

平成21年6月2日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19700603

研究課題名（和文） 脳神経系の発生、構築、維持における必須脂肪酸の役割

研究課題名（英文） Function of essential fatty acids on the brain development, formulation and sustainment.

研究代表者

宮澤 大介 (MIYAZAWA DAISUKE)

金城学院大学・薬学部・助教

研究者番号：70434553

研究成果の概要：ICR マウス（雄、5週齢）に高リノール酸ベニバナ油（High-LA）或いは高 $\alpha$ -リノレン酸シソ油（High-ALA）を5%添加した精製飼料を4週間与えた。大脳皮質、線条体のドコサヘキサエン酸（DHA）はHigh-LA群に対しHigh-ALA群が有意に高かった。BDNF量を測定したところ、線条体ではHigh-LA群に対し、High-ALA群で有意に高かった。p38 MAPK活性は線条体ではHigh-LA群に対し、High-ALA群で有意に高かった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成19年度	1,100,000	0	1,100,000
平成20年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	210,000	2,010,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：栄養学、細胞・組織、脂質、神経科学、脳・神経

## 1. 研究開始当初の背景

必須脂肪酸はリノール酸（LA、18:2n-6）、 $\alpha$ -リノレン酸（ALA、18:3n-3）があり、これらは動物体内に取り込まれると不飽和化-鎖長延長化され、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-6）に変換される。

両系列は生体内では相互変換されない。必須脂肪酸のn-6/n-3バランスは生体膜脂質の組成に反映され、プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサンなどのAA由来

の脂質性メディエーターの産生に影響する。

エイコサノイドを始め、生理活性脂質は種々の組織、臓器において多様な役割を果たしていることが様々な研究により明らかとなっている。例えば

2-arachidonoyl-glycerol (2-AG)は内在性のカンナビノイドとして注目されており、カンナビノイド受容体としてCB1とCB2が同定されており、特にCB1は脳に発現がみられ、脳機能との関わりが考えられている。リゾホスファチジン酸（LPA）も多様な生理活性を示し、その受容体が脳にも発現していることが示さ

れている。エイコサノイドやLPAなどの生理活性脂質の産生は食餌脂肪酸のn-6/n-3比の影響を受けることが明らかにされている。

脳神経系については、ラット海馬のNGF含量が食餌脂肪酸のn-6/n-3比の影響を受けることや、ラットの学習脳が変化することが明らかとなっている。またn-3系列脂肪酸はアルツハイマー病モデルマウスにおいてneuroprotectiveに作用していることが報告されている。このように学習脳のみならず、疾患モデルにおいてもn-3系列脂肪酸は神経保護的な働きをしていることが報告されてきた。成体脳においてもsubventricular zone (SVZ)、subgranular zone (SGZ)でneural stem cellが存在することが明らかとなっており、n-3系列脂肪酸のneurogenesisに対する影響も報告されている。しかし、これまでの報告ではn-3系列脂肪酸およびその代謝物が直接作用しているのか詳細は明らかではない。

## 2. 研究の目的

生理活性脂質は脳機能に重要な役割をしていること、食餌脂肪酸を変えることで脳機能に影響があることがわかっているが週齢に応じて生理活性脂質の量や作用点が変わっていることが想定される。このことを解析し、種々の生理活性脂質の週齢における役割を検討する。

胎生期から親の食餌の脂肪酸組成を変化させると仔の脳の形成、神経ネットワークの形成や神経栄養因子、その受容体の発現に食餌脂肪酸のn-6/n-3比が影響あるのかを詳細に解析し、胎児期の脳形成に対する食餌脂肪酸の組成の重要性を検討したいと考えている。胎生期から食餌脂肪酸を変化させ時系列的に生化学的、分子生物学的、組織化学的解析することによりn-3系列脂肪酸やその代謝物の直接的な作用があるのか、あるいは他の脂質を含めた他のメディエーターの産生あるいは受容体の発現が変化しているのかを網羅的に解析することにより、n-3系列脂肪酸の脳神経系における機能のメカニズムを明らかにしたいと考えている。

## 3. 研究の方法

ICRマウス(雄、5週齢)に5%の高LAベニバナ油(High-LA)或いは高ALAシソ油(High-ALA)を添加した精製飼料を4週間与えた。脂肪酸組成はガスクロマトグラフを用いて測定した。脳由来神経栄養因子(BDNF)量はELISA法により測定した。p38 MAPKの活性はactivating transcription factor-2(ATF-2)を基質とし、リン酸化ATF-2をwestern blotにより検出した。

## 4. 研究成果

脳(大脳皮質、線条体、海馬)の総脂質画

分の脂肪酸組成をガスクロマトグラフを用いて測定した。大脳皮質のDHAはHigh-LA群では15.4%であるのに対しHigh-ALA群では18.4%と有意に高かった。線条体のDHAはHigh-LA群では11.3%であるのに対しHigh-ALA群では16.7%と有意に高かった。海馬のDHAはHigh-LA群では13.2%であるのに対しHigh-ALA群では15.8%で有意ではないがHigh-ALA群が高い傾向が見られた。大脳皮質、線条体、海馬のBDNF量を測定したところ、大脳皮質では両群間に有意差は見られなかった。線条体ではHigh-LA群に対し、High-ALA群で有意に高かった。海馬においては両群間に有意差はないもののHigh-ALA群が高い傾向が見られた。

p38 MAPK活性は線条体ではHigh-LA群に対し、High-ALA群で有意に高かった。大脳皮質、海馬では両群間に有意差は見られなかった。

## 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5件)

- ① 宮澤大介 お茶を飲むと脂肪肝や肝障害を予防できる? *ファルマシア* **45**, 66-67 (2009) 査読無
- ② 奥山治美、山田和代、宮澤大介、安井裕子、市川祐子、飽和脂肪酸のどこが悪い? - 生活習慣病に対する飽和脂肪酸悪玉説の検証, *オレオサイエンス* **8**, 421-428 (2008). 査読無
- ③ 奥山治美、山田和代、宮澤大介、安井裕子、トランス脂肪酸(水素添加植物油)の何がわるいのか, *脂質栄養学*, **16**, 49-62 (2007). 査読無
- ④ Okuyama H., Yamada K., Miyazawa D., Yasui Y. and Ohara N., Dietary lipids impacts on healthy ageing., *Lipids*, **42**, 821-825 (2007). 査読有
- ⑤ Kitamura K., Iwanami A., Nakamura M., Yamane J., Watanabe K., Suzuki Y., Miyazawa D., Shibata S., Funakoshi H., Miyatake S., Coffin R. S, Nakamura T., Toyama Y. and Okano H., Hepatocyte growth factor promotes endogenous repair and functional recovery after spinal cord injury., *J. Neurosci. Res.*, **85**, 2332-2342 (2007). 査読有

[学会発表](計5件)

- ① 北森一哉 高脂肪コレステロール食における肝臓線維化への影響 *第8回分子予防環境医学研究会*. 2009年1月24日(東京); 23
- ② 宮澤大介 食餌脂肪酸のn-6/n-3比が線条体における神経栄養因子産生及び

MAPK 活性に及ぼす影響 *BMB2008* (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会) . 2008 年 12 月 12 日 (神戸) ; 4P-0067

- ③ 宮澤 大介 食餌脂肪酸の n-6/n-3 バランスが線条体の神経栄養因子産生に及ぼす影響 *日本脂質栄養学会 第 17 回大会*. 2008 年 9 月 6 日 (大阪) ; P-19
- ④ 古山富士弥 高温ストレス耐性ラットの血中のリン脂質およびグルコース値 (Serum phospholipids and glucose level in rats with tolerance to heat stress.) *Neuro2007* (第 30 回日本神経科学大会、第 50 回日本神経化学会大会、第 17 回日本神経回路学会大会合同学会). 2007 年 9 月 10 日 (横浜) ; 01P-J13
- ⑤ 船越 洋 HGF の遺伝子治療はハンチントン病トランスジェニックマウスの行動と神経病理学的変化を改善する (Gene transfer of hepatocyte growth factor (HGF) attenuates behavioral and neuropathological abnormalities in a transgenic mouse model of Huntington's disease.) *Neuro2007* (第 30 回日本神経科学大会、第 50 回日本神経化学会大会、第 17 回日本神経回路学会大会合同学会) . 2007 年 9 月 10 日 (横浜) ; 01P-J01

## 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・助教  
研究者番号 : 70434553

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :