

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560047

研究課題名(和文) ビタミンC合成不全は思春期における不安症及び鬱病の発症リスク因子か

研究課題名(英文) Anxiety- and depression-like behaviors in GNL/SMP30 knockout mice with hereditary defect in vitamin C biosynthesis.

研究代表者

松田 美和子(小泉美和子)(Koizumi-Matsuda, Miwako)

慶應義塾大学・医学部・特任助教

研究者番号：30373301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトが生まれつき体内でビタミンCを合成できない体内状態を模倣するため、ビタミンC合成能を失ったGNL/SMP30ノックアウトマウスを用いた。ビタミンC欠乏が不安症・うつ病の誘発リスクとなる可能性を検証した。心の病に影響する成育環境に着目し、仲間が常に同じ安定群または仲間がたえず入れ替わる不安定群を比較した。

ビタミンC欠乏では、ビタミンCを十分与えた期間に比べて、不安様行動とうつ様行動が悪化した。社会的安定群は新規ストレスに脆弱であり雄で顕著だった。社会的不安定群は血中グルタチオン濃度が有為に低かった。本研究の結果から、ビタミンCは精神疾患の予防に重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied male and female senescence marker protein-30 (SMP30)/ gluconolactonase (GNL) knockout (KO) mice, totally lacks the ability to synthesize vitamin C similar to a comparable deficit seen in humans, in several behavioral paradigms designed to evaluate anxiety and depression in terms of the impact vitamin C has on mental health. Two environments were established based on hierarchical social relations of stable or unstable housing's susceptibility to anxiety- and depressive-like behaviors.

Vitamin C deficiency developed anxiety- and depression-like behaviors. When comparing stable vs. unstable social conditions, results showed that males have a low tolerance for novel / inescapable events, whereas females are more vulnerable to habitual / inescapable situations. We found that socially unstable subjects showed significantly lower GSH levels than the stable group. These results revealed a fact that vitamin C is important for preventing psychiatric disorders.

研究分野：栄養生理学 栄養生化学 神経行動科学

キーワード：ビタミンC 不安症 うつ病 成育環境 ストレス脆弱性 セロトニン神経

1. 研究開始当初の背景

ビタミンCはストレス負荷の結果として体内(主に副腎)で消費すると言われていたが、体内ビタミンCがストレス脆弱性を調節するという逆の機構を明確に示した報告はない。とくに、心的ストレスを特徴とする精神疾患において、ビタミンC生合成不全という先天的生物学的背景が影響を与えることを示した報告は今日までない。

体内ビタミンCレベルの低下が不安症およびうつ病の発症リスクとなる可能性を検証するために、ビタミンCの生理作用が発揮しない体内環境を再現する必要がある。

ビタミンCが様々な病態において関与している事は容易に想像できるが、成育環境や性差といった要因をあわせたストレス脆弱性の側面から心の病の発症を詳細に検討する必要がある。環境因子の中でも、とりわけ対人関係の多様化は、実社会でみられる不安症およびうつ病の原因として無視できないものとなっている。成育環境の違い、並びに性差が、ストレスに対する適応ならびに心の病の発症を左右することを、栄養学と精神医学の両面から追究する必要性は高い。

2. 研究の目的

人間が生まれつきビタミンCを体内で合成できない生得的背景が、不安症およびうつ病の発症リスク因子である可能性を明らかにする。

仲間が常に同じ成育環境と頻繁に入れ替わる成育環境の二種類を設定し、心理的社会環境に対するストレス感受性が男女で異なる性差についても検討する。

3. 研究の方法

普通のマウスは自ら体内でビタミンCを合成できるが、本研究で用いるGNL/SM P30 ノックアウトマウスはビタミンC生合成能を欠失している。人間と同様に、ビタミンCを食事や飲みものから摂取しない限り、ビタミンCが体内から欠乏するマウスである。このマウスを共同研究先の東京都健康長寿医療センター研究所老化制御研究チーム(石神昭人博士)よりお茶の水女子大学へ分与してもらい、ビタミンCを含む飲み水または含まない飲み水を与えるすなわち外因的操作によって、ビタミンCを十分与えた体内環境と完全にビタミンCを枯渇した体内環境を再現した。

仲間が常に同じ環境で成育する個体を安

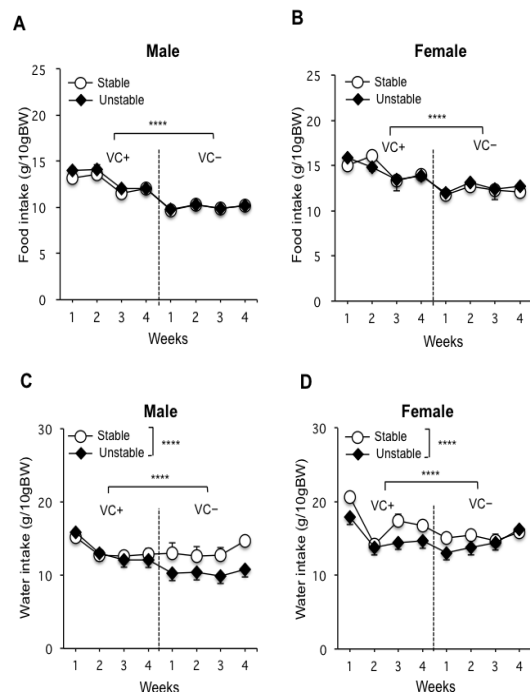
定群、頻繁に仲間が入れ替わる環境で成育する個体を不安定群に分類し、雌雄別々に飼育した後、不安様行動とうつ様行動を行動科学的に解析した。不安様行動の判定は新奇環境摂食抑制行動テスト(novelty suppressed feeding test)、うつ様行動の判定は行動的絶望テスト(behavioral despair test)によりおこなった。行動的絶望テストにおいて、最初の強制水泳で無動に至るまでの潜時がストレス感受性を反映するため、成育環境と性差の影響に関する検討をおこなった。

血中ビタミンCおよびグルタチオン濃度の測定はHPLC法でおこない、脳組織の酸化ストレスならびにモノアミン濃度についても検討した。

4. 研究成果

ビタミンCを十分与えた条件(VC+)ならびに枯渇した条件(VC-)のいずれにおいても、社会的環境の違いは摂食量に影響を及ぼさなかった。しかし、社会的環境不安定群(unstable)の飲水量は安定群(stable)に比べて有為に低かった。(図1)

図1. 摂食量と飲水量

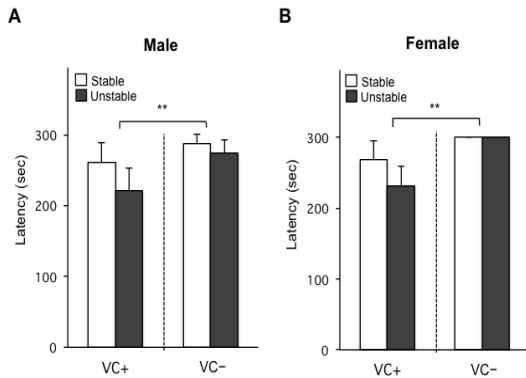


ビタミンCを十分与えた条件(VC+)から枯渇した条件(VC-)に切り替えると、不安様行動とうつ様行動は雌雄両方で悪化した。

新奇環境誘発摂食行動テストにおける餌に接近するまでの時間(潜時)を不安様行動として判定したところ、ビタミンC充足条件

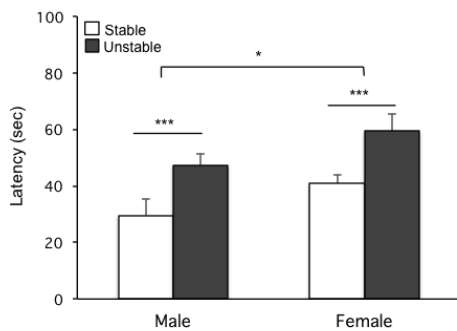
(VC+)よりビタミンC枯渇条件(VC-)で延長された。とくに雌では、潜時が測定時間の最大(300sec)に達した。女性は不安様行動のひとつである食欲減退に影響を受けやすい可能性が考えられた。(図2)

図2. 不安様行動



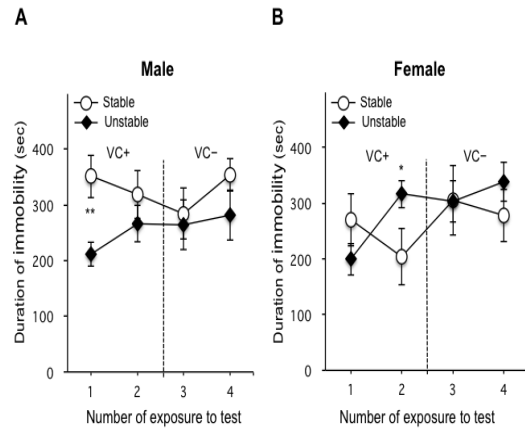
行動的絶望テストにおける最初の無動に至るまでの潜時(latency)を観察したところ、社会的環境の安定群(stable)は新規ストレスラーに対する感受性が有為が高く、とくに雄で顕著であることがわかった。(図3)

図3. 行動的絶望テスト初回潜時(感受性)



一方、行動的絶望テストの強制水泳をビタミンC充足条件(VC+)で2回、さらにビタミンC枯渇条件(VC-)で2回繰り返す、うつ様行動の発現を観察したところ、雄の社会的環境安定群(stable)における初回の無動時間(duration of immobility)が長く、雌は社会的不安定群(unstable)における2回目の無動時間が有為に長かった。女性は繰り返しストレスラーに曝されたとき、うつ症状が助長する傾向が示唆された。(図4)

図4. うつ様行動



ビタミンCを枯渇した条件で1か月飼育した後、血中からビタミンCは消失していたが、血中グルタチオン濃度は社会的不安定群が有為に低値だった。ビタミンCとグルタチオンは共に酸化還元バランスを調整する物質であるが、成育環境の違いがこれらの恒常性に反映することを示した報告は本研究が初めてと思われる。

また、ビタミンC枯渇後の脳への影響を検討したところ、中脳における過酸化脂質(酸化ストレス指標)が全マウスで著しく増加し、海馬におけるセロトニン濃度において社会的環境の違いがみられた。

以上の結果から、人間がビタミンCを生成できない生得的特性が心の病のリスク因子であること、心理社会的成育環境がストレス感受性に与える影響が男女で異なることが明らかとなった。従って、食習慣・成育環境・性別など様々な要因を複合的に考慮した上、ビタミンC摂取が精神疾患の予防に貢献できる可能性を見出した。

現在、これらの結果は学術雑誌に投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) 小泉美和子(松田)、私たちの健康と生活環境-栄養科学研究の視点から、こころとからだの健康シンポジウム(奈良女子大学生生活健康学専攻主催) 2016年2月26日、奈良女子大学(奈良県奈良市)

(2) Koizumi M, Vulnerability to anxiety- and depression- like behavior during adolescence in vitamin C-depleted mice、12th Asian Congress、2015年5月14～18日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

(3) 小泉美和子、ストレス調節におけるビタミンCの働き、第144回ビタミンC研究委員会、2014年7月12日、お茶の水女子大学(東京都文京区)

(4) 小泉美和子、社会的環境において惹起される抑うつ様行動に対するビタミンCの働き、日本ビタミン学会第66回大会、2014年6月13～14日、姫路商工会議所(兵庫県姫路市)

(5) 小泉美和子、ビタミンC生合成不全マウスにおける社会的環境の違いによるストレス応答の差異、第68回日本栄養食糧学会大会、2014年5月30日～6月1日、酪農学園大学(北海道江別市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 美和子(小泉 美和子)

(Miwako Koizumi-Matsuda)

慶應義塾大学・医学部・特任助教

研究者番号：30373301

(2) 研究分担者

鈴木 恵美子(Emiko Suzuki)

お茶の水女子大学・大学院人間文化創成科学研究科・教授

研究者番号：80154524