

引用文献解説表

標題 : Dietary n-3 PUFA Deficiency Increases Vulnerability to Scopolamine-Induced Cognitive Impairment in Male C57BL/6 Mice

著者 : Dan-Dan Wang, Fang Wu, Lin Ding, Hao-Hao Shi, Chang-Hu Xue, Yu-Ming Wang, Tian-Tian Zhang

掲載誌 : *The Journal of Nutrition*, August 2021

目的 : ω 3 系多価不飽和脂肪酸の欠乏がスコポラミン誘発性認知障害に及ぼす影響とそのメカニズムを調べる。

要旨 : 現在、認知障害に対する有効な治療法は開発されておらず、その予防が重要視されている。治療法が未開発である背景には、認知障害の病態形成メカニズムの複雑さがある。しかしその中でも、アセチルコリンを介して行う神経伝達の障害（コリン作動性障害）が、病態形成において重要であると考えられている。スコポラミンは、非選択的なコリン受容体への拮抗阻害により、コリン作動性障害を引き起こすため、動物試験において認知障害モデルの作成に広く使用されている。一方、 ω 3 系多価不飽和脂肪酸（ ω 3 PUFA）である DHA (22:6n-3) は、正常な脳の発達と機能に不可欠である。特に、乳児期から幼児期の比較的早いライフステージでの脳内 DHA の減少は、成人期での脳の機能に深刻な影響をもたらすことが明らかになっている。本研究では、 ω 3 PUFA の欠乏がマウスのスコポラミン誘発性認知障害に及ぼす影響とそのメカニズムを調査し、本疾患の予防と管理に有効な指針を与えることを目指した。

雄と雌の C57BL/6 マウスを交配して、2 世代連続で ω 3 PUFA が十分に含まれる標準食（ α -リノレン酸（ALA）を 2.88% 含む）、または不足している ω 3 PUFA 欠乏食（ALA を 0.09% 含む）を与えた。対応する第 2 世代の雄の子は、離乳後、母親と同じ飼料で飼育し、7 週齢の時点でそれぞれ 2 つのグループに分け、解剖の 7 日前から生理食塩水（標準食（標準食群）または ω 3 PUFA 欠乏食（欠乏食群）を与えたもの）またはスコポラミン（5 mg/kg 体重；標準食（標準食+Sco 群）または ω 3 PUFA 欠乏食（欠乏食 + Sco 群）を与えたもの）を 1 日 1 回、腹腔内に注射して投与した。行動学的パフォーマンスは Morris 水迷路試験を用いて解析した。また、脳内の脂肪酸組成、コリン作動性障害（左海馬のアセチルコリンとアセチルコリンエステラーゼを測定し評価した）、酸化ストレス、アポトーシスおよび炎症の指標を測定した。

脳内の脂肪酸分析の結果、標準食群に比べて、欠乏食群は脳内の DHA 濃度が低く、 ω 6 PUFA 濃度が高かった。さらに Morris 水迷路試験の結果、標準食群に比べて、欠乏食群と標準食+Sco 群の空間学習能力と記憶力が低下し、欠乏食 + Sco 群で最も低値を示した。また、コリン作動性障害が欠乏食群において認められ、さらにそれが欠乏食 + Sco 群で悪化していることを確認した。これらの結果は、 ω 3 PUFA の欠乏が、神経細胞膜グリセロリン脂質の脂肪酸組成を変化させ、スコポラミンによるコリン作動性障害を増悪する可能性を示している。さらに酸化ストレス、アポトーシスおよび神経炎症などの指標においても、欠乏食と標準食+Sco 群に比べて、欠乏食 + Sco 群において悪化が確認された。上記に関しては、今後より詳細なメカニズムの検討が必要である。

本研究結果は、 ω 3 PUFA の不足が脳の脂肪酸組成を変化させ、コリン作動性障害による認知障害の発症および病態進行のリスクを高める可能性を示唆している。