

第30回麻布環境科学研究会 一般演題5

n-3系多価不飽和脂肪酸欠乏マウスの情動行動への影響

原馬 明子, 守口 徹

麻布大学 生命・環境科学部 食品生命科学科 食品栄養学研究室

【背景・目的】

脂質は、人間の生命維持に欠かせない三大栄養素の1つで、最も効率の良いエネルギー源である。生体内では、飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸が、主にエネルギー源として蓄えられ利用され、多価不飽和脂肪酸のn-6系とn-3系の両脂肪酸は、成長・生殖生理、中枢神経系の働きなど主に生体内を調節している。しかし、生体内には、飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸から多価不飽和脂肪酸を合成する酵素がなく、体外より摂取しなければならない。なかでも、n-3系多価不飽和脂肪酸は、しそ油やアマニ油、魚油や水系動植物に特有の脂肪酸であるため、日常の食生活で接する機会は限られており、意識して摂取する必要がある。

n-3系多価不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)は、神経系組織に多く分布しており、脳組織など中枢神経系組織に対して、膜の流動性の向上による神経細胞間の情報伝達物質の放出・受容効率の促進より機能を調節していると考えられている。また、動物実験において、DHAは、脳神経細胞の生存率の上昇や樹上突起の進展促進作用、脳内DHA濃度の低下による脳機能の低下など数多くの作用が報告されている。この脳機能の低下は可逆的で、再びn-3系多価不飽和脂肪酸を与えることで脳内DHA濃度の上昇とともに脳機能が回復する報告もあり、中枢神経系が正常に機能する環境においてDHAは必須であると考えられている。最近では、情動行動のような脳高次機能とn-3系多価不飽和脂肪酸の関係が注目され、その有用性やメカニズムについて検討されている。近年、日本では、食生活の欧米化や調理の手抜きによる魚食離れに伴い、n-6系多価不

飽和脂肪酸の過剰摂取とn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取不足が懸念されている。また、若者のキレやすさ、落ち着きのなさ、母親の育児放棄、虐待、中年の自殺やうつなどが増え、精神的疾患に基づく社会問題も欧米化しているように思われる。これら全てがn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取不足に起因するわけではないが、魚介類の消費量とうつ病の罹りやすさや魚油の摂取と敵意・攻撃性に負の相関が疫学調査によって認められていることからn-3系多価不飽和脂肪酸の精神的疾患に対する重要性が示唆される。

これまで我々は、n-3系多価不飽和脂肪酸の欠乏動物を用いて脳機能と脳内DHA濃度との間に正の相関のあることを報告してきた。今回は、脳高次機能のなかの情動行動に着目し、新奇環境による摂食抑制試験(NSF, Novelty Suppressed Feeding paradigm)を用いて、n-3系多価不飽和脂肪酸欠乏飼料または含有飼料で飼育・繁殖したマウスの不安レベルの差異について検討した。NSFによる行動評価は、激しい痛みや苦痛などの大きな負荷を動物にあたえないので、より自然に近い行動が観察できる。また、今回は、個別飼育による社会的ストレスとして、3週間の分離飼育を負荷してその影響も検討した。

【方法】

動物は、離乳直後(3週齢)のCrj:CD-1(ICR)系雌性マウスを日本チャールズリバー(株)より購入し、n-3系多価不飽和脂肪酸欠乏(n-3 Def)またはn-3系多価不飽和脂肪酸含有(n-3 Adq)の特殊飼料を与えて飼育・繁殖して得られた第二世代の雄性マウスを用いた。各飼料群ともに、第二世代雄性マウスの離乳後、1ケージにつき5匹ずつ群飼育(Group

housed) し、8週齢時に各飼料群ともに、群飼育群と社会的ストレスの負荷として個別飼育 (Isolated) の2種類の飼育条件に分けてさらに3週間飼育した。n-3 Defの群飼育と個別飼育、n-3 Adqの群飼育と個別飼育の計4群は、各群の個体が母獣や授乳・飼育条件などの影響が出ないように全て母獣が異なるよう配慮し1群10-15匹とした。群飼育または個別飼育を3週間行った11週齢時に、それぞれの個体の自発運動量 (Motor activity) を測定し、15時間の絶食後、NSFを実施した。NSFは、床敷きを入れた50×50×20 cmの亚克力容器の中央に飼料を固定した装置を用いて、動物を装置内に入れ (測定開始)、飼料を最初に認識するまでの時間 (First touch) や摂食するまでの時間 (Latency)、摂食できた個体の割合 (課題獲得率: Ratio of successful) 等を測定した。測定時間は5分間を第一評価として、5分間以内に摂食できなかった個体は10分間まで測定時間を延長して第二評価とした。また、NSF測定後は速やかにホームケージに戻し、全個体の空腹状態を確認するため5分間の摂餌量を測定した。NSF終了後、脳組織と血漿を採取して脂肪酸組成を測定した。

【結果・考察】

評価した全ての群において、自発運動量やNSFのFirst touchならびに測定終了後の摂餌量に著差は認められなかった。これより、全個体の自発運動ならびに視覚機能に影響はなく、全個体がほぼ同等の空腹状態であったと判断した。NSFにおいて、中央に固定した飼料を摂食するまでの時間 (Latency) では、第一、第二評価を通して、n-3 Adqの群飼育群は他の

3群に比べて有意に短い時間であった。また、第一評価のRatio of successfulでは、n-3 Adqの群飼育群が92% (13匹中12匹) であったのに対し、n-3 Adqの個別飼育群は50% (14匹中7匹)、n-3 Defの群飼育群は33% (15匹中5匹)、n-3 Defの個別飼育群は30% (10匹中3匹) と各群間に明らかな差が認められた。また、摂食できなかった個体を考慮して測定時間を10分間まで延長して観察すると、n-3 Adqの個別飼育群は79% (14匹中11匹)、n-3 Defの群飼育群は67% (15匹中10匹) まで上昇し、n-3 Adqの群飼育群の値に近づいたが、n-3 Defの個別飼育群は低値のまま変動しなかった。これらの結果は、n-3系多価不飽和脂肪酸の正常動物よりもn-3系多価不飽和脂肪酸欠乏動物の不安レベルは高く、個別飼育等のストレスによって不安因子がさらに増強されることを意味し、n-3系多価不飽和脂肪酸の欠乏動物は正常動物よりもストレスの感受性が高く、ストレスに対する閾値が低下していることが示唆された。評価終了後の脳組織の脂肪酸組成では、群飼育と個別飼育間では著差は認められなかったが、n-3 Adq群とn-3 Def群間の比較では、n-3 Def群のn-6系多価不飽和脂肪酸の著しい増加とn-3系多価不飽和脂肪酸の減少が確認された。

以上より、食事性のn-3系多価不飽和脂肪酸は、精神疾患のリスクを下げる可能性のあることが考えられた。今後、n-3系多価不飽和脂肪酸欠乏動物の脳内モノアミンと行動との関係を研究していく予定である。