

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26450149

研究課題名(和文) 成長期からの潜在的亜鉛欠乏が精神発達・気分障害に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of marginal zinc deficiency on psychological development and mood disorder in growing rats.

研究代表者

後藤 知子 (GOTO, TOMOKO)

東北大学・農学研究科・助教

研究者番号：00342783

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)：うつ病患者では、血清亜鉛濃度の低下、脳内セロトニン分泌の低下などが臨床報告されてきた。そこで、成長期からの潜在的亜鉛欠乏が精神発達・気分障害に及ぼす影響を明らかにするためラットを用いて検討した。睡眠時(明期)に対する活動時(暗期)自発行動量は、亜鉛欠乏食給餌12日目まで有意に低下し、以降は低値を維持し、うつ様行動の可能性が考えられた。実験食給餌0～4日目のラットで、視床下部外側野におけるセロトニン・ノルエピネフリン放出量をマイクロダイアリシス法にて追跡した。その結果、亜鉛欠乏食給餌4日目の高カリウム刺激時におけるセロトニン・ノルエピネフリン放出量が低下傾向を示した。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that some of depression symptom shows decreased serum zinc concentration, serotonin secretion. In order to investigate the effects of marginal zinc deficiency on psychological development and mood disorder in growing rats, we monitored the locomotive activity and secretion of norepinephrine and serotonin from brain. We found that locomotive activity of zinc-deficient rats during the dark period significantly decrease after 12 days of feeding. It suggests that decreased locomotive activity might be associated with depression symptom. On day 4, secretion of norepinephrine and serotonin from lateral hypothalamus of zinc-deficient rats decreased compared with control rats.

研究分野：農学

キーワード：潜在的亜鉛欠乏 ラット 精神発達 気分障害

1. 研究開始当初の背景

我が国では近年、食習慣の乱れや食生活の偏りなどにより、潜在的な亜鉛欠乏が増えていくといわれている。必須微量元素の1つである亜鉛が欠乏すると、食欲不振、生殖機能低下、味覚障害などの症状に加え、成長の遅延が起こることが知られており、子どもの発育にとっても十分な亜鉛の摂取が必要である。亜鉛欠乏が精神発達に影響を及ぼす可能性を示す臨床的な状況証拠も多く、精神発達に対する亜鉛の関与が注目されてきた (Acta Neurobiol Exp 2013)。注意欠陥多動性障害 (ADHD) の子どもで血清亜鉛濃度が低いこと (J Nutr Env Med 1997)、うつ病 (気分障害の1つ) 患者で血清亜鉛濃度が低下していること (Biol Psychi 1997, J Affect Disord 2010) も報告されている。しかし、潜在的亜鉛欠乏が精神発達・気分障害に及ぼす影響についての詳細は未だ明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、成長期からの潜在的亜鉛欠乏が精神発達・気分障害に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。亜鉛欠乏によりヒトと同様の症状 (食欲不振など) を呈するラットをモデルとし、成長期からの潜在的亜鉛欠乏が、以下の項目に及ぼす影響を検討した。

(1) うつ様行動に及ぼす影響

①自発行動量：自発行動量の経時変化を非侵襲的に追跡するとともに、暗期および明期の自発行動量として解析した。

スクロース嗜好性：ラットにおけるスクロース嗜好性は、本来「快」として高値を示すが、うつ症状の無欲により低下することが報告されている。そこで、ラットへ実験食を給餌し、スクロース嗜好性を経日的に追跡した。

(2) 脳脊髄液亜鉛濃度に及ぼす影響

うつ病患者や ADHD の子どもでは、血清亜鉛濃度が低下していることが報告され、精神発達や気分障害に対する亜鉛の関

与が注目されてきた。亜鉛欠乏食給餌ラットの血漿亜鉛濃度は速やかに低下することが知られているが、脳内亜鉛濃度は変化しないとの報告も多い。亜鉛欠乏食給餌ラットでは脳脊髄液亜鉛濃度が低下し、内分泌機能を変化させる可能性も考えられるが、脳脊髄液亜鉛濃度の経日変化は明らかではない。そこで、潜在的亜鉛欠乏が脳脊髄液亜鉛濃度に及ぼす影響を経日的に追跡した。

(3) コルチコステロン濃度に及ぼす影響

当研究室のラットを用いた検討で、亜鉛欠乏食を給餌すると速やかに、視床下部における CRF (コルチコトロピン放出因子; 摂食抑制ペプチド) mRNA 発現量が増加することを明らかにした (J Nutr 2009)。CRF は副腎皮質刺激ホルモンの分泌を促し、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系を活性化するほか、摂食抑制やストレス反応の発現に関わる。強制水泳によりうつ様症状を呈した亜鉛欠乏マウスでは、コントロールマウスと比べ、血清コルチコステロン (グルココルチコイド) 濃度が著しく上昇したと報告された (Pharmacol Rep 2012)。うつ病患者では HPA 系に対する負のフィードバック機構が障害され、うつ症状・グルココルチコイド分泌異常・海馬萎縮には正の相関があることも知られており、グルココルチコイドの異常な分泌増加は、海馬機能を障害し、うつ発症のリスクを高めるとされている (Mol Neurosci 2011)。そこで、潜在的亜鉛欠乏ラットにおける血漿コルチコステロン濃度の経日変化を追跡した。

(4) セロトニン・ノルエピネフリン分泌に及ぼす影響

うつ病患者では、脳内セロトニン分泌の低下が報告されている。自閉症に見られる社会性の行動異常は、脳内セロトニン分泌と相関があると知られているが、その原因はほとんどわかっていない。自閉症ヒト型

モデルマウス（ヒト染色体 15q11-q13 重複モデルマウス）を用いた検討では、発達期における脳内セロトニン濃度が低下していることが報告された（PLoS One 2010）。脳内のセロトニン分泌低下がうつ病や自閉症などの原因であるというセロトニン仮説（古典的モノアミン仮説）も知られている。また、末梢でのエネルギー（特に炭水化物）不足は、ノルエピネフリン(NE)（ノルアドレナリン）を介して視床下部へ伝えられ摂食を促進する。ラット視床下部室傍核において暗期開始時に NE 放出量が上昇し、その現象が炭水化物摂取に関わること（Physiol Behav 1998）、亜鉛欠乏ラットでは摂食量低下とともに炭水化物摂取量が低下すること（J Nutr 1995）が報告されており、亜鉛欠乏と NE の関連も考えられる。そこで、潜在的亜鉛欠乏ラットの視床下部外側野（LH: Lateral Hypothalamus）におけるセロトニン・NE 分泌をマイクロダイアリシス法にて追跡した。

(5) メラトニン分泌に及ぼす影響

当研究室のラットを用いた検討で、亜鉛欠乏食給餌後、速やかに認められる摂食量低下には、視床下部におけるオレキシン mRNA 発現量低下と CRF mRNA 発現量増加が関与することを明らかにした（J. Nutr 2009）。さらに、亜鉛欠乏食給餌 4 日目のラットで、血漿中オレキシン濃度がペアフェド群に比べて有意に低下した（日本味と匂学会誌 2012）。オレキシンは、摂食中枢として知られる視床下部外側野周辺に局在する神経に発現し、睡眠・覚醒に関与するモノアミン作動性神経・コリン作動性神経の起始核（青斑核、縫線核など）、室傍核などに特に密に投射し、摂食促進のみならず睡眠・覚醒の維持にも重要な役割を果たす。したがって、亜鉛欠乏は摂食のみならず睡眠にも影響を及ぼすと考えられた。臨床的にも不眠や精神状態の不安定を訴える患者において血清亜鉛濃度の低下が

認められた（亜鉛欠乏に関する研究会報告書 2007）。睡眠促進作用を有するメラトニンは、セロトニン同様、トリプトファンから誘導される。そこで、潜在的亜鉛欠乏ラットにおける血漿中メラトニン濃度を測定した。

3. 研究の方法

離乳直後の成長期ラット（SD 系雄ラット 4 週齢）に、亜鉛欠乏食（亜鉛含量 2.1 mg/kg diet）、低亜鉛食（同 4.1 mg/kg diet）、または亜鉛添加食（同 33.7 mg/kg diet）を給餌した。実験群は、亜鉛欠乏食を自由摂取させた亜鉛欠乏食群（Zn-Def）、低亜鉛食を自由摂取させた低亜鉛食群（Low-Zn）、亜鉛添加食を自由摂取させた亜鉛添加食群（Zn-Suf）、Zn-Def が前日に食下した量と同量の亜鉛添加食を与えたペアフェド群（Pair-fed）とし、以下の検討項目によりそれぞれ設定した。

(1) うつ様行動に及ぼす影響：

自発行動量：自発行動量測定装置スーパーメックス（室町機械）を用い、自発行動量を記録して解析した。実験群は、Zn-Def と Zn-Suf とした。

スクロース嗜好性:0.3 M のスクロース溶液およびマルトース溶液の 2 瓶を呈示し選択摂取させ、二瓶選択嗜好実験により 24 時間ごとの(マルトース溶液に対する)スクロース嗜好率を経日的に追跡した。

実験群は Zn-Def、Low-Zn、Zn-Suf、Pair-fed とした。また、Zn-Def に亜鉛添加食を給餌しスクロース嗜好率の変化を追跡した。

(2) 脳脊髄液亜鉛濃度に及ぼす影響：実験群は Zn-Def、Zn-Suf とし、実験食給餌 0、1、2、3、4 日目に脳脊髄液を採取し、脳脊髄液亜鉛濃度を測定した。

(3) コルチコステロン濃度に及ぼす影響：実験群は Zn-Def、Low-Zn、Zn-Suf、Pair-fed とし、実験食給餌 28 日目の血漿コルチコステロン濃度を ELISA 法にて測定した。

(4) セロトニン・ノルエピネフリン分泌に及

ばす影響：実験食給餌 0、2、4 日目の LH におけるセロトニン・ノルエピネフリン放出量（無刺激時、および、高カリウム刺激時）を、マイクロダイアリス法にて測定した。実験群は Zn-Def、Zn-Suf とした。

- (5) メラトニン分泌に及ぼす影響：実験群は Zn-Def、Low-Zn、Zn-Suf、Pair-fed とし、実験食給餌 32 日目の血漿メラトニン濃度を ELISA 法にて測定した。

4. 研究成果

- (1) うつ様行動に及ぼす影響：

① 自発行動量：睡眠時（明期）に対する活動時（暗期）の自発行動量は、亜鉛欠乏食給餌 12 日目で有意に低下し、以降は低値を維持し、うつ様行動の可能性が考えられた。

スクロース嗜好性：（マルトース溶液に対する）スクロース溶液嗜好率は、Zn-Def、Low-Zn で 6 日目より有意に低下し、その後は有意な低値を維持し、亜鉛添加食により上昇した。なお、水に対するスクロース嗜好率も追跡したが、群間で変化が認められなかった。このことから、ラットのうつ様症状をスクロース嗜好率で評価する際、マルトースに対するスクロース嗜好率の追跡も有効である可能性が考えられた。

(2) 脳脊髄液亜鉛濃度に及ぼす影響：脳脊髄液中亜鉛濃度は Zn-Suf に比べ Zn-Def で、3 日目より低下傾向を示した。しかし、個体差が大きく更なる検討が必要である。

(3) コルチコステロン濃度に及ぼす影響：実験食給餌 28 日目の血漿コルチコステロン濃度は、全ての群で同程度であった。

(4) セロトニン・ノルエピネフリン分泌に及ぼす影響：LH におけるセロトニン・ノルエピネフリン放出量は、無刺激時、高カリウム刺激時ともに、亜鉛欠乏食給餌 0、2 日目では変化が認められなかった。しかし、亜鉛欠乏食給餌 4 日目で、高カリウム刺激時におけるセロトニン・ノルエピネフリン放出量（120

分間）は Zn-Def で低下傾向を示した。無刺激時における放出量には変化が認められなかった。

(5) メラトニン分泌に及ぼす影響：亜鉛欠乏食給餌 32 日目の血漿メラトニン濃度は有意に低下し、亜鉛欠乏によりメラトニン分泌が低下する可能性が考えられた。

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 11 件）

後藤 知子、食と健康～平成 27 年 国民健康・栄養調査結果に顕れた「カルシウム摂取不足」の現状～、公衆衛生情報みやぎ、査読無、468、2017、1-3

Goto T, Shirakawa H, Komai M. Zinc deficiency causes plasma calcium and ionized calcium concentrations prior to an increase in the plasma parathyroid hormone concentration in rats. Nano Biomedicine, 査読有, 2016, 8, 67-73

Nishiuchi M, Tsuchiya T, Kadowaki A, Goto T, Shirakawa H, Komai M. Relationship between serum zinc level and the preference for spicy foods in healthy subjects. Biomedical Research on Trace Elements, 査読有, 2016, 27, 162-169

Alauddin M, Shirakawa H, Koseki T, Kijima N, Ardiansyah, Budijanto S, Islam J, Goto T, Komai M. Fermented rice bran supplementation mitigates metabolic syndrome in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. BMC Complement Altern Med, 査読有, 2016, 16, 442-442.

Ho HJ, Shirakawa H, Yoshida R, Ito A, Maeda M, Goto T, Komai M. Geranylgeraniol enhances testosterone production via the cAMP/protein kinase A pathway in testis-derived I-10 tumor cells. Biosci Biotechnol Biochem, 査読有, 2016,

80, 791-797

Hashimoto A, Nakagawa M, Tsujimura N, Miyazaki S, Kizu K, Goto T, Komatsu Y, Matsunaga A, Shirakawa H, Narita H, Kambe T, Komai M. Properties of Zip4 accumulation during zinc deficiency and its usefulness to evaluate zinc status: a study of the effects of zinc deficiency during lactation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 査読有, 2016, 310, R459-R468

後藤 知子, 西村 沙奈恵, 中川 美希, 白川 仁, 駒井 三千夫, 妊娠期ラットの亜鉛欠乏が食塩嗜好に及ぼす影響、日本味と匂学会誌、査読有、22 巻、2015、365-366

Goto T, Sumitomo M, Shirakawa H, Komai M. Analyses of food intake and locomotive activity in zinc-deficient rats. (Abstract) *Chemical Senses* 査読有, 39, 2014, 648-648

後藤 知子, 学会見聞記 日本農芸化学会大会 食品(食品機能・栄養)、バイオサイエンスとインダストリー、査読無、72、2014、320-320

今野 美帆, 後藤 知子, 白川 仁, 駒井 三千夫, 亜鉛欠乏食給餌ラットにおける糖溶液嗜好性の変化、日本味と匂学会誌、査読有、21 巻、2014、349-350

Saito H, Yamaki M, Isono K, Shirakawa H, Goto T, Komai M. Analysis of human TAS2R variations underlying individual difference in the food preference and bitter taste evaluation. (Abstract) *Chemical Senses* 査読有, 39, 2014, 289-289

[学会発表](計 30 件)

後藤 知子, 白川 仁, 駒井 三千夫, 亜鉛欠乏ラットにおける血漿中イオン化カルシウム濃度と副甲状腺ホルモン濃度の変化、第 71 回日本栄養・食糧学会大会、2017 年 5 月 21 日、沖縄コンベンションセンター(那覇市)

佐藤 采香, 後藤 知子, 白川 仁, 駒井 三千夫, 亜鉛欠乏が妊娠期母ラットおよび仔ラットの貧血指標に及ぼす影響、第 71 回日本栄養・食糧学会大会、2017 年 5 月 20 日、沖縄コンベンションセンター(那覇市)

後藤 知子, 今野 美帆, 白川 仁, 駒井 三千夫, 亜鉛欠乏ラットにおけるスクロース嗜好性の低下、第 27 回日本微量元素学会学術集会、2016 年 7 月 30 日、京都大学医学部芝蘭会館(京都市)

Goto T, Onuma Y, Shirakawa H, Komai M. Effects of zinc deficiency on salivary secretion and salivary carbonic anhydrase activity in rats. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016)(国際学会)、2016 年 6 月 8 日、パシフィコ横浜(横浜市)

後藤 知子, 西村 沙奈恵, 中川 美希, 白川 仁, 駒井 三千夫, 妊娠期ラットの亜鉛欠乏が食塩嗜好に及ぼす影響、日本味と匂学会第 49 回大会、2015 年 9 月 25 日、じゅうろくプラザ(岐阜市)

Goto T, Onuma Y, Mayanagi Y, Sumitomo M, Shirakawa H, Komai M. Effects of zinc deficiency on locomotive activity and plasma melatonin concentrations in growing rats. 12th Asian Congress of Nutrition (ACN2015)、2015 年 5 月 16 日、パシフィコ横浜(横浜市)

後藤 知子, 小松 裕介, 住友 将洋, 真柳 佑希, 白川 仁, 駒井 三千夫, 成長期の潜在的亜鉛欠乏がラットのオレキシン分泌に及ぼす影響、日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 29 日、ホテルグランヴィア岡山(岡山市)

後藤 知子, 小松 裕介, 住友 将洋, 真柳 佑希, 白川 仁, 駒井 三千夫, 短期間の亜鉛欠乏食給餌がラット視床下部外側野におけるオレキシン分泌に及ぼ

す影響、第 25 回マイクロダイアリス研究会、2014 年 12 月 20 日、お茶の水女子大学（東京都）

〔図書〕（計 2 件）

後藤 知子（脊山 洋右、廣野 治子編）南江堂、コンパクト栄養学 改訂第 4 版、第 2 章 食物摂取と消化吸収、2017、印刷中

〔産業財産権〕

○出願状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

後藤 知子（GOTO, Tomoko）
東北大学・大学院農学研究科・助教
研究者番号：00342783

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()