

統合失調症脆弱性形成における不飽和脂肪酸欠乏によるエピジェネティック修飾の関与

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 前川, 素子, 木村, 哲也, 浜崎, 景, 渡辺, 明子, 岩山, 佳美, 大西, 哲生, 豊島, 学, 岩本, 和也, 加藤, 忠史, 高島, 明彦, 吉川, 武男 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2957

統合失調症脆弱性形成における 不飽和脂肪酸欠乏によるエピジェネティック修飾の関与

前川素子¹、木村哲也²、浜崎景³、渡辺明子¹、岩山佳美¹、大西哲生¹、豊島学¹、
岩本和也⁴、加藤忠史¹、高島明彦²、吉川武男¹

1. 国立研究開発法人理化学研究所、2. 国立長寿研究センター、3. 富山大学医学部、
4. 東京大学大学院

【背景・目的】

脳の発達期における様々な侵襲が統合失調症の発症脆弱性形成の基盤になる可能性が考えられてきた(「神経発達障害仮説」)。その一つとして不適切な栄養摂取が想定されているが、1) 脳の構成成分の多くが脂質、2) 脳発達期の適切な脂肪酸(特に多価不飽和脂肪酸)摂取が神経発生に必須、3) 患者の赤血球膜や死後脳での脂肪酸減少が多数報告、4) *FABP7*(脳型脂肪酸結合タンパク質)遺伝子が統合失調症に関連、5) *FABP7*に加え脳に発現する *FABP3*, *FABP5*にも患者群に変異が見いだされている、6) 多価不飽和脂肪酸は *FABP* のリガンドの一つ、等の理由から、統合失調症の脆弱性形成に多価不飽和脂肪酸欠乏が関与する可能性を考えた。本研究では、脳発達期の多価不飽和脂肪酸欠乏とエピジェネティック変化が精神疾患発症脆弱性に繋がる機構を検討する。

【対象・方法】

C57BL/6 マウスに対して発達期(胎生期から離乳まで)のみアラキドン酸/ドコサヘキサエン酸(AA/DHA)欠乏餌(AIN76 飼料をベースに脂質中の AA と DHA を 0%に調整)を摂取させ、その後は通常餌で飼育した。対照群として、AA/DHA 含有餌(AIN76 飼料をベースに脂質中に AA と DHA をそれぞれ 4%含む)でマウスを飼育した。食餌の効果は、プレパルス抑制試験や他の精神疾患関連行動試験、マンガン強調 MRI、遺伝子発現解析、発現量が変化した遺伝子のメチル化解析等により評価した。

【結果】

AA/DHA 欠乏餌投与群のマウスでは、AA/DHA 含有餌投与群と比較して、1) 統合失調症前駆状態に相当する行動変化、2) マンガン強調 MRI 測定による脳内神経活性の変化、3) 成長後の大脳皮質前頭前野におけるミエリン関連遺伝子群の発現低下(統合失調症の死後脳研究で観察される結果とほぼ一致)、4) 3) の遺伝子群の制御遺伝子のプロモーター領域のメチル化変化、等が起こることを見いだした。

【結論】

本研究の結果は、1) 脳発達期の不飽和脂肪酸欠乏が将来の精神疾患発症脆弱性につながる可能性、2) 広い意味で統合失調症の発症メカニズムに胎児プログラミングが関与する可能性、を示唆しており、不明な点が多い統合失調症の発症機序解明の一つの手がかりが得られるもの期待している。また、この結果から妊婦(あるいは授乳中の母親)の適切な栄養指導が精神疾患の発症予防につながる可能性が考えられた。