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eri Takeuchi, Daisuke Yamada, Akiyoshi Saitoh, Masayuki Itoh, Takashi Hayashi, Mitsuhiko Yamada, Keiji Wada and Masayuki Sekiguchi
2. 発表標題 Involvement of the ventral tegmental area-nucleus accumbens dopaminergic systems in antidepressant-like action of omega-3 polyunsaturated fatty acid-rich diets
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------