

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：32701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00851

研究課題名(和文) マウス新生仔の情動形成における多価不飽和脂肪酸の役割に関する研究

研究課題名(英文) A study on the role of polyunsaturated fatty acids in the emotion formation of mouse neonates

研究代表者

守口 徹 (Moriguchi, Toru)

麻布大学・生命・環境科学部・教授

研究者番号：10512006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、脳の発達・形成期における多価不飽和脂肪酸、特にn-3系脂肪酸の重要性を検討するために、n-3系脂肪酸を含まないもしくは含んでいる人工乳でマウスを人工飼育して、情動行動と脳内モノアミン量の変化を測定した。人工乳による人工飼育は、母獣飼育よりも不安レベルを高めることが知られているが、本実験結果から、人工乳中のn-3系脂肪酸が脳内モノアミン産生とその代謝回転率を安定化させて、不安レベルを軽減している可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：To clear the importance of polyunsaturated fatty acids, especially n-3 fatty acids during the brain development and formation period, we investigated the importance of artificial milk containing n-3 fatty acids and measured emotional behavior and changes in monoamine content in the brain. Artificial breeding by artificial milk is known to raise the level of anxiety rather than breeding of mothers. In addition, we detected the possibility that n-3 fatty acids in artificial milk stabilize monoamines production in the brain and its turnover rate.

研究分野：脂質栄養学

キーワード：マウス 多価不飽和脂肪酸 人工飼育 情動行動

1. 研究開始当初の背景

現代の食生活による慢性的な n-6系脂肪酸の過剰摂取と n-3系脂肪酸の摂取不足が、脳機能に基づいた精神的な問題の一因として考えられている。しかし、ヒトと動物の授乳・成長期において n-3系脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)は、多価不飽和脂肪酸の重要な栄養素の一部として構成されているものの、適切に摂取されていないのが現状である。また、n-6系脂肪酸のアラキドン酸(ARA)についても、エイコサノイド類先駆体としての役割は検討されているが、生命の初期段階の ARA の供給不足や過剰摂取による影響は、まだよくわかっていない。動物モデルにおいて、これら DHA や ARA など多価不飽和脂肪酸の授乳・成長期での役割を検証するためには、これら個々の脂肪酸を欠乏させた飼料を与えることになるが、母獣乳に含まれる脂肪酸を制御できないため、数世代の飼育・繁殖が必要になる。これを解決するため、我々は、母獣乳からの脂肪酸摂取を避けて、マウス・ラットの出生の早期から各種脂肪酸を調節した人工乳を用いて飼育する系を確立した。この方法を用いて n-3系脂肪酸欠乏人工乳によるマウス人工飼育では、一世代で n-3系脂肪酸欠乏状態に基づいた脳機能の低下を呈し、脳形成期における n-3系脂肪酸摂取の重要性を証明した。

2. 研究の目的

本研究では、マウスの脳の発達・形成を伴う情動形成期における n-3系脂肪酸の役割と摂取した多価不飽和脂肪酸のバランスの違いによって生じる成熟後の情動行動との関連性を明確にしようとした。

3. 研究の方法

n-3系脂肪酸正常(Adq 群)もしくは欠乏人工乳(Def 群)を用いて、ICR 系雄性新生仔マウスを2日齢から人工飼育した。対照群としては、母獣飼育群(Dam 群)を用いた。人工飼育開始日を基準として、1, 2, 4週間目に脳組織を採取し、視床下部、海馬、前頭皮質のモノアミン(ノルエピネフリン(NE)、ドーパミン(DA)、セロトニン(5-HT))とその代謝物を測定した。人工飼育を継続したマウスは、離乳後、授乳期間と同様の n-3系脂肪酸正常もしくは欠乏飼料を与えて飼育し、6週齢時に情動に関する行動試験(新奇環境

摂食抑制試験, 高架十字迷路試験)を行った。行動試験終了後、脳組織を採取して同様にモノアミンとその代謝物を測定した(図1)。

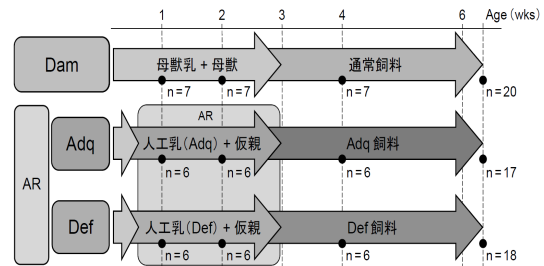


図1. 実験方法

4. 研究成果

2種類の行動試験では、総じてDam 群に対し、Adq 群、Def 群共に不安レベルが高い状態が観察された。その程度は、Def 群の方が Adq 群よりも強い傾向にあった(図2, 3)。

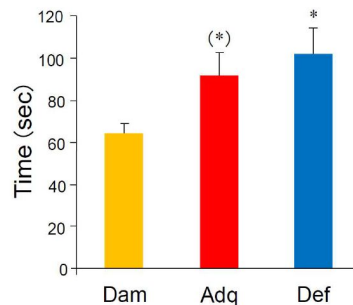


図2. 新規環境摂食抑制試験(摂食時間)

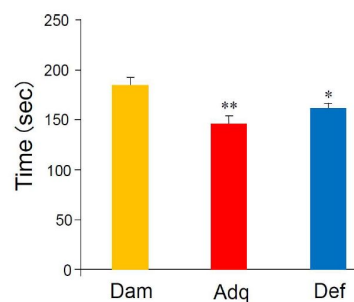


図3. 高架式十字迷路試験 (オープンアームの滞在時間)

行動試験終了後、採取した脳の各部位のモノアミンレベルでは、恐怖や不安に関わるノルエピネフリンの代謝物とその代謝回転率が Def 群の全ての部位で顕著に上昇していた(図4, 5)。

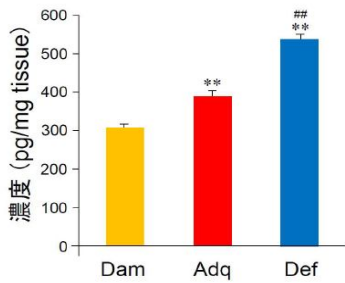


図 4. 前頭皮質の NE の代謝物

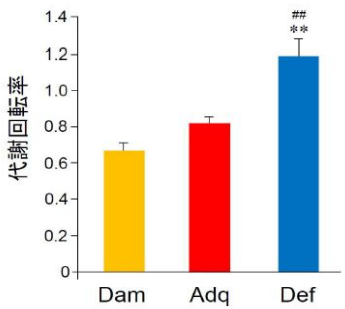


図 5. 前頭皮質の NE の代謝回転率

また、運動機能、意欲に関わるドーパミンの低下とその代謝回転率の上昇が Def 群の各部位で散見された(図 6, 7)。

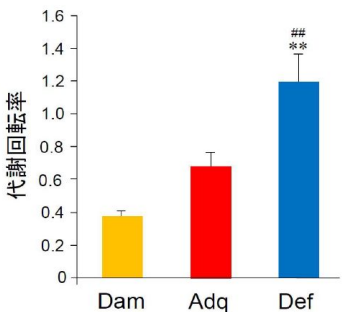


図 6. 視床下部の DA 代謝回転

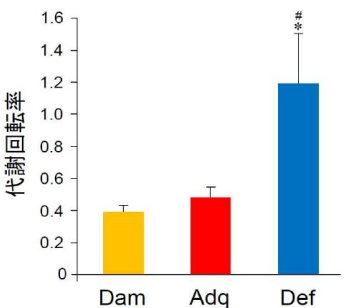


図 7. 前頭皮質の DA 代謝回転

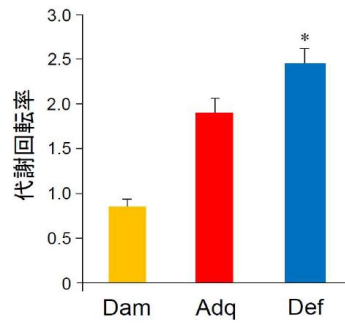


図 8. 海馬の DA 代謝回転

精神機能の調節に関わるセロトニンに関しては、人工飼育した Def, Adq 両群の視床下部で著しく低下し、Def 群ではその代謝回転率も有意に上昇していた(図 9, 10)。

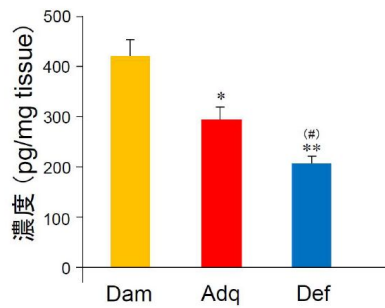


図 9. 視床下部の5-HT

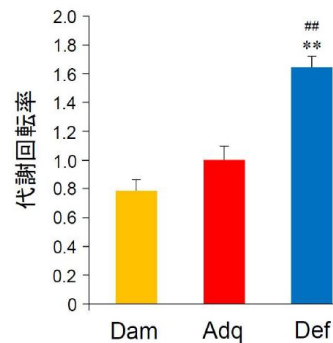


図 10. 視床下部の5-HT の代謝回転率

一方、実験期間中の経日的なモノアミンの変化の過程で、Dam 群とパターンが異なったものは、海馬のノルエピネフリンの代謝物である3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレンジグリコール(MHPG)と視床下部のドーパミンで、その程度は Def 群で顕著であり、Adq 群は中程度であった。

人工乳による人工飼育は、母獣飼育よりも不安レベルを高めることが知られているが、今回の実験結果から、人工乳中の n-3系脂肪酸が脳内モノアミン産生とその代謝回転率

を安定化させて、不安レベルを軽減している可能性が考えられた。また、新生仔の成長に伴って増減が観察された海馬の MHPG や視床下部のドーパミンが、Def 群ではその変化が鈍く、n-3系脂肪酸の欠乏により情動形成が遅延もしくは抑制されていることが推察された。

5. 主な発表論文等
特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

守口 徹 (MORIGUCHI Toru)
麻布大学・生命・環境科学部・教授
研究者番号：10512006

(2)研究協力者

原馬 明子 (HARAUMA Akiko)
麻布大学・生命・環境科学部・特任准教授
研究者番号：80727917