



東北大学

報道機関各位



2015年11月13日

東北大学大学院医学系研究科

## 妊娠中の脂質摂取が仔マウスの脳形成と情動に与える影響

- 母親の偏った多価不飽和脂肪酸摂取は仔マウスの脳形成不全と過剰な不安を引き起こす -

### 【研究の概要】

私達が摂取する油は脂肪酸という物質から構成されており、中でもオメガ6およびオメガ3とよばれる脂肪酸の摂取バランスが健康に対して重要であると言われています。しかし現代の多くの国々ではオメガ6を豊富に含む大豆油などを摂り過ぎていることに加え、オメガ3を豊富に含む魚介類などの摂取が減少しているため、オメガ6過多/オメガ3欠乏という食事様式が広まっています。

東北大学大学院医学系研究科の大隅 典子（おおすみ のりこ）教授、酒寄 信幸（さかよりのぶゆき）元研究員（現 福島県立医科大学）らは、妊娠マウスがオメガ6過多/オメガ3欠乏飼料を摂取すると、生まれてくる仔マウスの脳（大脳新皮質）の神経細胞の数が減少することを明らかにしました。その原因としてエポキシ代謝物とよばれる脂質が、脳を形成する材料となる細胞である神経幹細胞に作用し、神経細胞産生能を乱したことを報告しました。また、このような母マウスから生まれた仔マウスは、生後から標準的な飼料を投与しても成体になってから過剰な不安状態を示しました。以上から、胎生期における母体を介した脂質摂取が仔マウスの脳形成、さらにそれに伴う情動形成に重要な役割を果たしていることが分かりました。

本研究は、理化学研究所統合生命医科学研究センターの有田 誠（ありた まこと）チームリーダー、東京大学大学院薬学系研究科の新井 洋由（あらい ひろゆき）教授、東北大学大学院医学系研究科の片桐 秀樹（かたぎり ひでき）教授、サントリーウエルネス株式会社健康科学研究所の柴田 浩志（しばた ひろし）所長、Harvard Medical School の Jing X Kang 教授、University of British Columbia の Sheila M Innis 教授らとの共同研究です。

本研究結果は、2015年11月19日0時（米国東部時間、日本時間11月19日14時）、米国科学誌 *Stem Cells* の電子版に掲載されます。本成果は、独立行政法人日本学術振興会特別研究員奨励費、文部科学省科学研究費補助金、公益財団法人三島海雲記念財団学術研究奨励金、公益財団法人旭硝子財団研究助成のご支援を受けました。

## 【研究のポイント】

- オメガ6過多／オメガ3脂肪酸欠乏飼料を摂取した妊娠マウスから生まれてくる仔マウスの脳の神経細胞の数が減少した。
- このような仔マウスは、生後から標準的な飼料を投与しても成体になってから過剰な不安状態を示した。
- この原因として、胎仔脳におけるオメガ6系脂肪酸であるアラキドン酸とオメガ3系DHA由来のエポキシ代謝物のバランスが乱れ、神経幹細胞の細胞産生能がアストロサイトへ偏り、大脳新皮質の形成が妨げられ、過剰な不安をきたしたと考えられる。

## 【研究の背景】

油は三大栄養素の一つであり、健康の維持に重要な成分として広く知られています。油は脂肪酸という物質から構成されており、中でも多価不飽和脂肪酸と呼ばれる脂肪酸は体の中で作ることが出来ず、食物から摂取しなければならない必須脂肪酸として重要です。多価不飽和脂肪酸は主にオメガ6とオメガ3に分類され、オメガ6としてはリノール酸やアラキドン酸、オメガ3としてはアルファリノレン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などが知られており、リノール酸は大豆油などに、アラキドン酸は鶏卵などに、オメガ3は魚介類などに多く含まれています。これらオメガ6とオメガ3は体内で異なる役割を担っており、また生体内において互いに競合することが知られています。そのため、それぞれの摂取量だけでなく摂取バランスも重要とされ、オメガ6:オメガ3摂取比は4:1程度が理想とされています<sup>注1</sup>。しかしながら世界の多くの国々において、大豆油などの摂取の増加および魚介類などの摂取の減少に伴い、この摂取比が25:1にまで達しているケースも見られ、オメガ6過多／オメガ3欠乏という食事様式が広まっています。このような食生活は不安障害<sup>注2</sup>などの精神疾患の発症リスクを高めると言われており、社会的に大きな注目を集めています。

## 【研究結果】

研究チームは、このようなオメガ6過多／オメガ3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、妊娠マウスにオメガ6過多／オメガ3欠乏飼料を与え、その仔マウスの大脳新皮質<sup>注3</sup>を解析しました。その結果、オメガ6過多／オメガ3欠乏飼料を摂取した母マウスから生まれた仔マウスでは大脳新皮質の厚さが薄くなっていました(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<sup>注4</sup>の数は変わっておらず、実際に脳機能を担う神経細胞の数が減っていました。続いて、この原因を探るため、仔マウスから神経幹細胞を培養し、どのような細胞が生まれてくるかを解析したところ、オメガ6過多／オメガ3欠乏飼料を摂取した仔マウスの神経幹細胞は神経細胞を生み出す能力が低下しており、その分アストロサイトという神経細胞の補助をする細胞が多く作られました(図2)。これにより、オメガ6過多／オメガ3欠乏飼料が神経幹細胞の細胞産生能を神経細胞からアストロサイトへ偏らせることが分かりました。さらにどのような脂質分子がこの現象を引き起こしたかを明らかにするため、質

量分析という方法を用いて脂肪酸の代謝物を網羅的に調べたところ、エポキシ代謝物と呼ばれる一群に大きな変化が認められました。オメガ6過多/オメガ3欠乏飼料を摂取した仔マウスの脳において、オメガ6であるアラキドン酸由来のエポキシ代謝物は増加しており、オメガ3であるDHA由来のエポキシ代謝物は減少していました。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解析すると、アラキドン酸由来のエポキシ代謝物は神経幹細胞のアストロサイト産生能を高め、DHA由来のエポキシ代謝物は神経幹細胞の神経細胞産生能を高めることが分かりました。最後に、このような脳形成異常が将来の仔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、オメガ6過多/オメガ3欠乏飼料を与えていたマウスにも標準的な飼料を与え、仔が成体になった後に不安行動を解析しました。すると、胎生期にオメガ6過多/オメガ3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りました(図3)。生後の早い時期から成体に至るまで標準的な飼料を食べたにも関わらず、仔マウスがこのような異常行動を示したということは、母親の脂質摂取が仔の脳形成に大きな影響を及ぼすこと、そしてその際に仔マウスの将来の情動の一部が決定される可能性があることを意味しています。

以上から、オメガ6過多/オメガ3欠乏飼料摂取によって、胎仔脳におけるアラキドン酸とDHA由来のエポキシ代謝物のバランスが乱れ、神経幹細胞の細胞産生能がアストロサイトへ偏り、大脳新皮質の形成が妨げられ、過剰な不安をきたした可能性が考えられます(図4)。

### 【社会的意義・今後の研究】

本研究では、世界の多くの国々において見られるオメガ6過多/オメガ3欠乏という食事様式に着目し、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ました。日本においてはオメガ3を豊富に含む魚介類を頻繁に食べており、またオメガ6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、現在のところオメガ6過多/オメガ3欠乏状態は報告されていません。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叫ばれており、今後は日本においてもオメガ6過多/オメガ3欠乏が起こるものと懸念されます。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ます。

また、本研究ではマウスを用いた解析を行ないましたが、今後は本研究を基礎としてヒトにおける研究を進めることが必要です。特にオメガ6については、ヒトにおける摂取の大部分がリノール酸であり、リノール酸を過剰に摂取したとしてもアラキドン酸は増えにくいことが報告されています。そのため、ヒトの場合はオメガ6の過剰摂取よりもオメガ3の摂取不足こそが脳形成における重要な問題である可能性が考えられます。本研究がきっかけとなり、ヒトにおける脂質栄養研究がより活発に推進されることが期待されます。

### 【本研究へのご支援】

本成果は、独立行政法人日本学術振興会特別研究員奨励費、文部科学省科学研究費補助金、公益財団法人三島海雲記念財団学術研究奨励金、公益財団法人旭硝子財団研究助成のご支援に

よって得られました。

### 【用語解説】

- 注 1. 1990 年代に国連食糧農業機関（FAO）および国連世界保健機構（WHO）が発表したヒトにおける現実的に実現可能な推奨比は 5 : 1～10 : 1 となっている。なお、個々の脂肪酸の機能が明らかになってきたこともあり、近年では個々の脂肪酸の絶対量で推奨値を示すことが多い。
- 注 2. 不安障害：全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害などを含む精神疾患の総称。過剰な不安や恐怖をきたす疾患であり、日本における有病率は 5%程度と報告されている。
- 注 3. 大脳新皮質：ほ乳類の脳において最も発達した、情動や記憶に深く関わっている脳領域の一つ。
- 注 4. 神経幹細胞：神経細胞やアストロサイトなどを生み出す幹細胞。妊娠初期の胎仔脳は神経幹細胞から成るシート状の構造となっているが、神経幹細胞から神経細胞やアストロサイトが産み出されるにつれて、次第に複雑な構造を持つ脳が形成されていく。

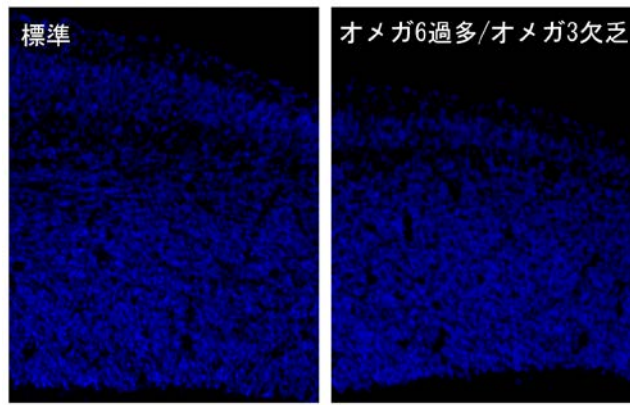


図1：オメガ6過多/オメガ3欠乏飼料により仔の脳新皮質の厚さが減少した。マウス胎仔脳における脳新皮質（青）の断面を示す。

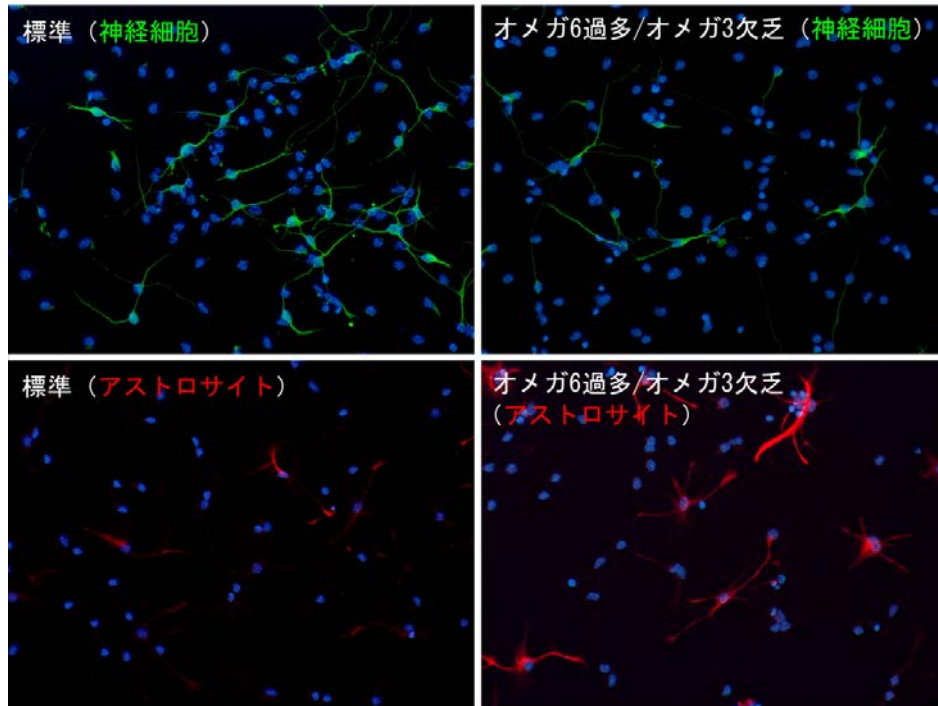


図2：オメガ6過多/オメガ3欠乏飼料により神経幹細胞の細胞産生能が神経細胞からアストロサイトへ偏った。個々の細胞の核を青で、神経細胞を緑で、アストロサイトを赤で示す。

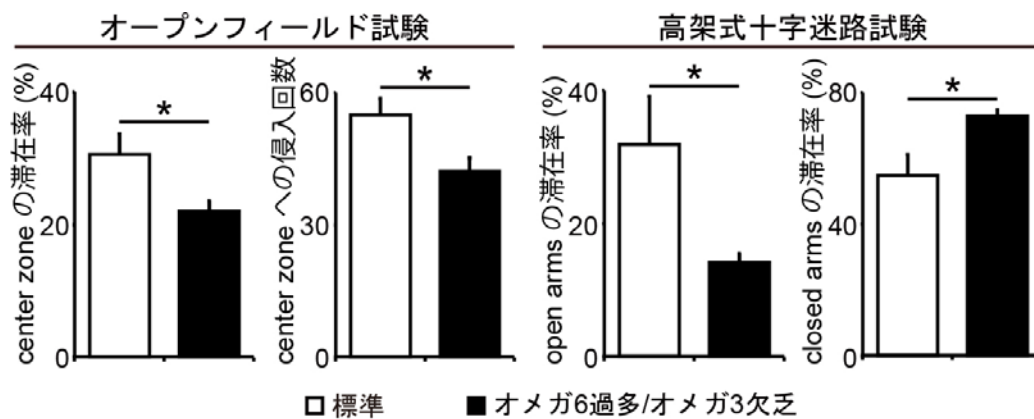


図3：胎生期にオメガ6過多/オメガ3欠乏飼料を投与されていた仔マウスは過剰な不安を示す。ここではオープンフィールド試験および高架式十字迷路試験というマウスの不安を評価する実験方法を用いた。

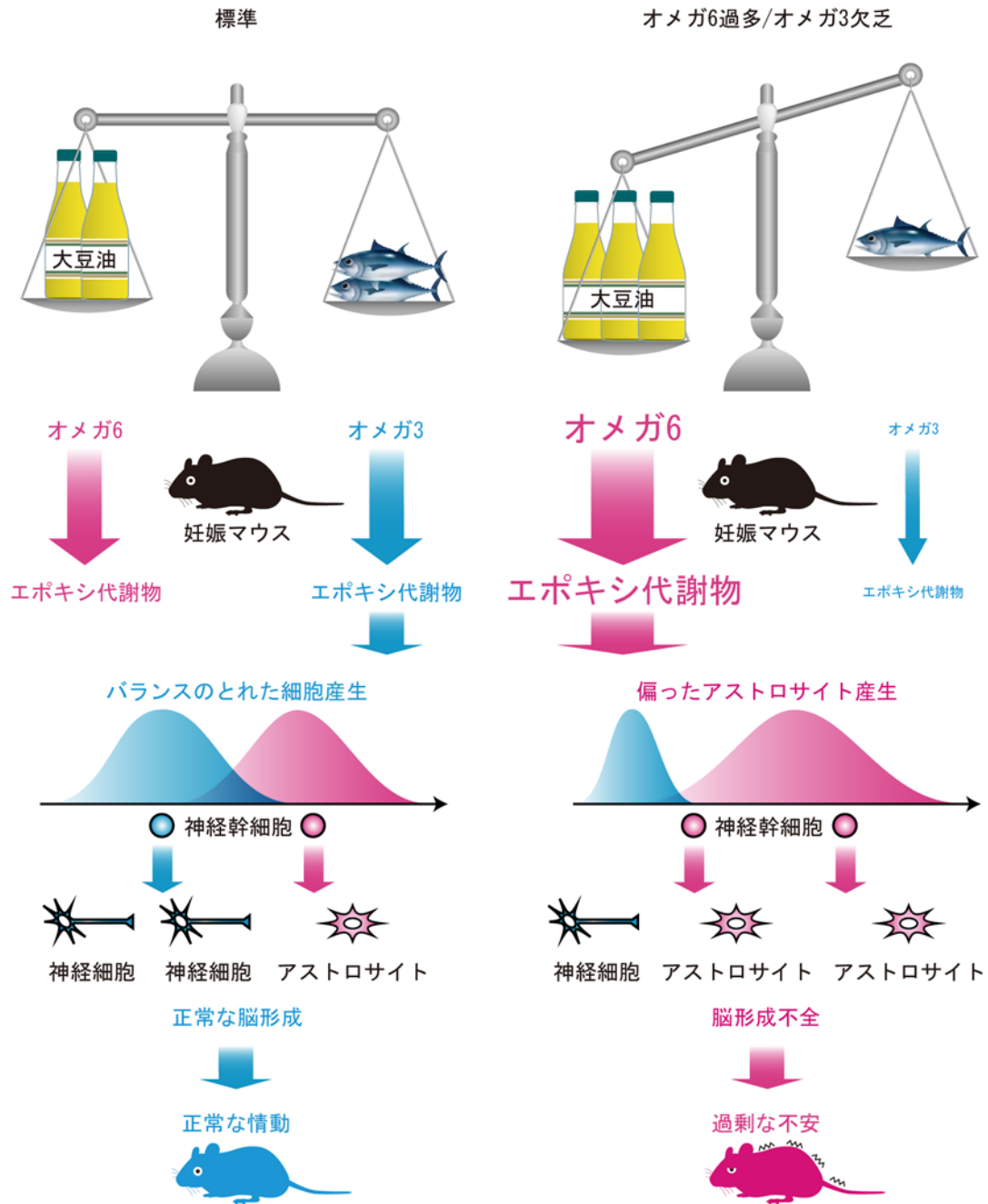


図4：本研究のまとめ。オメガ6過多/オメガ3欠乏飼料摂取によって、胎仔脳におけるオメガ6とオメガ3のエポキシ代謝物のバランスが乱れ、神経幹細胞のアストロサイト産生能が高まり、脳形成不全が起こった。その結果として過剰な不安が生じたと考えられる。

【発表論文名】

題目 : Maternal dietary imbalance between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids impairs neocortical development via epoxy metabolites (母親におけるオメガ 6 およびオメガ 3 多価不飽和脂肪酸摂取比の乱れはエポキシ代謝産物を介して大脳新皮質形成を阻害する)

著者名 : Nobuyuki Sakayori, Takako Kikkawa, Hisanori Tokuda, Emiko Kiryu, Kaichi Yoshizaki, Hiroshi Kawashima, Tetsuya Yamada, Hiroyuki Arai, Jing X Kang, Hideki Katagiri, Hiroshi Shibata, Sheila M Innis, Makoto Arita, Noriko Osumi

雑誌名 : Stem Cells

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

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 大隅 典子 (おおすみ のりこ)

電話番号 : 022-717-8201

Eメール : osumi@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

ファックス : 022-717-8187

Eメール : hinada@med.tohoku.ac.jp