

健やかな脳の発生・発達と脂質

酒寄信幸・大隅典子

1. はじめに

食生活の変化や乱れによって引き起こされる様々な疾患は、現代における早期死や認知・運動障害の重要な要因の一つとなっており、どのようにして食事がヒトの健康に寄与するかを明らかにすることはますます重要な課題となっている。特に脂質は多くの国々において摂取量が増加しており、摂取する脂質の種類もこの50年間で劇的に変化している^[1,2]ことから、大きな科学的・社会的関心を集めている。本稿では、近年急速に研究が進んでいる脂質の脳形成・脳機能における役割に焦点を当て、最近の我々の研究室の知見^[3]を中心に概説する。

2. 脳形成・脳機能における脂質の重要性

脂肪は脂肪酸から構成され、中でも二重結合を多数含む多価不飽和脂肪酸（PUFA）は細胞膜の重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物質である。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。哺乳類は脂肪酸を合成する酵素群を有しているが、この2群の脂肪酸は例外的に生合成できず、食物を介して摂取しなければならない。それゆえ、これらn-6および

n-3 PUFAは必須脂肪酸として知られている。我々はこれまでにn-6およびn-3 PUFAが齧歯類の胎仔における神経幹細胞の増殖と分化を亢進することを報告し^[4]、これらのPUFAが脳形成において重要な役割を担っている可能性を示唆した。

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。そのため、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ている^[5]。しかし現代の多くの国々において、n-6 PUFAを豊富に含む大豆油などの摂取増加、およびn-3 PUFAを豊富に含む魚の摂取減少に伴い、n-6過多/n-3欠乏状態が急速に進行している^[1,2]。多くの動物実験および疫学研究によって、n-6 PUFA摂取過多およびn-3 PUFA摂取欠乏と脳形成不全^[6]や、将来の認知機能の低下や不安障害の発症リスクの増加^[7-9]に関連が示されているが、n-6 PUFA過多/n-3 PUFA欠乏状態に伴い、どのような機序によって脳形成や脳機能に影響が生じるかについては未だ不明な点が多い。

3. 現代の脂質食が脳形成に及ぼす影響

我々は、このようなn-6 PUFA過多/n-3 PUFA欠乏という食事様式が脳形成に与える影響を解析するため、妊娠マウスにn-6 PUFA過多/n-3

PUFA欠乏飼料を与え、その仔マウスの大脳新皮質を解析した^[3]。n-6 PUFA過多/n-3 PUFA欠乏飼料を摂取した母マウス由来の胎仔脳において、大脳新皮質の厚さの減少が認められた(図1)。このとき、脳を構成する様々な細胞を生み出す神経幹細胞の数に群間差は見られず、実際に脳機能を担う神経細胞(ニューロン)の数が減少していた。また、新生仔マウスの大脳新皮質においてもニューロン数の減少が確認さ

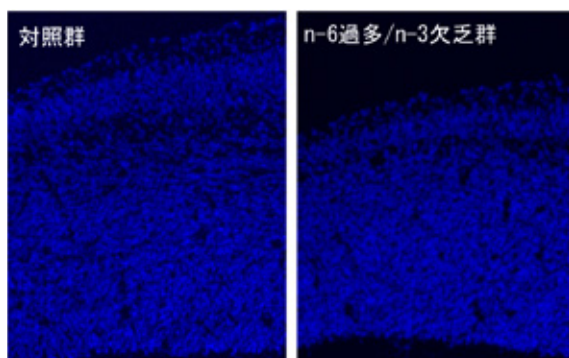


図1 母体におけるn-6過多/n-3欠乏飼料摂取に伴う仔の大脳新皮質低形成

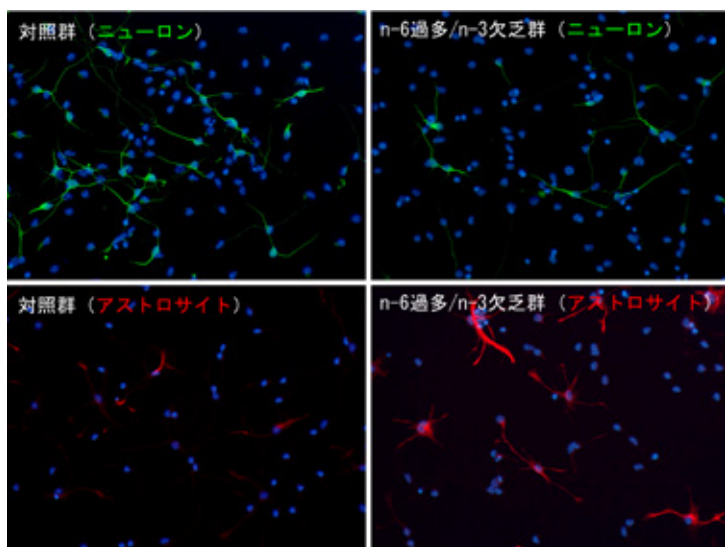


図2 神経幹細胞のニューロン・グリア産生バランスの乱れ

れた。続いて、このような組織学的異常を引き起こした機序を解明するため、仔マウス脳から神経幹細胞を選択的に培養し、神経幹細胞の分化能を解析したところ、n-6 PUFA過多/n-3 PUFA欠乏飼料を摂取した仔マウスの神経幹細胞はニューロン産生が減少しており、その分アストロサイトという神経細胞の補助を担うグリア系の細胞が多く産生された(図2)。これにより、n-6 PUFA過多/n-3 PUFA欠乏飼料が神経幹細胞のニューロン・グリア産生バランスを崩し、分化能をグリア細胞へ偏らせることによって大脳新皮質のニューロン数の減少につながったことが示された。

続いて、どのような脂質分子が神経幹細胞の分化能に作用したのかを明らかにするため、質量分析という技術を用いて脂肪酸の代謝物を網羅的に定量したところ、エポキシ代謝物と呼ばれる脂肪酸酸化物の一群に大きな量の変化

が認められた。n-6 PUFA過多/n-3 PUFA欠乏飼料を摂取した仔マウスの脳において、n-6 PUFAであるアラキドン酸(ARA)由来のエポキシ代謝物(EET)は増加しており、n-3 PUFAであるドコサヘキサエン酸(DHA)由来のエポキシ代謝物(EpDPE)は減少していた。実際にこれらのエポキシ代謝物の神経幹細胞に対する役割を神経幹細胞の初代培養系を用いて解析すると、EETは神経幹細胞のアストロサイト産生

能を高め、EpDPEは神経幹細胞のニューロン産生能を高めることが分かった。

以上から、n-6 PUFA 過多/n-3 PUFA 欠乏飼料摂取によって、胎仔脳におけるARAとDHA由来のエポキシ代謝物のバランスが乱れ、神経幹細胞の分化能がニューロンからグリア細胞へ偏り、大脳新皮質の形成が妨げられた可能性が考えられた。

4. 現代の脂質食が情動の発達に及ぼす影響

続いて、このような母体のn-6 PUFA 過多/n-3 PUFA 欠乏飼料摂取に伴う仔の脳形成異常が、将来の情動に与える影響を解析するため、大脳新皮質の神経細胞産生が完了している生後10日目以降、n-6 PUFA 過多/n-3 PUFA 欠乏飼料を与えていたマウスにも標準飼料を投与し、仔が成体になった後に不安行動を解析した。すると、胎生期にn-6 PUFA 過多/n-3 PUFA 欠乏飼料を投与されていた仔マウスは過剰な不安行動を示すことが分かった(図3)。生後の早い時

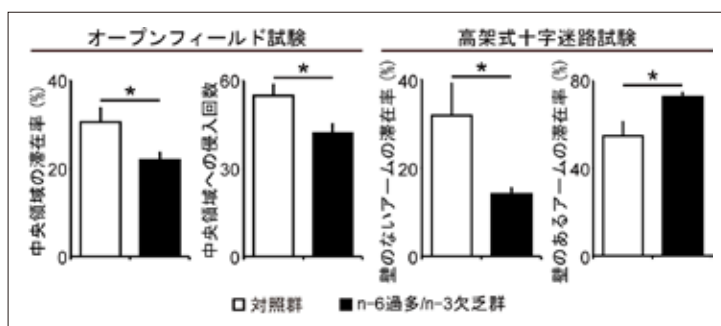


図3 仔マウスにおける不安行動の増加



PROFILE

酒寄信幸
(さかよりのぶゆき)
福島県立医科大学附属生体情報伝達研究所生体機能研究部門特任助教
専門: 神経発生学



PROFILE

大隅典子
(おおすみ のりこ)
日本学術会議連携会員、東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野教授
専門: 神経発生学

期から成体に至るまで標準飼料を摂取したにも関わらず、仔マウスがこのような情動異常を示したということは、仔の脳形成の際に、母親の脂質摂取によって将来の情動の一部が決定される可能性があることを示している。

5. 社会実装に向けて

本研究では、世界の多くの国々において見られるn-6 PUFA 過多/n-3 PUFA 欠乏という栄養状態に着目し、仔マウスの脳形成および情動形成に対する影響を解析した。我が国においてはn-3 PUFAを豊富に含む魚を頻繁に摂取しており、またn-6 PUFAの含有量を減らした植物油(ハイオレイック油)が広く流通していることから、現在のところn-6 PUFA 過多/n-3 PUFA 欠

乏状態は報告されていない。しかしながら、若年層における食生活の変化は著しく、近年では欧米型の食事の増加と魚離れが問題視されており^[10,11]、今後は日本においても n-6 PUFA 過多 / n-3 PUFA 欠乏が起こる可能性が懸念される。本研究は、日本を含めた世界の多くの国々における食生活が改めて見直される端緒となりえる。

.....
参考文献

1. T.L. Blasbalg, J.R. Hibbeln, C.E. Ramsden, S.F. Majchrzak, and R.R. Rawlings, *Am J Clin Nutr* 93(5), 950-962 (2011).
2. A.P. Simopoulos, O. Faergeman, and P.G. Bourne, *J Nutrigenet Nutrigenomics* 4(2), 65-68 (2011).
3. N. Sakayori, T. Kikkawa, H. Tokuda, E. Kiryu, K. Yoshizaki, H. Kawashima, T. Yamada, H. Arai, J.X. Kang, H. Katagiri, H. Shibata, S.M. Innis, M. Arita, and N. Osumi, *Stem Cells* 34(2), 470-482 (2016).
4. N. Sakayori, M. Maekawa, K. Numayama-Tsuruta, T. Katura, T. Moriya, and N. Osumi, *Genes Cells* 16(7), 778-790 (2011).
5. A.P. Simopoulos, *Poult Sci* 79(7), 961-970 (2000).
6. P. Coti Bertrand, J.R. O'Kusky, and S.M. Innis, *J Nutr* 136(6), 1570-1575 (2006).
7. N. Sakayori and N. Osumi, *Current Psychopharmacology* 2(1), 73-83 (2013).
8. G. Parker, N.A. Gibson, H. Brotchie, G. Heruc, A.M. Rees, and D. Hadzi-Pavlovic, *Am J Psychiatry* 163(6), 969-978 (2006).
9. A.S. Ryan, J.D. Astwood, S. Gautier, C.N. Kuratko, E.B. Nelson, and N. Salem, Jr., *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 82(4-6), 305-314 (2010).
10. 厚生労働省, 国民栄養調査 (平成9年), (1997) .
11. 厚生労働省, 国民健康・栄養調査報告 (平成19年), (2007) .