

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：33905

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350151

研究課題名(和文) 周産期の精神疾患に対する脂質栄養改善に関する基礎的研究

研究課題名(英文) Basic study on improvement of lipid nutrition for perinatal mental disorder

研究代表者

宮澤 大介 (MIYAZAWA, Dasiuke)

金城学院大学・薬学部・准教授

研究者番号：70434553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：周産期の親マウスに高リノール酸ペニバナ油食(n-3系脂肪酸制限食；SAF食)またはシソ油食(PER食)を与え、脳を領域別に摘出した。また、周産期にないマウスについても同様に脳を摘出した。大脳皮質の脂肪酸組成は餌の影響を受けてSAF食でアラキドン酸(AA)が増加していた。総n-6系脂肪酸も餌を反映していた。

脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF)は、うつ病等の精神疾患との関連が示唆されている。大脳皮質のBDNF量は、PER(仔あり)はPER(仔なし)に比べ、有意に低下していた。SAF(仔なし)はPER(仔なし)に比べ低い傾向を示した。

研究成果の概要(英文)：In perinatal period, female mice were fed high-linoleate safflower oil diet (n-3 fatty acid restricted diet; SAF) or perilla oil diet (PER). On the other hand, nonperinatal mice were fed same terms. On the cerebral cortex fatty acid composition, Arachidonic acid (AA) was significantly increased by SAF diet.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been suggested to be associated with psychiatric disorders such as depression. In the cerebral cortex, BDNF contents of PER (with pups) was significantly lower than that of PER (without pups). SAF (without pups) showed a lower tendency than PER (without pups).

研究分野：脂質栄養学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 脳神経系 周産期

### 1. 研究開始当初の背景

必須脂肪酸には n-6 系列のリノール酸 (LA、18:2n-6) \ n-3 系列の  $\alpha$ -リノレン酸 (ALA、18:3n-3) があり、これらは動物体内に摂取されると不飽和化・鎖長延長化を受け、LA はアラキドン酸 (AA、20:4n-6) に、ALA はエイコサペンタエン酸 (EPA、20:5n-3) \ ドコサヘキサエン酸 (DHA、22:6n-3) に代謝される。両系列は生体内では相互変換されず、摂取した脂肪酸の n-6/n-3 比は脳を含めて生体内の脂肪酸組成に影響を与える。

脳の乾燥重量の半分は脂質であり、AA や DHA 等の多価不飽和脂肪酸が多く存在している。これら多価不飽和脂肪酸は、脳機能に種々の役割を果たしていることを示され、申請者は n-3 系脂肪酸制限食によって脳内の脳由来神経栄養因子 (BDNF) 量、p38 MAP キナーゼ活性、プロテインキナーゼ C 活性など低下することを示した (Miyazawa D. et al. Life Sci., 2010; Miyazawa D. et al. Biomed. Res., 2011) \ セロトニン、BDNF はうつ症状に関与が示唆されている因子でそれらは相互に調節していることが示唆されている (Monteggia L. M. et al. Biol. Psychiatry, 2007; Burke T. F. et al. Int. J. Neuropsychopharmacol., 2012) \ 多価不飽和脂肪酸と精神疾患との関連も報告されている。n-3 系脂肪酸の欠乏しているマウスで神経伝達に必要なカンナビノイド受容体 (CB1 受容体) の機能低下が見られ抑うつ行動が見られる等 (Lafourcade M., et al. Nat. Neurosci., 2011) \ 摂取する油脂の質が一因の可能性が示唆されているが、周産期はホルモン等の各種メディエーターが顕著な変化をし、精神に影響を及ぼすにもかかわらず、脂質栄養面からの基礎的研究は少ない。

### 2. 研究の目的

これまでの研究背景から n-3 系脂肪酸が周産期の精神疾患に関連する因子に及ぼす影響は重要であると考えられる。母体脳の脂肪酸組成、神経栄養因子量、神経系の機能に関与する転写因子に注目して、食餌脂肪酸の影響を検討する。周産期の精神疾患について、脂肪酸に着目した疫学調査はいくつかあるが動物を用いた基礎的研究は少なく、そのメカニズムを明らかにすることに特色がある。

食餌の脂肪酸が影響を及ぼすメカニズムについての詳細は明らかではない。申請者のこれまでの研究により、周産期の精神疾患においても食餌の脂肪酸の影響を受けていることが想定され、上記について解析をすることにより、メカニズムの解明の一端を担うことが出来ると考えられる。

ヒトの栄養について妊婦や出産後の母親の食生活を脂質栄養・脂肪酸の観点から考察することに寄与することが期待される。

### 3. 研究の方法

(1) 普通食 (CE-2) を摂取していた雌 ICR

マウスを周産期 (妊娠期 19-21 日間 + 授乳期 3 週間) に無脂肪精製飼料に 5% の高 LA ベニバナ油 (SAF, ALA-restricted, LA-adequate) あるいはシソ油 (PER, ALA and LA-adequate) を添加した飼料を与えた。同様の周産期でない雌マウスにも 6 週間給餌した。給餌後、大脳皮質、海馬、線条体を摘出した。各解析は SAF (仔あり) \ SAF (仔なし) \ PER (仔あり) \ PER (仔なし) の 4 群で検討した。

(2) 脂肪酸組成は脳の各領域から Bligh and Dyer 法により総脂質を抽出後、メチルエステル誘導体化してガスクロマトグラフにより測定した。食餌脂肪酸や仔の有無の影響について検討した。

(3) 脳内の神経栄養因子量は ELISA 法により定量した。食餌脂肪酸や仔の有無の影響について検討した。

(4) 転写因子である cAMP response element binding protein (CREB) のリン酸化は、ウエスタンブロットにより解析した。餌脂肪酸や仔の有無の影響について検討した。

### 4. 研究成果

(1) 大脳皮質の脂肪酸組成は餌の影響を受けて SAF 食で AA が増加していた。総 n-6 系脂肪酸も餌を反映していた。しかし、DHA、総 n-3 系脂肪酸は有意差が見られなかった。これまでの雄に 4 週間あるいは 8 週間給餌した場合は DHA、総 n-3 系脂肪酸にも有意差が見られたことから給餌条件や性差による可能性が考えられる。また仔の有無の影響は見られず、同じ餌の群では同様の結果であった。

(2) ELISA 法にて神経栄養因子の一つである BDNF 量を測定した。大脳皮質の BDNF 量は、PER (仔あり) は PER (仔なし) に比べ、有意に低下していた。SAF (仔なし) は PER (仔なし) に比べ低い傾向を示した。有意ではないものの SAF は仔の有無にかかわらず PER (仔なし) に比べて BDNF が低い傾向にあった。n-3 系脂肪酸制限により BDNF が低下し、仔の有無の差が見られなかった可能性が考えられる。PER 群では仔の有無で差があったことから仔を抱えるストレスにより BDNF が低下したことが示唆された。

(3) 転写因子である CREB のリン酸化について検討した。SAF (仔あり) は PER (仔あり) に比べ、有意に低下していた。SAF (仔なし) と PER (仔なし) の間には差は見られなかった。その他には有意差はないものの SAF (仔あり) は、SAF (仔なし) \ PER (仔なし) に比べて低い傾向を示した。

(4) BDNF は神経新生や神経回路の形成、神経保護に働くだけでなく、うつ病との関連も示唆されている因子である。BDNF 量は仔を抱える親で低下する可能性が示された。ただ n-3 系脂肪酸制限食によって低下した BDNF 量が、仔を抱えることにより更に低下することはなかった。n-3 系脂肪酸制限食は仔を抱えることと同等に低下させていると考えられ

る。CREB は神経可塑性を変化させるなど機能に関連する転写因子である。CREB のリン酸化は SAF(仔あり)が PER(仔あり)に比べ、有意に低下していたことから n-3 系脂肪酸制限食で仔を抱えると神経機能が低下する可能性が示された。これらの事から周産期の n-3 系脂肪酸制限食はうつ病や神経機能の低下を引き起こす可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計 4 件)

Naito Y., Ji X., Tachibana S., Aoki S., Furuya M., Tazura Y., Miyazawa D., Harauma A., Moriguchi T., Nagata T., Iwai N., Ohara N., Effects of arachidonic acid intake on inflammatory reactions in dextran sodium sulphate-induced colitis in rats., Br. J. Nutr., 査読有、114(5), 734-745 (2015).

Ohnishi H., Mizuno S., Mizuno-Horikawa Y., Kato T., Stromal cell-derived factor-1 (SDF1)-dependent recruitment of bone marrow-derived renal endothelium-like cells in a mouse model of acute kidney injury., J. Vet. Med. Sci., 査読有、77(3), 313-319 (2015).

Tsushima H., Yamada K., Miyazawa D., Mori M., Hashimoto Y., Ohkubo T., Hibino H., Okuyama H., Long-term high-soybean oil feeding alters regulation of body temperature in rats., Biol. Pharm. Bull., 査読有、37(6), 1003-1013 (2014).

Hashimoto Y., Yamada K., Tsushima H., Miyazawa D., Mori M., Nishio K., Ohkubo T., Hibino H., Ohara N., Okuyama H., Three dissimilar high fat diets differentially regulate lipid and glucose metabolism in obesity-resistant Slc:Wistar/ST rats., Lipids., 査読有、48(8), 803-15 (2013).

##### [学会発表](計 12 件)

宮澤大介、大西浩之、浅井香穂、岩田真由香、郭麻美、北森一哉、山田和代、大原直樹、奥山治美 親の食餌脂肪酸が乳仔マウス脳の神経栄養因子産生とプロテインキナーゼに及ぼす影響 2016 年 9 月 17 日(秋田) 日本脂質栄養学会 第 25 回大会

山田和代、黒田詩織、後藤芹菜、大西浩之、宮澤大介、津嶋宏美、大久保剛、日

比野英彦、大原直樹、奥山治美 2 種の Wistar 系ラットに高脂肪食の及ぼす影響 2016 年 9 月 17 日(秋田) 日本脂質栄養学会 第 25 回大会

八木聡美、西川真衣、花井仁美、鈴村紗世、内藤由紀子、立松憲次郎、宮澤大介、橋本洋子、山村彩、大西浩之、大原直樹、奥山治美 カノラ油摂取が SHRSP のステロイドホルモン代謝に及ぼす影響 2016 年 3 月 10 日(横浜) 第 89 回日本薬理学会

大西浩之、稲山里美、宮澤大介、山田和代、水谷秀樹、大原直樹 がん細胞・マクロファージ間相互作用における c-Met とマンノース受容体の機能解析 2015 年 11 月 1 日(名古屋) 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2015 (第 25 回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会 平成 27 年度日本薬学会東海支部例会)

花井仁美、西川真衣、高木彩菜、寺町仁那、立松憲次郎、宮澤大介、橋本洋子、山村彩、大西浩之、大原直樹、奥山治美 カノラ油の有害効果 - SHRSP のステロイドホルモン代謝におよぼす影響 - 2015 年 11 月 1 日(名古屋) 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会 2015 (第 25 回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会 平成 27 年度日本薬学会東海支部例会)

西川真衣、高木彩菜、寺町仁那、内藤由紀子、立松憲次郎、宮澤大介、橋本洋子、山村彩、大西浩之、大原直樹、奥山治美 SHRSP のステロイドホルモン代謝に関わるいくつかの酵素の mRNA 発現に対するカノラ油摂取の影響 2015 年 8 月 28 日(佐賀) 日本脂質栄養学会 第 24 回大会

高木彩菜、寺町仁那、内藤由紀子、宮澤大介、大原直樹 SHRSP における菜種油摂取によるテストステロン低下には精巢 CYP11A1 の発現抑制が関与する 2015 年 3 月 20 日(名古屋) 第 88 回日本薬理学会年会

宮澤大介、大西浩之、内田優希、坂本康子、木村愛莉、木村里奈、山田和代、北森一哉、大原直樹 親の食餌脂肪酸が乳仔マウス脳の神経栄養因子産生に及ぼす影響 2014 年 10 月 16 日(京都) 第 87 回日本生化学会大会

大西浩之、小島亜衣梨、宮澤大介、山田和代、大原直樹、水谷秀樹、岡清正、水野信哉、中村敏一 HGF 鎖/マンノース受容体系がマクロファージのサイトカイン産生に及ぼす影響 2014 年 10 月 16 日(京都) 第 87 回日本生化学会大会  
橋本洋子、山田和代、津嶋宏美、森眞由美、宮澤大介、西尾康二、大原直樹、奥山治美 異なる高脂肪食が非肥満性ラットの代謝に及ぼす影響比較 2013 年

9月6日(高知) 日本脂質栄養学会 第22回大会

立松憲次郎、宮澤大介、大原直樹、奥山治美  
高融点油脂を摂取した脳卒中ラットの寿命短縮効果について 2013年

9月6日(高知) 日本脂質栄養学会 第22回大会

北森一哉、宮澤大介、内藤久雄、玉田葉月、土倉覚、安井菜穂美、池田克巳、家森幸男、那須民江  
非アルコール性脂肪性肝疾患に関する脂肪酸とコレステロールの影響 2013年8月30日(名古屋)  
日本食品化学学会第19回 総会・学術大会

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮澤 大介 (MIYAZAWA, Daisuke)

金城学院大学・薬学部・准教授

研究者番号：70434553

### (2) 研究分担者

大西 浩之 (OHNISHI, Hiroyuki)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：90523316

### (3) 連携研究者

大原 直樹 (OHARA, Naoki)

金城学院大学・薬学部・教授

研究者番号：20426422

山田 和代 (YAMADA, Kazuyo)

金城学院大学・薬学部・教授

研究者番号：90080217

(～2015 まで)