



令和 04 年 04 月 15 日

国立大学法人 浜松医科大学
学校法人 昭和女子大学

ストレス負荷やグリーンナッツオイル補給によって特定脳領域の2-アラキドノイルグリセロール発現量が影響を受けることを発見

<研究成果のポイント>

- ストレスや痛みを緩和する 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) が脳内にどのように分布しているか不明でした。
- 今回、マウスの脳を質量分析イメージング (MSI) により測定した結果、2-AG がストレスによって視床下部、中脳、橋・延髄で増加することがわかりました。
- 2-AG の発現量は、ストレスを解除して 18 日後には正常レベルにまで戻りますが、食用グリーンナッツオイル (GNO) を補給されたマウスでは、18 日後でも発現量は高いままでした。
- 本研究成果は不安障害や抑うつ行動に対する治療薬開発に貢献することが期待されます。

※本研究成果は、英文科学誌「**Biochemical and Biophysical Research Communications**」に日本時間 2022 年 4 月 1 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学細胞分子解剖学講座の Ariful Islam (アリフル イスラム) 特任研究員、瀬藤光利教授らは、マウスを使った実験で、ストレスや痛みを緩和する 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) の発現量がストレスにより視床下部、中脳、橋・延髄で増加することを発見しました。さらに、食用グリーンナッツオイル (GNO) を補給した場合は、ストレスによる 2-AG 増加が長期に維持されました。この発見は、不安神経症や抑うつ行動の治療法の開発につながると期待されています。この研究の結果は、2022 年 4 月 1 日にジャーナル **Biochemical and Biophysical Research Communications** に掲載されました。

<研究の背景>

2-AG は内在性カンナビノイドと呼ばれるストレスや痛みを緩和する重要な体内調節因子の一つです。脳内の 2-AG 発現量はストレスに反応して増加しますが、脳内のどの領域で 2-AG が増加するかはわかっていませんでした。また、2-AG の発現量に影響を与える飲食物についても知られていませんでした。本研究では、質量分析イメージングという手法を用いて、ストレス下での脳内での 2-AG 分布を調査しました。また、健康食品として利用されているプルケネティア・ボルビリスの種子から抽出されたオイルである GNO をマウスに補給して、脳内の 2-AG レベルへの影響を検証しました。

<研究の成果>

3 日間の水浸ストレスを老化モデルの SAMP8 マウスに施し、その脳組織を脱離エレクトロスプレーイオン化質量分析イメージング (DESI-MSI) により測定した結果、視床下部、中脳、橋・延髄といった脳領域で 2-AG 発現量が大幅に増加していました。ストレス負荷を解除してやると 18 日後には 2-AG 発現量は正常レベルに戻っていましたが、興味深いことに、GNO を補給したマウスでは、ストレス負荷解除 18 日後でも、脳内の 2-AG 発現量は高い状

態のままでした。この GNO の 2-AG 発現量に対する効果は、視床下部、中脳、橋・延髄のいずれの脳領域でも測定されました。

<今後の展開>

脳組織において機能と領域の間には密接な関係があります。今回、ストレスや痛みを緩和する 2-AG の脳内分布が明らかになったことで、2-AG が直接及ぼす神経細胞やそこに発現している分子を同定し、ストレスや痛みに対する詳細な応答機構が明らかになることを期待しています。また、GNO の 2-AG 発現量に及ぼす効果が明らかになったことで、不安障害や抑うつ行動に対する治療薬開発に貢献することを期待しています。

<発表雑誌>

Biochemical and Biophysical Research Communications
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.004>

<論文タイトル>

Stress upregulates 2-arachidonoylglycerol levels in the hypothalamus, midbrain, and hindbrain, and it is sustained by green nut oil supplementation in SAMP8 mice revealed by DESI-MSI.

<著者>

Ariful Islam, Emiko Takeyama, Md. Mahamodun Nabi, Qing Zhai, Masako Fukushima, Nakamichi Watanabe, Md. Al Mamun, Kenji Kikushima, Tomoaki Kahyo and Mitsutoshi Setou

(アリフル イスラム、竹山 恵美子、エムデ マハモツン ナビ、クイング ジャイ、福島 正子、渡辺 睦行、エムディ アル マムン、菊島 健二、華表 友暁、瀬藤 光利)

<研究グループ>

この研究は、浜松医科大学（医学部細胞分子解剖学講座、国際マスイメージングセンター）と昭和女子大学との共同研究で行われました。また、文部科学省先端研究基盤共用促進事業（顕微イメージングソリューションプラットフォーム、JPMXS0410300221）、日本医療研究開発機構（創薬基盤推進研究事業、21ak0101179）、科学研究費補助金基盤 S（JP18H05268）、昭和女子大学研究助成および特定非営利活動法人アルコイリスからの支援を受けて行われました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学細胞分子解剖学講座

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

教授 瀬藤 光利

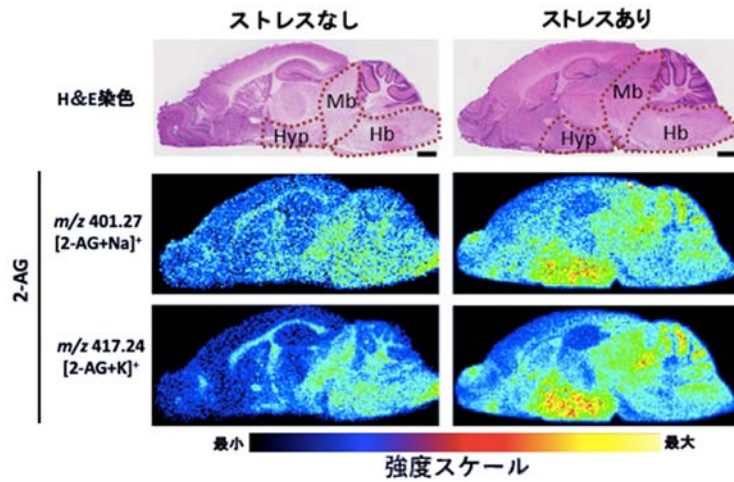
Tel: 053-435-2086

Fax: 053-435-2468

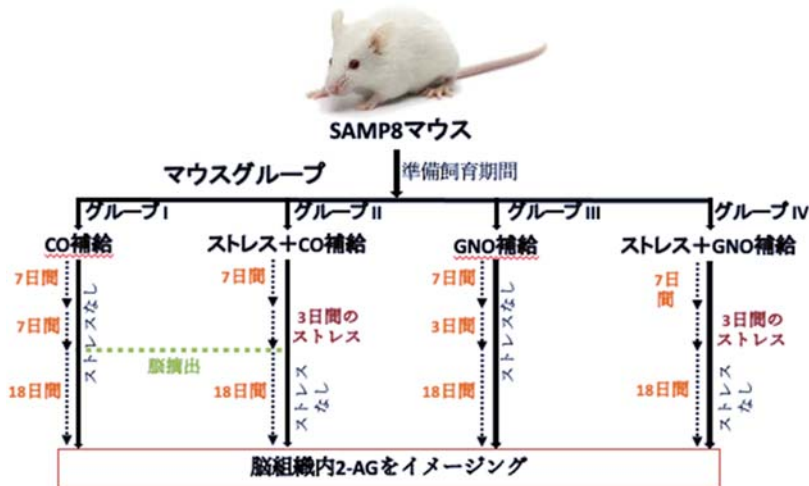
E-mail: setou@hama-med.ac.jp

<参考図>

(A)



(B)



(C)

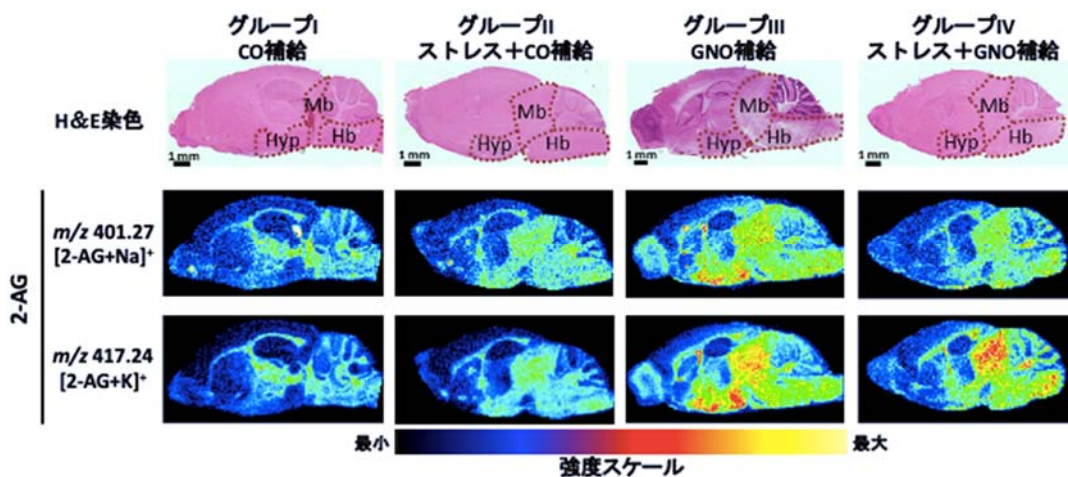


図 (A) : ストレスの有無による脳組織内の 2-AG 分布の違い。

図 (B) : ストレスの有無と GNO の有無を組み合わせた実験の概略図。比較のため、GNO の代わりに CO (トウモロコシのオイル) を補給したマウスも測定した。

図 (C) : ストレス負荷解除 18 日後の 2-AG 分布は、GNO 補給 (グループ IV) では高いままだった。 Hyp: 視床下部; Mb: 中脳; Hb: 橋・延髄; Scale bar: スケールバー : 1 mm。