



本件の報道解禁につきましては、平成 29
年 7 月 24 日(月)18 時以降にお願いいたし
ます。

平成 29 年 7 月 24 日

DHA によるてんかん発作予防メカニズムを解明 —脳内の女性ホルモンがけいれんを抑制—

【本研究成果のポイント】

- DHA を食事から摂取すると、脳の中で女性ホルモンが増えることを発見しました。
- 脳内の女性ホルモンは、てんかん発作を予防することを明らかにしました。
- 本研究は、DHA の脳への作用についての理解を深めると共に、てんかん発作を予防する薬物や食事療法の開発への応用が期待されます。

【概要】

広島大学大学院総合科学研究科 石原 康宏助教、山崎 岳教授、徳島文理大学香川薬学部 伊藤 康一教授、産業医科大学医学部 辻 真弓准教授、川本 俊弘教授、順天堂大学医学部 川戸 佳教授、カリフォルニア大学デービス校 Vogel 博士らの研究グループは、ドコサヘキサエン酸 (DHA) を摂取すると脳内でエストラジオール (女性ホルモンの一種) の合成が活性化され、てんかんに伴うけいれん発作が抑制されることを明らかにしました。

DHA は青魚に多く含まれる ω -3 不飽和脂肪酸であり、魚を食べることの重要性などと共にテレビ、雑誌に取り上げられることも多い物質でしたが、DHA の脳への作用メカニズムには不明な点が多く残されていました。

石原助教らは、DHA を餌に混ぜて摂取させると、マウスの脳内で女性ホルモンであるエストラジオール量が増加することを明らかにしました。興味深いことに、DHA を摂取したマウスは、てんかんに伴うけいれんの発症が大きく抑制されました。脳内のエストラジオール合成を薬物で阻害すると、けいれんは悪化しました。

これらの結果から、DHA の摂取は脳内エストラジオール合成を活性化し、てんかん発作を予防していると考えられます。本研究は、DHA の新しい脳内作用メカニズムを明らかにし、てんかん発作予防のための薬物や食事療法の開発に繋がることが期待されます。また、エストラジオールは、脳内で記憶・学習の亢進、神経保護作用を発揮する事がすでに報告されており、DHA の他の作用メカニズム解明の糸口となる可能性があります。

本研究成果は、ロンドン時間の 2017 年 7 月 24 日午前 10 時 (日本時間: 18 時) 「Scientific Reports」オンライン版に掲載されます。

<発表論文>

論文タイトル

Potentiation of 17β -estradiol synthesis in the brain and elongation of seizure latency through dietary supplementation with docosahexaenoic acid

著者

石原 康宏^{1,2}、伊藤 康一³、田中 美樹¹、辻 真弓⁴、川本 俊弘⁴、川戸 佳^{5,6}、Christoph F.A. Vogel^{2,7}、山崎 岳¹

1. 広島大学 大学院総合科学研究科 分子脳科学研究室
2. カリフォルニア大学デービス校 Center for Health and the Environment
3. 徳島文理大学 香川薬学部 薬物治療学講座
4. 産業医科大学 医学部 産業衛生学講座
5. 東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系
6. 順天堂大学 大学院医学研究科 泌尿器外科学
7. カリフォルニア大学デービス校 Department of Environmental Toxicology

掲載雑誌

Scientific Reports

DOI 番号

10.1038/s41598-017-06630-0

U R L

<https://www.nature.com/articles/s41598-017-06630-0>

【背景】

青魚等に多く含まれる ω -3 脂肪酸ドコサヘキサエン酸 (DHA) は、脳内の主要な脂肪酸であり、脳の発達に影響することや、抗酸化作用をもち、酸化ストレスに対する脳保護効果を示すことが指摘されてきました。DHA は、核内受容体であるレチノイド X 受容体と結合することから、様々な遺伝子の発現を制御し得ると推測されますが、DHA の脳内作用メカニズムには不明な点が多く残されていました。石原助教らは、① レチノイン酸 X 受容体の標的遺伝子には、女性ホルモン合成酵素が含まれること、② 女性ホルモン (エストラジオール) は、神経疾患や有害化学物質から脳を守るはたらきを有することから、DHA のてんかんに対する作用について、脳内女性ホルモンに着目して研究を行いました。

【研究成果の内容】

離乳直後のマウスを通常食、 ω -3 脂肪酸欠乏食、 ω -3 脂肪酸欠乏食に DHA を添加した食事で 1 ヶ月間飼育し、ステロイドホルモン合成に関わる 8 種類のタンパク質の発現量を調べたところ、シトクロム P450 アロマターゼの発現が ω -3 脂肪酸欠乏食で低下し、DHA の添加により大きく上昇することを見出しました。シトクロム P450 アロマターゼは、女性ホルモンであるエストラジオールを合成する酵素であるため、脳内のエストラジオールを定量したところ、食餌に DHA を添加しておくことにより、脳内エストラジオール量が大きく増加していました。DHA を添加した食餌を摂取したマウスは、ペンチレンテトラゾールによって引き起こされるけいれんの発症までの時間が有意に遅延していました。シトクロム P450 アロマターゼの阻害薬であるレトロゾールを投与し、脳内エストラジオールを減らすと、DHA のけいれん抑制作用は失われました。DHA 摂取により、マウスの脳内で酸化ストレスが軽減されていたことから、DHA 摂取によるけいれんの抑制には、DHA のエストラジオールを介した抗酸化作用が関わりと考えられます。

【今後の展開】

本研究から、DHA は脳内でエストラジオール合成を活性化することによって、てんかん発作を抑制していることが示唆されました。DHA と脳を守るエストラジオールとの関連を示した初めての報告であり、DHA の作用メカニズムを明らかにした数少ない報告の一つです。本研究は、てんかん発作予防のための薬物やてんかん食事療法の開発に繋がることが期待されます。脳内のエストラジオールは、記憶・学習の亢進作用や、神経変性疾患や脳卒中など他の神経疾患との関与も指摘されていることから、ここで示した作用メカニズムは、DHA の他の作用にも適用できる可能性があります。

【参考資料】

図 1. 脳内のステロイドホルモン合成経路の模式図（抜粋）

エストラジオールは、コレステロールから多段階の反応を経て合成されます。シトクロム P450 アロマトラーゼは、テストステロン（男性ホルモン）からエストラジオールを合成する唯一の酵素であり、エストラジオール合成の律速となる酵素です。矢印横は反応を触媒する酵素の名称で、シトクロム P450 アロマトラーゼ以外は略称を記載しています。

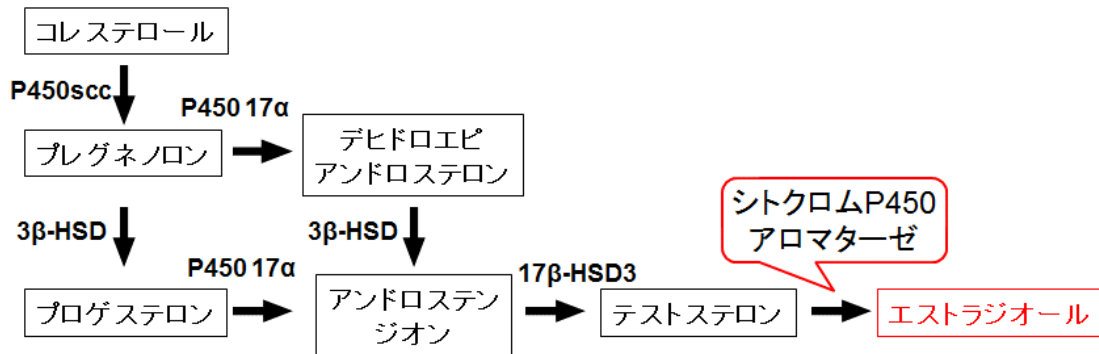
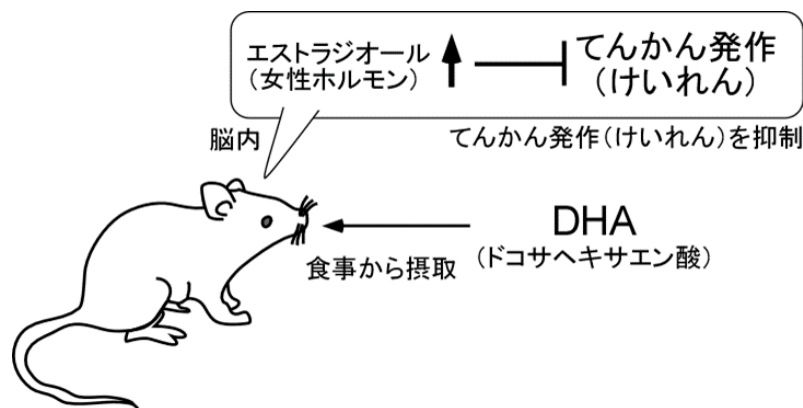


図 2. 研究成果の模式図

マウスに DHA を摂取させると脳内でエストラジオールの合成が活性化し、てんかん発作によるけいれんが抑制されました。



【用語解説】

エストラジオール

強い活性をもつ女性ホルモンであり、第二次性徴や排卵制御に関わることが知られていますが、最近、脳内でも合成されていることが明らかとなりました。脳内エストラジオールの作用はまだ研究段階ですが、記憶・学習や神経保護に関わることが報告されています。

レチノイド X 受容体

受容体結合分子（リガンド）が結合すると、特定のタンパク質の転写を活性化する転写因子であり、リガンドの結合により核内に移行する核内受容体と呼ばれる転写因子群の一つです。DHA はレチノイド X 受容体のリガンドとなり、転写を活性化することが報告されています（Science 290:2140-4, 2000）。

酸化ストレス

私たちは酸素を取り入れる呼吸によりエネルギーを得ていますが、その過程で反応性の高い酸素誘導体、活性酸素種が生成します。一方、私たちの体は活性酸素種を消

去する酵素も備えており、生じた活性酸素種はすぐに分解されます。酸化ストレスとは、この活性酸素種の生成－消去バランスが生成側にシフトしている状態を指します。酸化ストレスは、様々な神経疾患に関わるとされており、酸化ストレスの成因や病気の進行との関わりについて活発に研究されています。

【お問い合わせ先】

大学院総合科学研究科 山崎 岳、石原 康宏
Tel : 082-424-6527 FAX : 082-424-0759
E-mail : takey@hiroshima-u.ac.jp (山崎)
shiyasu@hiroshima-u.ac.jp (石原)

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）