

不安行動とn-3系脂肪酸

麻布大学 生命・環境科学部 食品生命科学科 守口 徹

はじめに

現代の食生活の欧米化は、飽食時代も反映して、脂質の摂取量を増大させ、肥満や高血圧、糖尿病などの生活習慣病を誘発させていると考えられている¹⁾。しかし、摂取量が増加したとされている脂質では、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸や多価不飽和脂肪酸のうち植物油に多く含まれるn-6系脂肪酸が過剰に摂取されているものの、ドコサヘキサエン酸 (DHA) に代表されるn-3系脂肪酸の摂取量はむしろ減少、摂取不足気味となっている²⁾。これまでのn-3系脂肪酸の脳機能の研究では、記憶・学習能力や視覚機能に関するものが多く、げっ歯類からアカゲザルに至る様々な実験動物を用いてDHA欠乏による脳機能障害が報告され、n-3系脂肪酸欠乏状態を回避して最適な脳内DHA濃度を保つことが健全な脳機能の維持に重要であることを提示している。我々もマウスやラットを用いて、n-3系脂肪酸欠乏状態が、モーリス水迷路試験やバーンズ迷路試験による空間認知機能と匂いの条件付け学習試験による学習能の低下^{3~5)}を示すこと、また、この空間認知機能の低下が、n-3系脂肪酸欠乏の世代を重ねるにしたがって昂進することを確認している³⁾。さらに、n-3系脂肪酸欠乏に基づいた脳機能の低下はn-3系脂肪酸摂取により、可逆的に回復するものの、n-3系脂肪酸摂取の開始時期によっては完全に回復できない可能性を示す結果も得ている⁶⁾。近年、ヒトのうつ病や産後うつ症の発生率と魚介類摂取量が逆相関を示す疫学調査やn-3系脂肪酸の摂取により攻撃性を抑える介入試験報告^{7~11)}などから、n-3系脂肪酸研究の対象は、脳の記憶・学習機能に加えて、不安・うつに代表される気分

障害を含む脳高次機能にも注目が集まっている。脳機能における情動行動は、その機構を解明する上で各種モノアミンの役割とその受容体に関する検討が、重要であることは言うま

でもない。しかし、情動行動の障害は、日常生活において気分障害などの疾患と診断されなくても、内因もしくは外因刺激によって障害を起こしやすい状態になっていることも考えられる。我々は、食生活におけるn-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の摂取バランスの乱れが、中枢神経系の機能を低下させ、若者のキレ易さや母親の育児放棄、中高年の自殺・うつなど、“心の病”の一因となると考えている。本稿では、n-3系脂肪酸欠乏マウスを用いたいくつかの不安行動試験の評価結果から、情動行動とn-3系脂肪酸の関連性について考えてみたい。

n-3系脂肪酸欠乏動物の有用性

実験動物用の飼料には、適切な量のDHAを含むn-3系脂肪酸が含まれているため、通常の飼育環境では、生体内のn-3系脂肪酸摂取量は十分に満たされており、n-3系脂肪酸の作用を検出するのは容易ではない。脳機能におけるn-3系脂肪酸の役割を詳細に検討する場合、n-3系脂肪酸欠乏動物を用いることにより、通常の動物を用いた評価よりも多くの情報を得ることができる。これらの動物の飼育には、AIN93G¹²⁾を基礎飼料として、表1に示すようにn-3系脂肪酸を調整したn-3系脂肪酸欠乏飼料とn-3系脂肪酸含有飼料を用いる必

表1 n-3系脂肪酸欠乏飼料の脂肪酸組成

脂肪酸	総脂肪酸に対する割合 (%)	
	n-3 系脂肪酸欠乏飼料	n-3 系脂肪酸含有飼料
総飽和脂肪酸	79.0 - 80.9	75.7 - 77.2
総一価不飽和脂肪酸	4.0 - 4.4	4.3 - 4.7
リノール酸 (18:2n-6)	14.7 - 15.1	15.0 - 15.3
α-リノレン酸 (18:3n-3)	0.04 - 0.09	2.8 - 3.1
アラキドン酸 (20:4n-6)	nd	nd
ドコサヘキサエン酸 (22:6n-3)	nd	nd

AIN-93 を基礎飼料とし、飼料中の脂質量は、7~10%とした。
(nd: 検出限界以下)

要がある。また、このような特殊飼料によってn-3系脂肪酸欠乏動物作製する場合でも、新生動物は母獣乳を介してすでにある程度のDHAを摂取・蓄積していることから、目的とするn-3系脂肪酸欠乏動物の作製は、交配・繁殖により、少なくとも第2世代以降を用いることになる。

情動行動を指標としたn-3系脂肪酸の評価

我々は、前述した特殊飼料で飼育・繁殖した第2世代以降のn-3系脂肪酸欠乏マウスと正常マウスを用いて、情動行動とn-3系脂肪酸の関連性について検討している。“うつ・不安”のような情動行動の評価には、抗うつ薬や抗不安薬のスクリーニングに汎用されている高架式十字迷路試験や新奇環境摂食抑制試験がある。これらの試験は、激しい痛みや苦痛などの大きな負荷がかからないため、記憶・学習能が低下しているn-3系脂肪酸欠乏動物の認知要因に大きな影響を与えずに、より自然に近い状態で観察できる利点がある。我々の実験では、通常の測定に加え、短期的もしくは、緩やかで長期的なストレスを負荷した場合での比較も行った。

(1) 高架式十字迷路試験

この試験には、図1に示すように、長さ