

3.9 N-3系不飽和脂肪酸による脳機能改善効果の作用機構

3.9.1 はじめに

この節では、ドコサヘキサエン酸 (DHA、C22:6n-3) などの n-3 系不飽和脂肪酸が脳神経系の働きに様々な影響を及ぼし、脳機能を改善するとされる機構について、不飽和脂肪酸特にアラキドン酸 (AA、C20:4n-6) など n-6 系不飽和脂肪酸による影響との対比で、いくつかのレベルの知識をまとめることにする。脳機能の改善ということは、この場合、アルツハイマー病などの脳の病態に対する n-3 系脂肪酸の治療効果や、うつ病や分裂病など精神的な病気、情動行動に対する改善効果、また学習と記憶への影響、等についての内容を考えている。

これまでの研究で、リノール酸などの n-6 系脂肪酸も、リノレン酸などの n-3 系脂肪酸も栄養学的に必須脂肪酸であることは広く認められている。歴史的には、ある種の皮膚疾患や身体成長の遅れ、不妊といった病態が n-6 系脂肪酸の投与だけで直すことができたことがあり、まずリノール酸やアラキドン酸など n-6 系脂肪酸の栄養学的な必須性が認識された。その後、アラキドン酸が血小板の活性化や免疫細胞の活性化などの数々の生理現象にエイコサノイドの前駆脂肪酸としての働きをしていることが明らかになった。一方、リノレン酸やエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) などの n-3 系不飽和脂肪酸は、その理解は n-6 系と比べて若干遅れたのではあるが、これまでの研究でその独自の明確な役割が明らかにされている。EPA は、「n-3 系エイコサノイド」と呼ばれる生理活性物質の前駆体として働いており、アラキドン酸由来のエイコサノイドよりもかなり低い生理活性を持つものとして認識されている。

n-3 系不飽和脂肪酸は、その物理化学的性質上、他の脂肪酸、特に n-6 系不飽和脂肪酸やモノエン脂肪酸との競合で様々な生理的效果をもたらすことが可能である。それが、n-6 系脂肪酸の合成 (鎖長伸長、不飽和) に対して競合的な阻害効果として働いた場合は、相対的に n-6 系脂肪酸の量が減りエイコサノイドなどの生理活性脂質量に影響を及ぼすことで、各組織細胞の生理活性に影響する。また n-3 系脂肪酸が欠乏して相対的に n-6 系脂肪酸が増えると、通常では少ないドコサペンタエン酸 (DPA、C22:5n-6) が補償的に増大することも、n-3 系と n-6 系脂肪酸合成系同士の競合的調節の結果である。

また、DHA など炭素数 22 個の高度不飽和脂肪酸の合成では、いわゆる “Sprecher パスウェイ” が存在し¹⁾、小胞体での脂肪酸鎖長伸長・6 不飽和化だけでなくペルオキシゾームでの酸化が必須であることが指摘され、その複雑な経路の存在が認められている。一方、Infante らが²⁾、ミトコンドリアでは 4 不飽和化反応が存在し細胞での DHA の合成に寄与していることを示しているが、このことは C22 の高度不飽和脂肪酸合成の調節には小胞体、ペルオキシゾームとミトコンドリアという異なる小器官での代謝のバランスも関与していることになる。

このように、脂肪酸組成比やその量の調節には、供給される脂肪酸のバランスだけでは

なく、取り込まれた後での細胞内の様々な合成酵素系、受容体、輸送系、分解系の性質に加えて細胞内小器官同士の相互作用の性質も関わっている。その上で、それら脂肪酸組成の動的恒常性が得られ、特徴的な組織の細胞膜ではアラキドン酸や DHA などの脂肪酸組成が比較的一定に保たれるように調節される。しかし、長期間、供給側の脂肪酸バランスが大きく変わると組織細胞内の脂肪酸組成の動的恒常性が破綻する。そうすると新たな補償的な代謝系が顕在化してきて、別の動的安定性を持ったシステムに落ち着いていこうとする。n-3 系の脂肪酸の量や組成の変化は、生体をシステムと捉えた場合、様々なレベルで互いに影響しあい、連携しながら多様な変化をもたらすだろうことは、容易に想像できる。その意味で、脂肪酸の脳神経系への作用機構を考える場合でもいくつかのレベルでの変化を、まずまとめて眺めることが必要になる。

3.9.2 酵素・膜蛋白質レベル

このレベルでは、脂肪酸と、細胞の中のいくつかの酵素（可溶性酵素も含め）や受容体などの膜蛋白質との相互作用の研究から得られた要素的情報を紹介するものである。主として、脳神経系の様々な酵素や受容体、チャンネル蛋白質への n-3 系脂肪酸の影響についての報告の中からいくつかを紹介しよう。

Na-K-ATPase は膜酵素であるが、神経系では刺激信号の伝達や細胞代謝維持に重要な役割をしているものの一つである。この酵素に関しては、n-3 系脂肪酸の欠乏で、40%も活性が低下するという報告³⁾やアイソザイムの Na イオンやウワバインに対する感受性が低下するという報告⁴⁾、ATP の最適濃度以下ではやはり活性が低下しているという報告⁵⁾がなされている。また、5'-ヌクレオチダーゼは、シナプスの形成時に強く出る酵素であるが、この酵素活性も 20%低下するという報告や小さいが有意に低下しているという報告がある³⁾。一方、他の膜酵素、cyclic nucleotide phosphodiesterase, acetylcholine esterase など はあまり変化がないとされている⁵⁾。これらは、膜酵素全体が、膜の脂肪酸組成の変化に対して一様に応答しているのではないことを示している。

脂肪酸鎖長伸長酵素のなかの律速酵素である縮合酵素活性に関して、n-3 系欠乏群の脳ミクロソームでは n-6 系の C20 伸長反応が、n-3 系の豊富な群よりも有意に増大していた⁶⁾。これは、n-3 欠乏群で C22:5n-6 (DPA) が増大していることをよく説明していた。n-6 系の C18 伸長反応は逆に n-3 欠乏群で減少する傾向にあったが有意ではなかった。C18 と C20 では異なる伸長酵素系が働いていることが提唱されているが、これらの事実ともよくあっていた。

一方、脂肪酸は Na や Ca チャンネルにも作用し、脳の細胞では抗痙攣作用が、DHA やアラキドン酸のような高度不飽和脂肪酸にあることも報告されている⁷⁾。この場合は、n-3 系脂肪酸に特にその作用があるわけではなく、n-6 系脂肪酸にも効果があることから、一般的な高度不飽和脂肪酸の作用と理解できる。また K チャンネルにも DHA やアラキドン酸が作用するという報告があるが、相反する結果も出されている。DHA の K チャンネル阻害

効果が、神経細胞や人工的なチャンネル蛋白発現系で報告されている^{8, 9)}。一方、アラキドン酸には神経細胞の K チャンネルの活性化効果があるが、DHA やリノレン酸にも同様な効果があり cis-型高度不飽和脂肪酸の性質だろうとも報告されている^{10, 11)}。これは、K チャンネルでも数種類あって脂肪酸の作用の仕方が異なることを示しているのかもしれない。

ミトコンドリアでは、シトクロム酸化酵素や ATP 合成酵素にはカルジオリピンというリノール酸を多く含むリン脂質が結合しており、活性維持に重要な役割をしている。n-3 系脂肪酸を多く摂取させ n-6 系が少ないラットでは、このカルジオリピンが減少し、シトクロム酸化酵素活性の減少により酸素吸収が低下するが、ATP 合成酵素は活性化するという報告がある¹²⁾。

受容体については、これまで n-6 系脂肪酸由来のプロスタグランディンなどエイコサノイド受容体の研究が進んでいる。それらに対する n-3 系脂肪酸の効果は、「はじめに」で述べたように EPA から生成される「弱い作用のエイコサノイド」が拮抗したり、アラキドン酸の遊離が抑制されるなどのやり方で、n-6 系エイコサノイドとその受容体との相互作用が弱まるような形で働く、という解釈ができる。DHA などの n-3 系脂肪酸が直接エイコサノイド受容体自体に作用を及ぼすという報告はまだない。

しかし、最近 DHA が脳のレチノイド X 受容体の内在性リガンドであるという証明がなされ¹³⁾、また、PPAR (受容体)のリガンドでもあるという報告がなされた¹⁴⁾。このことによって n-3 系脂肪酸の中でも DHA の特殊な役割が浮かび上がってくる。まだ詳しい研究は少ないが、これらの受容体に DHA が直接作用していると考えれば、この脂肪酸は様々な遺伝子の発現を調節する可能性と次の小節でのべるアポトーシスなどの細胞生理現象と直接にリンクしている事を示唆している。

このように、n-3 系脂肪酸の中でも DHA ではある種の受容体のリガンドとして直接作用し細胞機能を調節し得ることが明らかになりつつあるが、その全容はまだ不明である。n-3 系脂肪酸の欠乏では、細胞膜の流動性などの平均的な物理化学的性質は EPA などの合成が補償的に進みあまり大きな変化はおきないが、ある種の酵素や受容体、チャンネル蛋白の性質に比較的特異的に変化が起こっている場合がある。それは DHA や EPA など n-3 系脂肪酸に特別な結合力をもつ機能性蛋白質が存在するからであろう。

n-3 系脂肪酸摂取による痴呆症や精神的疾患の改善や、n-3 系脂肪酸欠乏による学習記憶機能の低下のメカニズムを考えると、Na-K-ATPase などの酵素やレチノイド X 受容体や K チャンネル蛋白などのシステムの「構成要素」に対する効果がどのように統合されてシステム全体としての変化として発現するのか、という展開が重要である。このためには、次の、もう少し上のレベルとの関係も見なければならない。

3.9.3 神経細胞・シナプスレベル

ここでは、先の要素分子レベルの作用と次の細胞ネットワークレベルの間にある、いわば中間的な、細胞生理学的レベルの研究を中心に紹介してみたい。特に、シナプスの長期増強や長期抑圧の研究、細胞内情報伝達系、アポトーシス（プログラムされた細胞死）や細胞構造的な変化の研究の成果から、脂肪酸による脳機能改善効果のメカニズムについて考えてみる。

神経細胞の活動を評価する上でシナプスの長期増強（LTP）や長期抑圧（LTD）が良く利用される。Itokazu らは¹⁵、DHA は海馬 CA1 領域の *in vivo* LTP を抑制したが、dentate gyrus 領域では抑制しなかったことを報告し、海馬の中でも部位によって作用が違うことを示した。また、McGahon らは¹⁶、老化によって海馬の LTP や伝達物質遊離が低下するが、この低下は n-3 系脂肪酸の摂取後の脳では改善されることを報告した。一方、Young らは¹⁷、低周波刺激による海馬スライスの長期抑制現象が DHA によってブロックされること（即ち長期抑圧が起こらなくなること）を報告し、さらに、Mirnikjoo らは¹⁸ DHA や EPA によって海馬 CA1 領域の LTP が大きく抑制されることとアラキドン酸ではあまり変化がないことを報告した。この後者の論文では、LTP の抑制は種々の蛋白質リン酸化酵素（PKC、PKA、MAPK、CaMKII）の活性を EPA や DHA がアラキドン酸よりも強く阻害することでもたらされたと考えられていた。またここでは、EPA のほうが DHA より効果的に蛋白質リン酸化酵素を阻害していた。

これらの報告では、n-3 系脂肪酸は海馬シナプスの長期増強を抑制していることを示しているのであるが、ではこれは一体、学習や記憶の維持改善が n-3 系脂肪酸で効果的に行われるということとどう関係するのだろうか？海馬 CA1 のシナプスでの LTP は、ラットなどでの空間認知や学習行動と関係していることに関しては多くの報告があるが、一方では LTP と学習行動は直接には結びついていないという研究もある¹⁹。これは、シナプスレベルの研究と行動学的レベルの研究ではその繋がりをまだ全面的には解明できていないことを示しているのであろう。一つの学習行動実験を取り上げてみても、そのとき海馬での神経回路網の活動の詳細についてまだ明らかになっていないとは言えないので、上記結果の解釈はまだ様々あり得る。

また、上記 Mirnikjoo らの論文¹⁸では、n-3 系脂肪酸は細胞内情報伝達に重要な役割をしている種々のリン酸化酵素を阻害したことが示されているが、特に PKC の活性に対する n-3 系脂肪酸の影響では相矛盾する結果が報告されてきている。この Mirnikjoo らの報告では¹⁸、PKC の catalytic domain を使って（即ちアッセイ系に他のリン脂質（PS）やジアシルグリセロール（DAG）など活性化因子を入れずに）、影響を評価して n-3 系脂肪酸による阻害を証明した。他の以前の報告では、n-3 系でも n-6 系でも cis 型不飽和脂肪酸が PKC 活性を増大させることが報告されているが²⁰、一方では PS と DAG によって活性化された PKC は n-3 系および n-6 系脂肪酸によって阻害されることも報告されている²¹。このように、リン酸化酵素という膜酵素への DHA や EPA などがどのように影響するのかの評価は、まだ一定していない。活性のアッセイ法によって影響の仕方の評価が変わってくる

ようである。

細胞のアポトーシスと n-3 系脂肪酸の効果については、DHA や EPA による癌の抑制という臨床的な成果を説明するために多くの研究がなされているが、それは癌細胞などで DHA によってアポトーシスが誘導される、というものであった。それに対して、Kim らは²²⁾ 神経系の細胞 (Neuro2A) の培養で、培地中の血清の枯渇化によって引き起こされる細胞死 (アポトーシス) の誘導が、DHA によって抑制されることを報告し、これは DHA が多くなると PS リン脂質が増大し、これによって抗アポトーシス作用を持つ Raf-1 (Caspase-3 の働きを抑える) が膜に移動しやすくなることで、アポトーシスを抑制すると考えた。他の細胞では、DHA は逆にアポトーシスを引き起こすことが知られており、Diep らは²³⁾ DHA が Caspase-3 を活性化するために血管平滑筋細胞でのアポトーシスが增大すると報告しているし、いくつかの癌細胞でも EPA や DHA が様々な経路でアポトーシスを増大させている。

このように、細胞の種類によって n-3 系脂肪酸のアポトーシスに対する効果は異なっており、癌細胞や動脈平滑筋ではアポトーシスを増大させるが (その結果癌細胞を減少させ動脈硬化を抑制)、一方神経細胞ではその細胞死を抑える、という病気の改善という面では実に都合の良い効果を発揮しているようである。従って、アポトーシスに対する n-3 系脂肪酸の影響では、どの臓器細胞でも当てはまるようなメカニズムを考えるのではなく、細胞ごとのその特殊性を考慮したメカニズムを考えなければならないだろう。

なお、DHA が摂取されたあと、脳組織ではラジカル消去作用と脂質過酸化を減少させる効果を持つことを示す研究が報告されている²⁴⁾。アルツハイマー病の発症で アミロイドの蓄積の促進に脂質過酸化反応も関与しているらしいので^{25, 26)}、この DHA のラジカル消去作用が神経細胞保護作用をもつ可能性がある。しかし、他の臓器では異なる作用もあるので、ここでは機構的なところは詳しくは触れないことにしたい。また、アミロイドの蓄積の機構が将来、さらに明らかになれば、どのステップに n-3 系脂肪酸が有効に働くのかを研究することができるだろうし、あるいはアポトーシスや脂質過酸化だけではなく、

アミロイド前駆蛋白質の分解のプロセスなど、他の過程への影響も重要になるかもしれない。

3.9.4 神経ネットワークレベル

このレベルは、臨床的な脳の機能障害を考える上で、もっとも研究がなされている領域であり、脳機能の改善に関して直接説明に結びつきやすいところである。ここでは、様々な精神的機能に重要な働きをしていると考えられているドーパミンやセロトニン神経や、神経伝達物質の量的な変化、神経細胞のネットワーク構築に重要な神経細胞接着分子 (NCAM など) や細胞表面の糖タンパク糖鎖などの研究を紹介し、脳機能の改善への n-3 系脂肪酸の効果の機構について考えてみたい。

先の分子レベルでの話のときに、DHA が脳のレチノイド X 受容体 (RXR) のリガンドと

して働いているという研究を紹介したが、この RXR が一体脳でどんなことをしているか、についての研究はあまり多くはない。しかし、Samad らの²⁷⁾、レチノイドによるドーパミン神経の調節に関する論文は興味あるものである。即ち、ドーパミン D2 受容体の発現が RXR などで制御されるというもので、これまで RXR や他のレチノイド受容体ファミリーは、脳下垂体などでのホルモンの生産の制御や細胞の発生分化に関わるというような論文はあったが、彼らの、ドーパミン神経の機能にも影響するという事は DHA の脳機能への作用を考えると大変示唆的である。直接神経伝達物質受容体に脂肪酸が作用しなくても、DHA が核受容体である RXR 受容体に結合しその機能を現し、その結果他の重要な受容体の発現が制御されるというもっともらしい仮説に根拠を与えるものである。

脳のドーパミン神経やセロトニン神経は、うつ病や分裂病などの重要な精神的疾患の発症や情動など様々な精神神経的機能において重要な役割を担っていることが既に明らかにされている。これに関連して、それらの様々な病態では神経伝達物質であるドーパミン、セロトニン、アセチルコリン、グルタミン酸などの神経終末での量の変化が報告されている。これらの伝達物質は、いうまでもなく脳での学習や記憶においても中心的な役割を担っているので、その濃度が低下していることがあればそれはその神経の機能低下等の変化を示していることが考えられる。特に、Zimmer らは²⁸⁾ ドーパミンを含んだシナプス小胞をイムノゴールド法でラベルして電子顕微鏡で可視化したうえでその密度(数)を計測し、n-3 系脂肪酸欠乏ラットの群の前頭葉皮質神経で有意に減少していることを報告した。(図1)この理由として彼らは、小胞にあるモノアミン輸送蛋白の機能の低下を予想していたが、証明はまだなされていない。もし、3.9.2 節で紹介した論文の結果から予想されるように、ドーパミン D2 受容体の発現が n-3 系脂肪酸の欠乏で抑制された場合、ドーパミンを含む小胞の減少とも何らかの関連があるだろう。Chalon ら²⁹⁾は、n-3 系脂肪酸が豊富な群では大脳皮質のドーパミン量が 40%増えていることを報告しており、また同時に、ドーパミン D2 受容体の結合能が増大していることも報告している。ただし、この変化は脳の部位によって異なり、線条体では D2 受容体へのドーパミンの結合が 7%減少すること、そしてこれは n-3 系脂肪酸豊富な群での多動行動の抑制に関連しているだろう、と推定している。

上記 Zimmer らの報告に関連して、Yoshida らは³⁰⁾それ以前にラット脳海馬の CA1 領域の神経で、n-3 系脂肪酸欠乏によって学習後にシナプス小胞の密度(数)が有意に減少することを報告している。学習前の n-3 系欠乏群と豊富群との間では、シナプス小胞の密度の差は見られなかった。ここでは、グルタミン酸を含むシナプス小胞が神経活動のあと、その回復過程が n-3 欠乏ではうまく働いていないためではないかと予想している。これも、グルタミン酸受容体あるいは輸送系の不具合が n-3 系脂肪酸の欠乏によって起こったことによる可能性がある。

セロトニン神経は、うつ病などの精神的疾患に重要な役割をしており、最近の研究では

n-3 系脂肪酸の補充療法でうつ症状の回復が見られたという報告がある³¹⁾。前に述べた Mirnikjoo らのグループの報告では¹⁸⁾、海馬でのセロトニンによる MAPK の活性化が EPA や DHA で有意に抑制されているのは、セロトニン神経の活動に n-3 系脂肪酸が関わっていることを示している。

Yoshida らは³²⁾、n-3 系脂肪酸欠乏ラットの大脳から調整した膜画分で、セロトニンとの結合力の強いシアル酸やリン酸化糖鎖を含む糖鎖が増大しており、学習後ではそれらのシアロ糖鎖は減少するが逆に Fucose を含む多分岐糖鎖が増大しており、それは NCAM に結合しているポリシアロ糖鎖の前駆体となるものであることを報告した。ここでは、セロトニン分子と結合力の強いシアル酸を含む糖鎖が増えた場合、そしてそれがシナプス周辺で増えていた場合、遊離セロトニン濃度が影響される可能性が示唆された。うつ病などでは、遊離セロトニンの有効濃度が再取り込みや分解によって減少してしまい、正常なセロトニン神経の機能が保てなくなっていることが原因の一つではないかと考えられるので、遊離セロトニン濃度に影響を与える因子としての糖鎖の働きに注目したい。

さきほどの Weeber らの研究¹⁸⁾では、海馬で EPA や DHA がセロトニン刺激以降の情報伝達を阻害している (IC_{50} 20~40 μ M) ので、セロトニンの効果を n-3 系脂肪酸が阻害していることになる。しかし、Chalon らの報告²⁹⁾にあるように、脳の部位によって伝達物質の働きが異なっているようであれば、精神疾患に重要なセロトニン神経が実際に投射しているいくつかの部位を詳細に調べることが必要であろうし、海馬はそのひとつに過ぎない。また、数十 μ M オーダーの DHA が遊離するような強い神経興奮がおこった場合は、その情報伝達系の阻害効果は神経細胞の異常興奮の抑制として有利に働く可能性もあるだろう。

このセロトニンは、上記のようなうつ病のような精神的な疾患だけではなく、ラットにおいても視覚的弁別学習 (強化 go/NO-go 学習) の効率にも影響し、脳前頭葉皮質や海馬、線条体のセロトニンレベルを 5,7-DHT によって薬理的に低下させると、go 行動はよくできるが、NO-go の行動が正確に遂行できなくなる (即ち、間違った行動、やってはいけない行動を抑制できなくなる) ことが報告されている。³³⁾これはまさに、ラットでの明度弁別学習で、n-3 系脂肪酸欠乏群でいわば NO-go 行動が学習過程で減っていかないことと、きわめて良く似ている状況である。このように、セロトニン神経の動態の研究によって、精神的な疾患から弁別学習行動までをうまく説明できるようになる可能性がある。そして、学習行動試験でも、どこのどのような神経システムを使う学習行動をみている試験かによって、その「試験」の結果評価に差が出てくることもあり得ることになる。例えば、セロトニン受容体 (5-HT1B) 欠損マウスはモリス水迷路学習行動ではコントロールマウスより良い空間認知能力を示したという報告³⁴⁾や、5,7-DHT による選択的セロトニン減少が条件付報酬に対する反応性を増大させたという報告³⁵⁾もある。

神経間ネットワークの形成に重要な、神経突起の成長に関して、DHA はその成長を促進し、アラキドン酸は抑制したという報告もある³⁶⁾。これも、DHA が神経ネットワークの

形成に役割を果たしている可能性を示唆する結果であるが、今後かなり研究が進んでくるはずの、神経突起形成やネットワーク形成に關与する様々な蛋白性の因子と、n-3系脂肪酸の相互作用といった観点からの研究も重要となるだろう。またサイトカインと神経ネットワークとの関係の研究も重要で、IL-1 やインターフェロンが海馬シナプスの LTP を抑制するという報告や³⁷⁾、DHA,EPA の摂取が TNF や IL-1 などのサイトカインの産生を抑制するという報告があり³⁸⁾、脂肪酸が免疫系のネットワークの働きに作用した結果サイトカインが脳の機能に影響するという考えも、可能である。

3.9.5 おわりに

これまで述べてきたように、n-3系不飽和脂肪酸は脳の機能の改善や痴呆症等の病気治療のために臨床的にも使われ始めているが、その機構の説明は一筋縄ではいかない。以前にも総説等でその機構の考え方を紹介したが³⁹⁾、今回は大きく分子レベル、細胞レベル、ネットワークレベルと分けて、特に最近数年間の情報を中心に要約した。ある部分では、まだお互いに矛盾する結果も報告されており、全体を通してうまく機構を説明できるものにはなっていない。脳における学習と記憶の機構や、アルツハイマー病や痴呆症、うつ病や分裂病などの現代の重要な精神疾患の発症機構、情緒が発生する機構、これら自体が大変複雑でまだ十分解明されてはいない段階なので、n-3系脂肪酸によって「改善効果」があったとしても、その機構を完全に説明できる段階ではないのは当然とも言えよう。しかし、逆に、この脂肪酸という生体膜の一部の構成成分が変わっただけで脳の機能がどのように変わったかを知ることで、本来の脳の機能や病態の発症機構を知る一助にはなるはずである。最近また脳と網膜の発達と機能に対する n-3系脂肪酸の重要性に関する 90 頁を超える総説がだされたので参照されたい⁴⁰⁾。

アルツハイマー病や神経脱落を伴う痴呆症などの病態を n-3系脂肪酸が改善することが可能であるという報告に関しては、その神経の脱落が神経細胞のアポトーシスによっていると考えられていることから、DHA が神経細胞のアポトーシスを阻害し得ることは比較的納得しやすいかもしれない。ただ、他の細胞、癌細胞などでは n-3系脂肪酸のアポトーシスに關与する機構は神経細胞とは異なっているので、アポトーシスの複雑なカスケード機構のどの段階に脂肪酸が有効に働いているのかという細胞ごとの研究が進めば、もっと総合的な理解が進むだろう。ただ神経細胞のアポトーシスだけではアルツハイマー病の全貌を説明できるわけではないので、今後もより多面的なアプローチが重要である。

うつ病や分裂病といった精神的疾患や、情緒の安定作用などにも臨床的に DHA や EPA が効果があるという報告が多く出てきている。これらは、しかし、まだ現象論的な段階であり、ドーパミン神経系やセロトニン神経系などいくつかの神経ネットワークが複雑に絡み合って精神活動が行われていると考えられているものの、現在はその理解のほんの入り口にいるに過ぎない。n-3系脂肪酸がドーパミンやセロトニンなどの伝達物質の量やその受容体の発現の調節にも、部位特異的に影響するという研究から、その脂肪酸が薬理的な

作用をいくつかの神経系に及ぼす可能性は高いし、いくつかの精神的疾患に有効な薬物の補助といった観点から EPA、DHA などの脂質栄養が見直されてきている。今後もさらに臨床的な知見の集積が必要である。

最後に、脳の学習と記憶の問題であるが、これは最近でも分子生物学的研究が進み、LTP や LTD の分子メカニズムから種々の受容体や酵素等の遺伝子ノックアウト動物の作成による行動学的研究まで、分子的なタームでの理解が進んできているように見える。しかし、前の節で述べたように海馬 CA1 領域では n-3 系脂肪酸が LTP を阻害することが判ってきているが、これが行動学的レベルでの学習の改善の現象をどう説明するのだろうか？また、技術的なアッセイ法の違いで細胞内情報伝達に関係する蛋白質リン酸酵素への影響が、阻害の方向に出たり活性化の方向にでたり、解釈が困難なパスウェイもあるので、早計な判断はできない。解釈を困難にしているものの一つは、これらの実験の多くが外から DHA などの脂肪酸を組織に「ふりかけて」測定が行われたものであり、実際の脳神経細胞の刺激・興奮で遊離する脂肪酸の量（例えば、Zhang らの報告^{4 1}）参照）と局所的な働きの定量的評価の上で大きなギャップがあることである。この意味では、McGahon らの実験で^{1 6}）n-3 系脂肪酸を摂取させた後で老化脳の LTP が回復したという研究の方が、より生理的に脂肪酸の効果を観察しているので納得しやすい。

このように、n-3 系脂肪酸の効果を見る *in vitro* の実験は様々に行われているが、それによって生きた個体の脳の活動と機能改善が摂取脂肪酸によって行われたという例を、説明できるような理論はまだ少ない。脳の機能とその病態というのは、大きく複雑な対象であるので、*in vitro* でももっとセロトニン神経など特定の部位で働いている神経ネットワークを対象にして、様々な側面からのアプローチとともに、さらに臨床的行動学的な実験の着実な積み重ねが必要であろう。実際、上で紹介したように、セロトニン神経やドーパミン神経の働きに注目して、n-3 系脂肪酸が学習記憶の働きや高度な精神機能とその病態に影響する機構も、統一して理解できる可能性もあるので、今後もこの方面の研究が進展することを期待したい。

文献：

- 1) Moore SA, Hurt E, Yoder E, Sprecher H, and Spector AA: *J. Lipid Res* **36**, (1995) 2433.
- 2) Infante JP, and Huszagh VA: *FEBS lett.* **431** (1998) 1.
- 3) Bourre JM, Bonneil M, Clement M, Dumont O, Durand G, Lafont H, Nalbone G, and Piciotti M: *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **48** (1993) 5.
- 4) Gerbi A, Zerouga M, Debray M, Durand G, Chanez C, and Bourre JM: *Biochim Biophys Acta* **1165** (1993) 291.
- 5) Tsutsumi T, Yamauchi E, Suzuki E, Watanabe S, Kobayashi T, and Okuyama H: *Biol Pharm Bull* **18** (1995) 664.
- 6) S. Yoshida, M. Miyazaki, M. Takeshita, S. Yuasa, T. Kobayashi, S. Watanabe, and H. Okuyama: *J.*

- Neurochem.*, **68** (1997) 1269.
- 7) JX, Kang, and A. Leaf: *Am J Clin Nutr* **71**(1 Suppl) (2000) 202S.
- 8) JS. Poling, S. Vicini, MA. Rogawski, and N. Salem Jr: *Neuropharmacol.*, **35** (1996) 969.
- 9) JC. Garratt, MP. McEvoy, and DG. Owen: *Eur. J. Pharmacol.* **314** (1996) 393.
- 10) N. Horimoto, and J. Nabekura, and T. Ogawa: *Neuroscience* **77**, (1997) 661.
- 11) I. Lauritzen, N. Blondeau, C. Heurteaux, C. Widmann, G. Romey, and M. Lazdunski: *EMBO J.* **19**, (2000) 1784.
- 12) S. Yamaoka, R. Urade, and M. Kito: *J. Nutr.* **118** (1988) 290.
- 13) AM. de Urquiza, S. Liu, M. Sjoberg, RH. Zetterstrom, W. Griffiths, J. Sjoval, and T. Perlmann: *Science*, **290** (2000) 2140.
- 14) QN. Diep, RM. Touyz, and EL. Schiffrin: *Hypertension*, **36** (2000) 851.
- 15) N. Itokazu, Y. Ikegaya, M. Nishikawa, and N. Matsuki: *Brain Res.* **862** (2000) 211.
- 16) BM. McGahon, DS. Martin, DF. Horrobin, and MA. Lynch: *Neuroscience* **94** (1999) 305.
- 17) C. Young, PW. Gean, SP. Wu, CH. Lin, and YZ. Shen: *Neurosci. Lett.* **247** (1998) 198.
- 18) B. Mirnikjoo, SE. Brown, HF. Kim, LB. Marangell, JD. Sweatt, and EJ. Weeber: *J. Biol. Chem.* **276** (2001) 10888.
- 19) N. Meiri, MK. Sun, Z. Segal, and DL. Alkon: *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, (1998) 15037.
- 20) SJ. Hardy, A. Ferrante, BS. Robinson, DW. Johnson, A. Poulos, KJ. Clark, and AW. Murray: *J. Neurochem.* **62** (1994) 1546.
- 21) O. Holian, and R. Nelson: *Anticancer Res.* **12**, (1992) 975.
- 22) HY. Kim, M. Akbar, A. Lau, and L. Edsall: *J. Biol. Chem.* **275** (2000) 35215.
- 23) QN. Diep, RM. Touyz, and EL. Schiffrin: *Hypertension* **36** (2000) 851.
- 24) P. Green, S. Glozman, L. Weiner, and E. Yavin: *Biochim. Biophys. Acta*, **1532** (2001) 203.
- 25) D. Pratico, K. Uryu, S. Leight, JQ. Trojanoswki, and VM. Lee: *J. Neurosci.* **21** (2001) 4183.
- 26) M. DiCiero Miranda, VM. de Bruin, MR. Vale, and GS. Viana: *Gerontology* **46** (2000) 179.
- 27) TA. Samad, W. Krezel, P. Chambon, and E. Borrelli.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, (1997) 14349.
- 28) L. Zimmer, S. Delpal, D. Guilloteau, J. Aioun, G. Durand, and S. Chalon: *Neurosci. Lett.* **284** (2000) 25.
- 29) S. Chalon, S. Delion-Vancassel, C. Belzung, D. Guilloteau, AM. Leguisquet, JC. Besnard, and G. Durand: *J. Nutr.* **128** (1998) 2512.
- 30) S. Yoshida, A. Yasuda, H. Kawazato, K. Sakai, T. Shimada, M. Takeshita, S. Yuasa, T. Kobayashi, S. Watanabe, and H. Okuyama: *J. Neurochem.* **68** (1997) 1261.
- 31) D. Mischoulon, and M. Fava: *Psychiatr. Clin. North Am.* **23** (2000) 785.
- 32) S. Yoshida, M. Miyazaki, QZ. Zhang, K. Sakai, I. Fujimoto, K. Ikenaka, A. Ikemoto, S. Watanabe, and H. Okuyama: *J. Neurosci. Res.* **63** (2001) 185.

- 33) AA. Harrison, BJ. Everitt, and TW. Robbins: *Behav. Brain Res.* **100** (1999) 99.
- 34) G. Malleret, R. Hen, JL. Guillou, L. Segu, and MC. Buhot: *J. Neurosci.*, **19** (1999) 6157.
- 35) PJ. Fletcher, KM. Korth, and JW. Chambers: *Psychopharmacol. (Berl)*, **147** (1999) 291.
- 36) A. Ikemoto, T. Kobayashi, K. Emoto, M. Umeda, S. Watanabe, and H. Okuyama: *Arch. Biochem. Biophys.* **364** (1999) 67.
- 37) FP. Bellinger, S. Madamba, and GR. Siggins: *Brain Res.*, **628** (1993) 227.
- 38) P. Purasiri, A. Mckechnie, SD. Heys, and O. Eremin: *Immunology* **92** (1997) 166.
- 39) S. Yoshida, A. Sato, and H. Okuyama: *Jpn. J. Pharmacol.* **77** (1998) 11.
- 40) L. Lauritzen, HS. Hansen, MH. Jørgensen, and KF. Michaelsen: *Prog. Lipid. Res.* **40**, (2001) 1.
- 41) QZ. Zhang, S. Yoshida, K. Sakai, J. Liu, and K. Fukunaga: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **267** (2000) 208.

図1 . ドーパミンシナプス小胞密度の比較。

Zimmer らの論文²⁸⁾から引用。n-3 系脂肪酸欠乏食群 (Deficient、上) と参照群 (Control、下) の前頭葉皮質で、ドーパミンをイムノゴールド法でラベルしたシナプス小胞の密度を神経終末ごとに比較し、ヒストグラムで表した。明らかに欠乏食群で密度が小さくなっている。

