京都工芸繊維大学

	はらうま　あきこ
氏　　名	**原馬　明子**
学位(専攻分野)	博　士（学術）
学位記番号	博乙第　１８１　号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	**n-3 系脂肪酸の情動行動への関与と脳組織への蓄積に関する研究**
審査委員	(主査)教授　原田繁春 教授　竹谷　茂 教授　中島敏博 准教授　亀井加恵子

論文内容の要旨

必須脂肪酸である n-3 系脂肪酸を多く含む食品は少なく、食生活の欧米化や魚食離れによって n-3 系脂肪酸の摂取は不足しがちである。しかし、n-3 系脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸（DHA、22:6n-3）は脳機能を中心に重要な役割を果たしているため、n-3 系脂肪酸の不足は脳の高次機能に影響を与えている可能性がある。本論文は、n-3 系脂肪酸と脳高次機能の関係を解明するため、n-3 系脂肪酸欠乏マウスの情動行動、およびマウス新生胎仔の脳内 DHA 蓄積を解析したものである。本論文は 4 章から構成されている。

第 1 章の序論で本研究の背景と目的を述べている。その中で、n-3 系脂肪酸の体内での代謝と生理的役割を詳細に紹介している。さらに、n-3 系脂肪酸の摂取量の変化や「心の病」と呼ばれる精神的な問題の増加といった社会的背景からみた本研究の位置づけを明らかにしている。

第 2 章は、n-3 系脂肪酸と情動行動の関係を明らかにすることを目的としている。n-3 系脂肪酸欠乏飼料または含有飼料で飼育・繁殖した母獣の異なる第 2 世代 ICR 系雄性マウスを用い、不慣れな環境下に置く摂食抑制試験を実施した。行動能力、視覚、嗅覚機能は、飼料中の n-3 系脂肪酸の有無に影響されない事を明らかにした。一方、n-3 系脂肪酸欠乏動物の不安レベルは高く、個別飼育といった軽微なストレス負荷により不安レベルがさらに増強されることを見出した。さらに、試験終了後、脳と血漿を採取して脂肪酸組成を測定し、n-3 系脂肪酸欠乏マウスではいずれの組織でも n-3 系脂肪酸の含有量が有意に低下し、逆に n-6 系脂肪酸の含有量が増加していることを確認している。これらによって、n-3 系脂肪酸を積極的に摂取する食生活の改善により，不安･うつ等の気分障害といった精神的な問題の解決の一助となる可能性を示唆している。

第 3 章では、n-3 系脂肪酸欠乏妊娠マウスを用いて、妊娠期間中の母獣の食餌性 n-3 系脂肪酸の新生胎仔脳への影響を解析し、n-3 系脂肪酸摂取時期によるマウス新生胎仔の脳内 DHA 蓄積の差異を明らかにした。n-3 系脂肪酸欠乏飼料を与えて飼育繁殖した第 2 世代 ICR 系雌性マウスを交配し、交配直後（ED 1）もしくは妊娠確定 13 日目（ED 13）から n-3 系脂肪酸含有飼料に切り換え、ED 13 から出生予定日（ED 19）までの胎仔の脳内 DHA 濃度の経時変化を測定した。その結果、n-3 系脂肪酸正常母獣の新生胎仔脳の DHA 濃度は ED 13 では低値を示したが、その後、上昇して出生予定日の ED 19 では脳の正常レベルまでに達した。一方、n-3 系脂肪酸欠乏母獣の胎仔脳内 DHA 含量はほとんど上昇せず、ED 19 でも 2%にも達していなかった。ED 13 で

母獣の飼料をn-3系脂肪酸欠乏飼料からn-3 系脂肪酸含有飼料に交換した群の胎仔脳内DHAは、ED 13から緩やかに上昇するもののED 19でもn-3系脂肪酸正常母獣の新生胎仔脳に比べて50%程度に留まっていた。また、n-3系脂肪酸欠乏飼料から含有飼料への切換えによる母獣の血清DHA濃度の変化も解析している。これらより、DHAを含むn-3系脂肪酸の妊娠期間中の摂取は、自身の組織中DHAの維持のみならず、胎仔への十分なDHAの供給のために極めて重要であり、脳機能の健全な胎仔の成長、発達のために妊娠のより早期からの摂取が望ましいことを明らかにした。

第4章では、本論文の総括的な結論を示している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、n-3系脂肪酸の摂取と脳高次機能の関係を解明するため、n-3系脂肪酸欠乏マウスの情動行動、および食餌性n-3系脂肪酸の新生胎仔脳への影響を解析したものである。不慣れな環境下に置く摂食抑制試験によって、n-3 系脂肪酸欠乏状態に起因するマウス脳内ドコサヘキサエン酸（DHA、22:6n-3）濃度の低下が情動行動の制御を低下させ，不安や興奮状態に陥りやすくすることを明らかにした。また、ストレスに対する閾値を低下させ，個別飼育といった軽微なストレス負荷により不安行動が増強されることを見出した。n-3 系脂肪酸の摂取が不足しがちな現代において多発しているキレ・不安･うつ等の気分障害に通じる結果であり、n-3系脂肪酸を積極的に摂取する食生活の改善により，これらの精神的な問題の解決の一助となる可能性を示唆している。この内容は十分な新規性と独創性を有し、学術的価値は高いと認められる。

さらに、周産期における DHA の摂取が，母体中の DHA の維持のみならず，胎仔への十分なDHAの供給のために極めて重要であり、脳機能の健全な胎仔の成長、発達のために妊娠早期からの摂取が望ましいことを明らかにした。しかし，現状では、メチル水銀などの重金属の摂取過剰による健康障害のリスクを重要視するあまりに，妊婦への n-3 系脂肪酸を豊富に含む魚類の摂取制限指導が行なわれ，n-3 系脂肪酸不足のリスクが軽視されている．本研究は、現代の慢性的なn-3 系脂肪酸摂取不足に対する警鐘を鳴らすものであり、学術的にも社会的にも高く評価されるものと認められた。以上より、本論文は学位論文として十分な内容を備えていると判断できる。

なお、本論文の研究内容は以下の 2 編の学術論文としてまとめられ、すでに掲載、または掲載決定されている。そのいずれも申請者が筆頭著者である。また、参考論文として、3 編の学術論文が公表されており、内2編が筆頭著者である。

Ⅰ．本学位論文の基礎となった学術論文

1. Harauma, A., Moriguchi, T. (2010) Increased anxiety after dietary n-3 fatty acid deficiency chronic mild stress. *Lipids*, in press
2. Harauma, A., Salem, N. Jr., Moriguchi, T. (2010) Repletion of n-3 fatty acid deficient dams with α-linolenic acid: Effect of fetal brain and liver fatty acid composition. *Lipids*, 45, 659-668.

Ⅱ．その他の学術論文

1. Harauma A., Murayama T., Ikeyama K., Sano H., Arai H., Takano R., Kita T., Hara S., Kamei K., Yokode M.. (2007) Mulberry leaf powder prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 358(3), 751-756.

2. Shibata Y., Kume N., Arai H., Hayashida K., Inui-Hayashida A., Minami M., Mukai E., Toyohara M., Harauma A., Murayama T., Kita T., Hara S., Kamei K., Yokode M. (2007) Mulberry leaf aqueous fractions inhibit TNF-alpha-induced nuclear factor kappaB (NF-kappaB) activation and lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*, 193(1), 20-27.
3. Harauma A., Moriguchi T. (2006) Aged garlic extract improves blood pressure in spontaneously hypertensive rats more safely than raw garlic. *J Nutr.*, 136(3 Suppl):769S-773S.