

令和元年6月7日現在

機関番号：13902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00850

研究課題名(和文) 加齢に伴う脳機能の変動におけるGABA摂取の役割

研究課題名(英文) Role of dietary GABA on the regulation of brain function in aged rats

研究代表者

早瀬 和利 (HAYASE, KAZUTOSHI)

愛知教育大学・教育学部・教授

研究者番号：10144180

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、GABA摂取により観察される脳タンパク質合成の増加のメカニズムを明らかにすることである。脳タンパク質合成速度は、対照群、PTU(甲状腺機能低下剤)群いずれもGABA摂取で有意に増加した。GABAを静脈注射でなく食餌に添加した時のみ、血中の成長ホルモン濃度が有意に増加した。グレリン受容体阻害剤[Lys3]-GHRP-6の事前投与で、血中成長ホルモン濃度へのGABAの影響は消失した。以上の結果から、GABAによる脳タンパク質合成の増加のメカニズムには、GABAが体内グレリン濃度を上昇させることにより成長ホルモン分泌を増加させ、脳タンパク質合成を促進する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により、タンパク質を構成しないアミノ酸であるGABAによる脳タンパク質合成の調節機構において、GABA摂取が、甲状腺ホルモン経由ではなく、消化管グレリンを通じて成長ホルモン分泌、脳タンパク質合成を促進させることが証明された。脳タンパク質合成の調節における栄養の役割について理解を前進させ、高齢者のタンパク質・アミノ酸栄養への重要な問題提起となり、社会的貢献も高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of present study was to determine the mechanism by which the dietary GABA affect the brain protein synthesis in aged rats. The protein synthesis rates of brain regions increased significantly after treatment with GABA in both the PTU (thyroid inhibitor)-treated and control groups. The plasma concentration of growth hormone (GH) in rats not treated with GABA intravenously but fed GABA was significantly increased. In the group injected with [Lys3]-GHRP-6, an antagonist for ghrelin, the plasma concentration of GH was not changed by dietary GABA. The results suggest that treatment with GABA likely increases the rate of brain protein synthesis in control and PTU-treated rats, and that the GABA-induced increase in the GH concentration may stimulate mainly brain protein synthesis via ghrelin.

研究分野：栄養学

キーワード：GABA 脳タンパク質合成 成長ホルモン グレリン 甲状腺ホルモン ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) GABA 摂取で血中成長ホルモンが上昇すること、成長ホルモンにより、脳のタンパク質合成が促進されることは報告があるが、ラットにおいて GABA 摂取に脳タンパク質合成が依存していることを明らかにしたのは、我々が初めてである。

(2) 我々は、脳下垂体摘出により、GABA による脳タンパク質合成への影響は消失することを報告しているが、脳下垂体摘出の影響を受ける成長ホルモン並びに甲状腺ホルモンの GABA 摂取による脳タンパク質合成の作用メカニズムにおける役割は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、成熟ラットを用いた。

(1) GABA による脳タンパク質合成の変動における甲状腺ホルモンの役割について、PTU (プロピルチオウラシル、甲状腺機能低下剤) 摂取により作成した甲状腺ホルモン欠乏ラットを用いて明らかにする。

(2) 成長ホルモン分泌を促進するグレリンが消化管で発見され、他方 GABA は、血液脳関門を通過しないことが知られており、GABA による成長ホルモン分泌並びに脳タンパク質合成の促進作用に消化管の作用の有無を明らかにする上で、GABA を食餌あるいは注射により投与し、血中成長ホルモン濃度、血中グレリン濃度への影響を検討する。

(3) グレリン受容体のアンタゴニストとして知られている [Lys3]-GHRP-6 を事前投与したラットで、血中成長ホルモン濃度並びに血中グレリン濃度への GABA 摂取の役割を検討し、GABA による血中成長ホルモン増加作用におけるグレリンの関与をさらに明らかにする。

以上のことから、高齢者の脳機能におけるタンパク質を構成しないアミノ酸の GABA の役割について詳細に検討し、示唆を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

24 週齢の雄ラットを用いた。

(1) 対照群、GABA 摂取群、PTU 摂取群、PTU+GABA 摂取群の 4 群に分け、試験食として 20%カゼイン食、20%カゼイン+0.5% GABA 食を摂取させた。甲状腺機能低下ラットは、食餌に 0.01% PTU を添加することで作成した。大脳、小脳、海馬のタンパク質合成速度を ^3H -Phe の大量投与方法で決定した。RNA 濃度を決定し、RNA activity を算出した。

(2) 血中成長ホルモンは摂取直後に上昇するため、meal-feeding に慣れさせたラットを 3 群に分け、2 群には 20%カゼイン食、残りの 1 群は 20%カゼイン+0.5% GABA 食を 3 時間のみ与え解剖した。20%カゼイン食摂取群の 1 群には 30mg/100gBW の GABA を、残りの 2 群には生理的食塩水を、解剖前 1 時間に静脈注射した。血中成長ホルモン濃度、血中グレリン濃度を決定した。

(3) ラットを meal-feeding に慣れさせた後 3 群に分け、1 群には [Lys3]-GHRP-6、2 群には生理的食塩水を静脈注射後、生理的食塩水投与の 1 群に 20%カゼイン食、[Lys3]-GHRP-6 投与群並びに生理的食塩水の残りの 1 群に 20%カゼイン+0.5% GABA 食を単回 3 時間のみ摂取させた。血中成長ホルモン濃度、血中グレリン濃度を決定した。

4. 研究成果

(1) 脳の各部位のタンパク質合成速度並びに RNA activity は、対照群(Control)ではこれまでの報告同様 GABA 摂取で有意に増加したが、PTU 摂取による甲状腺機能低下ラットでも GABA の効果は消失せず、GABA 摂取によりやはり有意に増加したことから、タンパク質合成の翻訳過程との関連が指摘されている RNA activity とタンパク質合成の間に正の相関が観察された。GABA 摂取による脳タンパク質合成の増加メカニズムには、甲状腺ホルモンは関係していない可能性が示唆された。本条件における脳タンパク質合成の調節機作の 1 つとして RNA activity の変化が考えられた。

表 1 . 脳タンパク質合成速度に及ぼす GABA の影響

	Control	Control + GABA	PTU	PTU + GABA
合成速度 (Ks, %/d)				
大脳	18.8	23.1	16.8	22.1
小脳	20.1	25.0	18.1	24.6
海馬	20.8	25.6	18.9	25.1

PTU : プロピルチオウラシル (甲状腺機能低下剤)

(2) 成長ホルモン分泌を促進するグレリンが消化管で発見されている。そこで、GABA による脳タンパク質合成の調節メカニズムをさらに明らかにするため、GABA の投与方法並びにグレリンの血中濃度について検討したところ、GABA の投与方法として、静脈注射による投与では、血中成長ホルモン濃度は変化せず、GABA を食餌に添加し投与すると、血中成長ホルモン濃度並びに血中グレリン濃度が有意に増加した。以上の結果から、GABA による脳タンパク質合成速度の増加において、GABA が体内グレリン濃度を上げることにより、成長ホルモンの分泌を増加させ、脳タンパク質合成を促進する可能性が示唆された。

表 2 . 血中成長ホルモン、グレリン濃度に及ぼす GABA の投与方法の影響

	Control	Control + GABA1	Control + GABA2
血中 GH (µg/L)	10.7	54.0	12.1
血中グレリン (ng/L)	133	276	141

GABA1 : 食餌に 0.5% GABA を添加

GABA2 : GABA (30mg/100gBW) 静脈注射

GH : 成長ホルモン

(3) GABA による血中成長ホルモン増加作用におけるグレリンの関与をさらに明らかにするため、グレリン受容体アンタゴニスト [Lys3]-GHRP-6 をあらかじめ投与したラットで血中成長ホルモン濃度、血中グレリン濃度を決定した。血中成長ホルモン濃度、並びに血中グレリン濃度は、GABA 摂取により有意に増加したが、[Lys3]-GHRP-6 の事前投与で、血中成長ホルモン濃度への GABA の影響は消失した。GABA が体内グレリン濃度を上げることにより成長ホルモンの分泌を増加させることが示唆された。

表3 . GABA による血中成長ホルモン , グレリン濃度の変動に及ぼすグレリンの役割

	Control	Control + GABA	Control + GABA + Lys3-GHRP-6
血中 GH (μg/L)	10.5	53.8	10.7
血中グレリン (ng/L)	128	273	271

Lys3-GHRP-6 : グレリン受容体アンタゴニスト

GH : 成長ホルモン

(4) 以上の結果から , GABA による脳タンパク質合成の増加のメカニズムには , 甲状腺ホルモンは関与せず , GABA が体内グレリン濃度を上昇させることにより成長ホルモン分泌を増加させ , 脳タンパク質合成を促進する可能性が示唆された。これまで , タンパク質を構成しないアミノ酸の GABA による脳タンパク質合成のメカニズムを実施した研究はなく , タンパク質栄養学に貢献するとともに , 高齢者のタンパク質・アミノ酸栄養に対しての重要な問題提起となると考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0 件)

〔学会発表〕(計2 件)

辻岡和代 , 山田貴史 , 横越英彦 , 堀江健二 , 金 武祚 , 佐々木茜 , 筒井和美 , 早瀬和利 : 「GABA 摂取による脳タンパク質合成の変動におけるグレリンの役割」 第72回日本栄養・食糧学会大会 , 2018年 .

辻岡和代 , 山田貴史 , 横越英彦 , 堀江健二 , 金 武祚 , 筒井和美 , 早瀬和利 : 「GABA による脳タンパク質合成の変動における成長ホルモンの役割」 第71回日本栄養・食糧学会大会 , 2017年 .

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 辻岡 和代
ローマ字氏名 : (TUJIOKA kazuyo)

研究協力者氏名 : 横越 英彦
ローマ字氏名 : (YOKOGOSHI hidehiko)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。