

令和元年5月21日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16280

研究課題名（和文）母親の偏った多価不飽和脂肪酸摂取が仔の情動に与える影響とその機序の解明

研究課題名（英文）The impact of essential fatty acids on anxiety-related behaviors in mice

研究代表者

酒寄 信幸 (Nobuyuki, Sakayori)

福島県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号：30747457

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：必須脂肪酸はn-6とn-3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。多くの先進国においてみられる食中必須脂肪酸の高n-6 /低n-3状態が不安を増加させる機序を明らかにするため、マウスを用いた行動学的および神経化学的解析を実施した。本研究により、神経伝達物質の一つであるドーパミンの増加が高n-6 /低n-3食摂取に伴う不安行動の増加を引き起こした原因であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの先進国において、n-6脂肪酸を豊富に含む植物油などの摂取増加、およびn-3脂肪酸を豊富に含む魚などの摂取減少が進行しており、食中脂肪酸の高n-6 /低n-3状態は世界規模で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、本研究は不安障害の予防と新規治療法の開発に向けて基礎的知見を提供す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 fatty acid-rich and n-3 fatty acid-poor diet induces anxious behaviors, we performed behavioral and neurochemical analyses using mice. This study suggests that induced dopamine release in the ventral striatum is one of the causes that induce anxious behaviors in mice fed the n-6 fatty acid-rich and n-3 fatty acid-poor diet.

研究分野：神経科学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 不安

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

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栄養素である。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omega-6（n-6）PUFAとomega-3（n-3）PUFA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。n-6およびn-3 PUFAは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。それゆえ、n-6およびn-3 PUFAは摂取量だけでなく摂取比も重要とされ、一般にn-6:n-3摂取比は4:1程度が理想とされている。しかし現代の先進国においては、n-6 PUFAを豊富に含む植物油などの摂取増加、およびn-3 PUFAを豊富に含む魚などの摂取減少に伴い、n-6:n-3摂取比は20:1にまで達しつつあり、脂質摂取における高n-6/低n-3状態は世界規模で拡大している。多くの疫学研究によって、n-6 PUFA摂取過多およびn-3 PUFA摂取欠乏と不安障害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。

申請者はこれまで、n-6およびn-3 PUFAが脳形成の調節因子であることを見出し（Sakayori et al., *Genes Cells*, 2011）、妊娠マウスが高n-6/低n-3飼料を摂取すると仔の脳新皮質の形成障害が起こること、仔が生後から標準飼料を摂取して成長しても成体において高い不安を示すことを明らかにした（Sakayori et al., *Stem Cells*, 2016）。これにより、妊娠中の母体における高n-6/低n-3飼料摂取によって仔の将来の不安行動の増加が決定され、その後対照飼料を投与しても不安行動の増加を抑えることができないことが示された。これは仔の脳発生が高n-6/低n-3状態によって影響を受け、行動異常を引き起こしたことを示唆している。

近年、中脳腹側被蓋野から腹側線条体に投射するドーパミンニューロンの過活動が不安行動を増加させることが報告された（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ニューロンに障害が起こり、不安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、腹側被蓋野から腹側線条体に投射するドーパミンニューロンに着目して行動学的解析および神経化学的解析を実施した。

3. 研究の方法

妊娠マウスにコントロール飼料または高n-6/低n-3飼料を投与し、生後からは仔に直接それぞれの飼料を投与し、仔が成体に達した後にオープンフィールド試験によって不安行動を解析した。ここでは2種類の照度（200または1300ルクス）において実験を行い、実験環境におけるストレス負荷の有無を考慮した。

続いて、不安行動におけるドーパミンの関与を評価するため、半透膜プローブをマウスの腹側線条体に埋め込み、マイクロダイアリシス法により不安行動中のマウスからドーパミンを回収し、高速液体クロマトグラフを用いて定量した。

4. 研究成果

200ルクスという照度の比較的低い環境においてオープンフィールド試験を実施したところ、高n-6/低n-3飼料投与群においてオープンフィールドの中央領域における滞在時間および中央領域への侵入回数にコントロール飼料投与群と比して変化は見られなかった。しかし1300ルクスという照度の高い環境において同様の試験を実施したところ、高n-6/低n-3飼料投与群において中央領域における滞在時間および中央領域への侵入回数がコントロール飼料投与群よりも減少した。いずれの環境においても基本運動量（総移動距離）に群間差は見られず、活動量の差による二次的影響は発生していないことが分かった。また、成体における体重、摂水量、摂餌量にも群間差はなかった。先行研究により、高n-6/低n-3飼料投与マウスは環境音の激しい実験環境においては不安行動が増加するものの、静寂な実験環境においては不安行動が増加しないことが報告されており（Fedorova and Salem, *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids*, 2007）、高n-6/低n-3飼料摂取によって増加する不安行動はストレス負荷がかかった状態において起こる可能性が考えられ、ストレス脆弱性との関連が示唆された。

続いて、不安行動と腹側被蓋野から腹側線条体に投射するドーパミンニューロンとの関連を調べるため、腹側線条体における細胞外ドーパミンをマイクロダイアリシス法により回収し、高速液体クロマトグラフを用いて定量した。細胞外ドーパミン濃度は高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おり、高n-6/低n-3飼料投与群における不安行動の増加はドーパミン放出量の増加によって生じた可能性が考えられた。

高n-6/低n-3飼料摂取により不安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)。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、脳内ドパミン量の変動は行動異常を引き起こす原因としてよく着目されるが、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、行動試験中の脳内ドパミン量を測定したことにより、ドパミンと不安行動との関連をより強く示すことができた。今後、ドパミン受容体の阻害薬を用いた不安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放出量の増加と不安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、不安障害の予防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 7 件)

- ① Nobuyuki Sakayori, Shigeki Kato, Masateru Sugawara, Susumu Setogawa, Hotaka Fukushima, Rie Ishikawa, Satoshi Kida, Kazuto Kobayashi: Motor skills mediated through cerebellothalamic tracts projecting to the central lateral nucleus. *Molecular Brain*, 12(13), 1-12, 2019 (査読有り)
- ② Amanda Lo Van, Nobuyuki Sakayori, Mayssa Hachem, Mounir Belkouch, Madeleine Picq, Baptiste Fourmaux, Michel Lagarde, Noriko Osumi, Nathalie Bernoud-Hubac: Targeting the brain with a neuroprotective omega-3 fatty acid to enhance neurogenesis in hypoxic condition in culture. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 986-999, 2019 (査読有り)
- ③ 酒寄信幸, 大隅典子: 脳形成における必須脂肪酸の役割. *脂質栄養学* 27(1), 14-20, 2018 (査読無し)
- ④ 酒寄信幸, 大隅典子: 脳の発生・発達における DHA の役割. *ビタミン* 91(9), 547-554, 2017 (査読有り)
- ⑤ 酒寄信幸, 大隅典子: 多価不飽和脂肪酸の脳新皮質形成における役割. *生化学* 89(2), 269-272, 2017 (査読有り)
- ⑥ Amanda Lo Van, Nobuyuki Sakayori, Mayssa Hachem, Mounir Belkouch, Madeleine Picq, Michel Lagarde, Noriko Osumi, Nathalie Bernoud-Hubac: Mechanisms of DHA transport to the brain and potential therapy to neurodegenerative diseases. *Biochimie* 130(11), 163-167, 2016 (査読有り)
- ⑦ Nobuyuki Sakayori, Hisanori Tokuda, Kaichi Yoshizaki, Hiroshi Kawashima, Sheila M Innis, Hiroshi Shibata, Noriko Osumi: Maternal nutritional imbalance between linoleic acid and alpha-linolenic acid increases offspring's anxious behavior with a sex-dependent manner in mice. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 240(1), 31-37, 2016 (査読有り)

[学会発表] (計 23 件)

- ① 酒寄信幸: 脳と栄養の学際領域研究—脂質栄養から脳の謎に挑む—. 第 8 回東北脳科学ウィンタースクール、2019 (招待あり)
- ② 酒寄信幸: 現代の脂質食がもたらす意志力制御の先天的脆弱性と肥満. 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」第 3 回領域会議、2019
- ③ 酒寄信幸: 現代の脂質食はドパミンニューロンの過剰産生を介して嗜好食品の摂取を促す. 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム 2018、2018
- ④ Nobuyuki Sakayori: Modern lipid diets drive intake of palatable foods through excess production of dopaminergic neurons. 平成 30 年度第 2 回大脳基底核機能研究会、2018
- ⑤ 酒寄信幸, 小林和人: 現代の脂質食がもたらす嗜好品過剰摂取の脳内メカニズム. 第 3 回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会、2018
- ⑥ Nobuyuki Sakayori: Modern lipid diets drive intake of palatable foods through dopaminergic hyperfunction. 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」第 2 回領域会議、2018
- ⑦ Nobuyuki Sakayori: Modern lipid diets drive intake of palatable foods through dopaminergic hyperfunction. 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」若手の会 WINGs The 2nd Meeting、2018
- ⑧ Nobuyuki Sakayori: Roles of dietary lipids in brain development and function. 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」若手の会 WINGs The 1st Meeting、2017 (招待あり)
- ⑨ 酒寄信幸: 現代の脂質食がもたらす意志力制御の先天的脆弱性と肥満. 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」第1回全体班会議、2017
- ⑩ 酒寄信幸:妊娠中の偏った脂質摂取は仔の脳形成不全と不安障害を引き起こす. 第6回東北脳科学ウィンタースクール、2017
 - ⑪ 酒寄信幸、有田誠、大隅典子:妊娠中の偏った多価不飽和脂肪酸摂取は仔の脳新皮質形成を妨げ不安を高める. 日本脂質栄養学会第25回大会、2016
 - ⑫ Nobuyuki Sakayori, Noriko Osumi: Unbalanced n-6/n-3 polyunsaturated fatty acid ratio disturbs neocortical development in mice. International Conference on Omega-3 and Human Health, 2016 (招待あり)
 - ⑬ 酒寄信幸、大隅典子:妊娠中の偏った多価不飽和脂肪酸摂取は仔の脳新皮質形成を妨げ不安を高める. 第70回日本栄養・食糧学会大会、2016

〔図書〕(計 1 件)

- ① 酒寄信幸、大隅典子: 健やかな脳の発生・発達と脂質. 学術の動向 21(4), 59-62, 2016

6. 研究組織

(1) 研究代表者

研究分担者氏名: 酒寄 信幸

ローマ字氏名: Nobuyuki Sakayori

所属研究機関名: 福島県立医科大学

部局名: 医学部

職名: 博士研究員

研究者番号 (8 桁): 30747457

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 菅野 ちあき

ローマ字氏名: Chiaki Kanno

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。