

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20184

研究課題名（和文）必須脂肪酸摂取の偏りに伴うドパミン神経回路の変容と不安行動

研究課題名（英文）The effects of essential fatty acids on midbrain dopaminergic neurons and anxiety-related behaviors in mice

研究代表者

酒寄 信幸（Sakayori, Nobuyuki）

広島大学・医系科学研究科（歯）・助教

研究者番号：30747457

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）：必須脂肪酸はn-6多価不飽和脂肪酸とn-3多価不飽和脂肪酸に分類され、いずれも食物を介して摂取しなければならない。現代の多くの国々においてみられる食事の中の多価不飽和脂肪酸の高n-6 /低n-3状態が不安行動を増加させる機序を明らかにするため、マウスを用いた解析を実施した。本研究により、神経伝達物質の一つであるドパミンの増加および発生期におけるドパミン作動性ニューロンの過剰産生が、高n-6 /低n-3食摂取に伴う不安行動の増加を引き起こす原因である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの国々において、n-6多価不飽和脂肪酸を豊富に含む植物油などの摂取増加、およびn-3多価不飽和脂肪酸を豊富に含む魚などの摂取減少が進行しており、食中多価不飽和脂肪酸の高n-6 /低n-3化は世界的に深刻な問題となっている。このような食生活の変化が進行する現代社会において、本研究は不安症の発症リスクの低下と新規治療法の開発に向けて重要な基礎的知見を提供しうるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：To reveal brain mechanism that consumption of an n-6 polyunsaturated fatty acids-rich and n-3 polyunsaturated fatty acids-poor diet increases anxiety-related behaviors, we performed histological and neurochemical analyses using mice. This study suggests that augmented midbrain dopamine system is one of the causes that increases anxiety-related behaviors in mice fed the n-6 fatty acid-rich and n-3 fatty acid-poor diet.

研究分野：栄養学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 不安

1. 研究開始当初の背景

多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は細胞膜の主要な構成要素であり、かつ種々のシグナル伝達物質の前駆体としても重要な役割を担う。PUFA の生理活性は二重結合の数と位置によって決定されることが知られており、主に n-6 系と n-3 系に分類される。哺乳類はこれらの PUFA を生合成できず、食物を介して摂取しなければならない。また、n-6 および n-3 PUFA は生体内において代謝酵素や輸送タンパクを共有していることから、代謝・輸送・細胞膜への取り込みにおいて互いに競合し合う。そのため、これらの PUFA は摂取量だけでなく摂取比も重要とされ、n-6:n-3 摂取比は 4:1 程度が理想とされている。しかし、現代の多くの国々において、n-6 PUFA を豊富に含む植物油などの摂取が増加しており、一方で n-3 PUFA を豊富に含む魚などの摂取は減少している。これにより、n-6:n-3 摂取比は 20:1 にまで達しつつあり、食中 PUFA の高 n-6/低 n-3 化が世界規模で拡大している。多くの疫学研究によって、食中 PUFA の高 n-6/低 n-3 化と不安症の発症リスクの増加とに関連が示されているが、これらの PUFA 摂取の偏りが不安行動を増加させる神経生物学的機序については未だ不明な点が多い。

研究代表者はこれまで、n-6 PUFA 高含有/n-3 PUFA 低含有飼料 (高 n-6/低 n-3 飼料) を用い、マウスが高 n-6/低 n-3 飼料を摂取すると不安様行動が増加することを明らかにした (Sakayori et al., Stem Cells, 2016; Sakayori et al., Tohoku J Exp Med, 2016)。また、この不安様行動の増加は、照度の比較的低い環境においてはみられず、照度の高い環境においてのみみられることも明らかにし、食中 PUFA の高 n-6/低 n-3 化に伴う不安様行動の増加は環境ストレスに依存する表現型であることが示唆された (未発表)。

また、中脳腹側被蓋野から側坐核に投射するドーパミン作動性ニューロンの過活動が不安様行動を増加させることが報告されている (Chaudhury et al., Nature, 2013)。これにより、高 n-6/低 n-3 飼料摂取によって腹側被蓋野におけるドーパミン作動性ニューロンに障害が起こり、不安様行動が増加する原因となった可能性が考えられた。

2. 研究の目的

高 n-6/低 n-3 飼料摂取が不安様行動を増加させる神経生物学的メカニズムを明らかにするため、中脳腹側被蓋野から側坐核に投射するドーパミン作動性ニューロンに着目して組織学的・神経化学的解析を実施した。

3. 研究の方法

n-6 および n-3 PUFA がバランス良く配合されたコントロール飼料または高 n-6/低 n-3 飼料を妊娠マウスに投与し、その胎仔または成体に至った仔において、マイクロダイアリシス法および高速液体クロマトグラフィーによる細胞外ドーパミン濃度の定量解析、5-エチニル-2'-デオキシウリジン (EdU) を用いたドーパミン作動性ニューロンの発生解析、ガスクロマトグラフィーによる胎仔脳の脂肪酸組成解析を行った。

4. 研究成果

まず、中脳腹側被蓋野におけるドーパミン作動性ニューロンの投射先である側坐核における細胞外ドーパミン濃度を定量した。これまでに短期的な実験系における細胞外ドーパミン濃度の測定解析は実施していたが、ここでは 30 分間にわたって細胞外ドーパミン濃度を測定し続ける実験を行った。これにより、コントロール飼料投与群に比べ、高 n-6/低 n-3 飼料投与群において細胞外ドーパミン濃度が増加していることが分かり、高 n-6/低 n-3 飼料投与群における不安様行動の増加がドーパミン放出量の増加によって生じた可能性が示された。

次に、ドーパミンの過剰放出につながる原因を明らかにするため、中脳腹側被蓋野におけるドーパミン作動性ニューロンの発生過程に着目した。ドーパミン作動性ニューロンは主に胎生 11.5~12.5 日に生み出される。そこで、胎生 11.5 日または胎生 12.5 日において、コントロール飼料または高 n-6/低 n-3 飼料を投与した妊娠マウスに EdU を腹腔内注射し、その時期に産生されるドーパミン作動性ニューロンを標識し、胎生 14.5 日においてドーパミン作動性ニューロンを組織学的に評価した。すると、胎生 11.5 日において EdU 標識されたドーパミン作動性ニューロン数が、高 n-6/低 n-3 飼料投与群においてコントロール飼料投与群よりも増加していることが分かった。また、胎生 12.5 日において EdU 標識されたドーパミン作動性ニューロン数には、コントロール飼料投与群と高 n-6/低 n-3 飼料投与群とに差はみられなかった。以上から、胎生 11.5 日におけるドーパミン作動性ニューロンの過剰産生が将来の不安様行動を増加させる原因となった可能性が示された。

また、高 n-6/低 n-3 飼料を投与された妊娠マウスの胎仔における全脳の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、コントロール飼料を投与された妊娠マウスの胎仔全脳に比して、総脂肪酸に対する n-6 系ドコサペンタエン酸の割合の増加および n-3 系ドコサヘキサエン酸の割合の減少がみられた。以上から、飼料中の PUFA は仔の脳に供給されていること

が確かめられた。

高 n-6/低 n-3 飼料摂取により不安様行動が増加することは様々な動物種において報告されているが、その神経生物学的機序まで解析した研究は、内因性エンドカンナビノイドに着目した1報の報告に留まっている (Lafourcade et al., Nature Neurosci, 2011)。本研究はドパミンに着目し、高 n-6/低 n-3 飼料摂取により不安様行動が増加する新たな神経生物学的機序を提案する。また、PUFA 摂取による動物の行動への影響を評価する研究においてドパミンはよく着目されるが、特定の脳部位をすりつぶしてドパミン量の定量を行うことが多い。本研究ではマイクロダイアリシス法を導入し、行動課題中の脳内ドパミン量を測定したことにより、ドパミンと不安様行動との関連をより強く示すことができた。今後、高 n-6/低 n-3 飼料投与群におけるドパミン作動性ニューロンの一部を遺伝学的手法を駆使して除去し、不安様行動解析を実施することにより、高 n-6/低 n-3 飼料摂取に伴うドパミン作動性ニューロンの増加と不安様行動の増加との因果関係をより詳細に評価していく予定である。本成果は、不安症の発症リスクの低下と新規治療法の開発に向けて基礎的知見を提供しうるものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sakayori Nobuyuki, Katakura Masanori, Hamazaki Kei, Higuchi Oki, Fujii Kazuki, Fukabori Ryoji, Iguchi Yoshio, Setogawa Susumu, Takao Keizo, Miyazawa Teruo, Arita Makoto, Kobayashi Kazuto	4. 巻 3
2. 論文標題 Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 fatty acids triggers the offspring's overeating in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-020-01209-4	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 -

1. 著者名 Kikkawa Takako, Sakayori Nobuyuki, Yuuki Hayato, Katsuyama Yu, Matsuzaki Fumio, Konno Daijuro, Abe Takaya, Kiyonari Hiroshi, Osumi Noriko	4. 巻 249
2. 論文標題 Dmrt genes participate in the development of Cajal Retzius cells derived from the cortical hem in the telencephalon	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Dynamics	6. 最初と最後の頁 698 ~ -710
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/dvdy.156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yohei Honkura, Jun Suzuki, Nobuyuki Sakayori, Hitoshi Inada, Tetsuaki Kawase, Yukio Katori, Noriko Osumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of enriched endogenous omega-3 fatty acids on age-related hearing loss in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 酒寄信幸	4. 巻 31
2. 論文標題 脳の発生・発達における多価不飽和脂肪酸の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脂質栄養学	6. 最初と最後の頁 3-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nobuyuki Sakayori, Kazuto Kobayashi
2. 発表標題 The roles of brain essential fatty acids in dopamine-dependent ingestive behaviors
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄信幸
2. 発表標題 意志力を生み出す脂質分子と現代の食環境による破綻
3. 学会等名 新学術領域研究「意志動力学」2020年度領域全体会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄信幸, 小林和人
2. 発表標題 必須脂肪酸は中脳ドーパミンニューロン産生を制御し将来の快楽的摂食を調節する
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄信幸, 小林和人
2. 発表標題 妊娠中の偏った必須脂肪酸摂取は子においてドーパミン依存的摂食行動を促す
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第29回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄信幸, 小林和人
2. 発表標題 快樂的摂食行動に対する脳内必須脂肪酸の役割の解析
3. 学会等名 第5回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄信幸, 小林和人
2. 発表標題 妊娠中の偏った必須脂肪酸摂取は子において快樂的摂食を促す
3. 学会等名 第53回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 酒寄信幸
2. 発表標題 意志力を生み出す脂質分子と現代の食環境による破綻
3. 学会等名 新学術領域研究「意志動力学」2020年度第2回領域全体Web会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒寄信幸
2. 発表標題 意志力を生み出す脂質分子と現代の食環境による破綻
3. 学会等名 新学術領域研究「意志動力学(ウィルダイナミクス)の創成と推進」領域会議後期キックオフミーティング
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masateru Sugawara, Nobuyuki Sakayori, Shigeki Kato, Susumu Setogawa, Hotaka Fukushima, Rie Ishikawa, Satoshi Kida, Kazuto Kobayashi
2. 発表標題 Motor skills mediated through cerebellothalamic tracts projecting to the central lateral nucleus
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Sakayori, Oki Higuchi, Ryoji Fukabori, Yoshio Iguchi, Susumu Setogawa, Takahiro Eitsuka, Teruo Miyazawa, Kazuto Kobayashi
2. 発表標題 Innately induced palatable feeding by dietary imbalance of essential fatty acids
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Susumu Setogawa, Takashi Okauchi, Di Hu, Nobuyuki Sakayori, Mika Shigeta, Keigo Hikishima, Hiroataka Onoe, Yilong Cui, Kazuto Kobayashi
2. 発表標題 Different function of striatal sub-regions during acquisition of the auditory discrimination task
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒寄信幸, 小林和人
2. 発表標題 母親の偏った必須脂肪酸摂取は子において嗜好食品の摂取を促す
3. 学会等名 第4回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒寄信幸, 樋口央紀, 深堀良二, 井口善生, 瀬戸川将, 永塚貴弘, 宮澤陽夫, 小林和人
2. 発表標題 妊娠中の偏った必須脂肪酸摂取は子において嗜好食品摂取を促す
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第28回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒寄信幸, 樋口央紀, 深堀良二, 井口善生, 瀬戸川将, 宮澤陽夫, 小林和人
2. 発表標題 妊娠中の偏った必須脂肪酸摂取は子において快楽的摂食を促す
3. 学会等名 日本食品科学工学会東北支部（令和元年大会）および日本栄養・食糧学会東北支部（第53回大会）合同支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒寄信幸
2. 発表標題 母親の偏った必須脂肪酸摂取はドーパミンニューロンの過剰産生を介して子の快楽的摂食を促す
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 酒寄信幸
2. 発表標題 妊娠中の必須脂肪酸摂取は仔のドーパミン依存的摂食行動を制御する
3. 学会等名 2021年度文部科学省新学術領域研究学術研究支援基盤形成先端モデル動物支援プラットフォーム成果発表会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nobuyuki Sakayori, Masanori Katakura, Makoto Sugita, Kazuto Kobayashi
2. 発表標題 The roles of brain polyunsaturated fatty acids in dopamine-dependent ingestive behaviors
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society・The 1st CJK International Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒寄信幸
2. 発表標題 脳の発生・発達における必須脂肪酸の役割
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第30回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大林奈美, 酒寄信幸, 内藤真理子, 河口浩之, 杉田誠
2. 発表標題 抗がん剤irinotecan投与によって生じる嗜好性塩味応答の変化
3. 学会等名 生理研研究会 上皮膜輸送の多様性・調和機構を基盤とする異分野融合研究の創出
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大林奈美, 酒寄信幸, 内藤真理子, 河口浩之, 杉田誠
2. 発表標題 抗がん剤irinotecan投与によって生じる味覚異常と味覚組織の変化
3. 学会等名 第105回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 酒寄信幸, 片倉賢紀, 杉田誠, 小林和人
2. 発表標題 妊娠中に摂取する多価不飽和脂肪酸の偏りは仔において快樂的摂食を促す
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021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
研究協力者	菅野 ちあき (Kanno Chiaki)	福島県立医科大学・医学部・実験補助員 (21601)	

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
---------	---------