

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：24201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11628

研究課題名(和文) タンパク質代謝変動による高次脳機能低下を抑制する食環境の構築

研究課題名(英文) Establishment of dietary environment for regulation of higher brain function via control of protein metabolism

研究代表者

福渡 努 (Fukuwatari, Tsutomu)

滋賀県立大学・人間文化学部・教授

研究者番号：50295630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：タンパク質代謝を変動させる断続的断食および異化代謝亢進が脳キヌレン酸産生および末梢トリプトファン代謝におよぼす影響について調べた。断続的断食は脳キヌレン酸濃度を低下させ、末梢組織のトリプトファン代謝も抑制した。さらに、トリプトファン添加による脳キヌレン酸濃度上昇、末梢組織のトリプトファン代謝亢進も抑制した。一方、チロキシン投与は肝トリプトファン代謝を著しく亢進したが、脳キヌレン酸産生には影響をおよぼさなかった。以上より、末梢のトリプトファン代謝抑制、肝のトリプトファン代謝亢進が脳キヌレン酸濃度上昇を抑制することを明らかにし、タンパク質代謝の制御が脳機能を保護できる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、末梢の代謝変動が高次脳機能に影響をおよぼす可能性を示すものであり、栄養学と脳神経科学を融合した新たな研究領域を開拓・展開するものである。食事や運動などの生活習慣によって末梢の代謝変動を調節することにより、脳神経疾患の発症予防、高次脳機能低下の予防・軽減につながる。さらには、高齢者の認知機能低下の予防・軽減に貢献するという社会的意義をもつ。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of intermittent fasting and hormone-induced hypermetabolism on brain kynurenic acid production and peripheral tryptophan metabolism. Intermittent fasting lowered brain kynurenic acid levels and peripheral tryptophan catabolism. Furthermore, intermittent fasting suppressed high tryptophan diet-induced brain kynurenic acid production and peripheral tryptophan hypermetabolism. Thyroxine administration enhanced liver tryptophan catabolism but not brain kynurenic acid levels. These results showed that suppression of peripheral tryptophan catabolism and enhancement of liver tryptophan catabolism suppressed increase of brain kynurenic acid production, and thus suggest that control of protein metabolism can protect higher brain function.

研究分野：栄養学および健康科学

キーワード：アミノ酸 脳神経科学 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

キヌレン酸はトリプトファン異化代謝経路であるキヌレニン経路の代謝産物の一つであり、高次脳機能低下、脳神経疾患に關与する。キヌレン酸は生理的濃度で NMDA 受容体および $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7nAChR$) のアンタゴニストとして作用し、これらの受容体は神経伝達物質の放出を介して高次脳機能を調節する。実験動物において、脳キヌレン酸濃度の増加はドーパミンやグルタミン酸などの神経伝達物質の放出を抑制し、認知機能の低下、うつ様症状を招く。また、脳キヌレン酸濃度の低下は神経伝達物質の放出を亢進し、認知機能および統合失調様症状を改善する。ヒトにおいては、キヌレン酸が統合失調症、双極性障害の原因因子の一つであることが報告されている。したがって、脳キヌレン酸濃度を適切な範囲に保つことは、高次脳機能の維持、脳神経疾患の発症・重症化予防に繋がる。

研究代表者は、これまでに栄養学的見地からアミノ酸摂取による脳キヌレン酸産生調節の可能性について検討してきた。その結果、高トリプトファン食の摂取がキヌレン酸濃度の増加およびドーパミン放出の低下を招くことを明らかにした。さらには、10 種のアミノ酸が *in vitro* でキヌレン酸産生抑制作用をもち、*in vivo* では高リジン食と高分岐鎖アミノ酸食がキヌレン酸産生抑制およびドーパミン代謝亢進作用をもつことを見出した。また、急性肝炎、部分肝切除によって末梢トリプトファン代謝が変動し、脳キヌレン酸濃度が増加することを明らかにした。以上の知見は、食事および末梢トリプトファン代謝変動はキヌレン酸産生を亢進する因子であり、高次脳機能に影響をおよぼす可能性があることを示しており、適切な食事および末梢トリプトファン代謝制御によって高次脳機能を維持できることを示している。

国内外におけるキヌレン酸研究の多くは、脳内キヌレン酸産生を抑制する薬剤の開発、脳キヌレン酸濃度上昇と脳神経疾患との関係の解明に向けられており、脳キヌレン酸濃度が上昇する因子については不明な点が多い。食事および末梢トリプトファン代謝制御によって脳キヌレン酸産生を調節し、高次脳機能を維持するためには、キヌレン酸産生亢進が生じる因子を明らかにし、その作用部位と作用機序を解明する必要がある。脳キヌレン酸産生に影響をおよぼす作用点として、大別すると、脳におけるキヌレニンからキヌレン酸への産生、末梢におけるトリプトファン代謝変動による血中キヌレニン濃度の変動が挙げられる。末梢において、大部分のトリプトファンは肝臓においてトリプトファン 2,3-ジオキシゲナーゼ (TDO) によって異化代謝され、インドール 2,3-ジオキシゲナーゼを発現する一部の非肝臓組織によっても代謝される。肝臓で産生したキヌレニンはそのまま肝臓で代謝され、非肝臓組織で産生したキヌレニンは血中に放出される。また、非肝臓組織でキヌレニン代謝が亢進すると、血中キヌレニンの消費に繋がり、血中キヌレニン濃度は低下する。これらのことから、血中キヌレニン濃度の増減をターゲットとした食事および末梢トリプトファン代謝制御が脳キヌレン酸産生の制御に有効であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、高次脳機能低下を予防・軽減する食環境の構築を目指すため、タンパク質代謝変動が脳キヌレニン産生におよぼす影響およびその機構を解明することを目的とした。このために、タンパク質代謝を変動させる因子として、断続的断食、ホルモン投与による異化代謝亢進が末梢トリプトファン代謝および脳キヌレニン産生におよぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 動物の飼育

本研究における動物実験を行うにあたり、滋賀県立大学動物実験委員会の承認を受けた。飼育室の温度を 22°C 前後、湿度を 50% 前後に維持した。明暗サイクルについては、午前 6 時 ~ 午後 6 時を明、午後 6 時 ~ 午前 6 時を暗とした。

(2) ラットへのグルココルチコイド投与

8 週齢の Wistar 系雄ラットに 0.03, 0.1, 2.5 mg/kg のデキサメタゾンを 7 日間皮下投与した。対照群には生理食塩水を皮下投与し、最終投与 24 時間後に屠殺した。飼育中の 24 時間尿を採取し、屠殺後に血液、組織を採取した。尿、血液、組織を分析に供した。

(3) ラットへのチロキシン投与

8 週齢の Wistar 系雄ラットに 3, 10, 30 mg/kg のチロキシン含有食を与え、12 日間飼育した。対照群には 20% カゼイン食を与えた。また、飼育中の 24 時間尿を採取し、飼育終了後、血液、組織を採取した。尿、血液、組織を分析に供した。

(4) 断続的断食

8 週齢の Wistar 系雄ラットに 20% カゼイン食を 1 日当たり 4 時間与え、4 週間飼育した。対照群には 20% カゼイン食を自由摂取させた。また、3 週間に渡って 20 時間断続的断食および自由摂取させたラットの飼料を 1.5% トリプトファン添加食に代え、さらに 1 週間飼育した。飼育中

の 24 時間尿を採取し、飼育終了後、血液、組織を採取した。尿、血液、組織を分析に供した。

(5) 分析

キヌレン酸は HPLC-蛍光検出法により、キヌレニン は HPLC-UV 検出法により測定した。尿および組織のトリプトファン代謝産物を HPLC 法により測定した。肝臓のトリプトファン - ニコチンアミド転換経路の酵素活性を測定した。

4. 研究成果

(1) グルココルチコイド投与がトリプトファン代謝と脳キヌレン酸におよぼす影響

デキサメタゾン投与によって、肝 TDO 活性が亢進し、肝のキヌレニン含量、キヌレン酸含量が高値を示したことから、肝トリプトファン代謝が亢進した。しかし、血中キヌレニン濃度は変動せず、脳キヌレニン濃度は低値を示し、脳内キヌレン酸濃度は変動しなかった。以上の結果より、肝トリプトファン代謝亢進により、大量のトリプトファンが肝臓で代謝されたため、非肝臓組織のトリプトファン代謝は変動せず、脳内へ流入するキヌレニン量が減少したことが示唆された。

(2) チロキシン投与がトリプトファン代謝と脳キヌレン酸におよぼす影響

チロキシン投与により、肝 TDO 活性が低値を示したものの、肝、腎、骨格筋におけるキヌレニン、キヌレン酸含量および尿中キヌレン酸排泄量が高値を示したことから、末梢トリプトファン代謝が亢進した。しかし、血中キヌレニン濃度は変動せず、脳キヌレニン、キヌレン酸濃度も変動しなかった。以上の結果より、末梢トリプトファン代謝が亢進したものの、肝、腎、骨格筋等の組織でキヌレニンからキヌレン酸への代謝も亢進したため、血中キヌレニン濃度の上昇が抑制され、脳内キヌレン酸産生が影響を受けなかったことが示唆された。

(3) 断続的断食がトリプトファン代謝と脳キヌレン酸におよぼす影響

断続的断食により脳キヌレン酸濃度は低値を示した。高トリプトファン食を負荷しても脳キヌレニン、キヌレン酸濃度は上昇せず、低値を示した。肝キヌレニン経路酵素活性および各組織のキヌレニン、キヌレン酸含量、尿中トリプトファン代謝産物排泄量の結果から、断続的断食により末梢トリプトファン代謝が抑制した。以上の結果より、断続的断食による末梢トリプトファン代謝の抑制が脳内キヌレン酸産生の増加を抑制したことが示唆された。

(4) まとめ

本研究により、末梢のトリプトファン代謝変動と脳キヌレン酸濃度との関係を明らかにし、脳キヌレン酸濃度上昇を抑制するターゲットポイントを見出した。その制御方法として、断続的断食による末梢トリプトファン代謝抑制、グルココルチコイドおよびチロキシンによる肝トリプトファン代謝亢進および末梢キヌレニン代謝亢進が有効であることを明らかにした。以上の結果は、食事などによってタンパク質代謝を制御することにより、脳機能の維持、脳神経疾患の発症・重症化予防に寄与する可能性を示すものである。

脳キヌレン酸濃度の上昇が脳神経疾患の発症の原因の一つであるにもかかわらず、国内外におけるキヌレン酸研究では、脳キヌレン酸濃度上昇を抑制する因子とそのメカニズムについては不明な点が多い。本研究成果は、脳キヌレン酸濃度上昇を抑制する因子とそのメカニズムを明らかにしたという点において、大きな学術的意義がある。また、脳神経疾患の発症予防、高次脳機能低下の予防・軽減において、脳だけを対象とするのではなく、末梢の代謝変動を制御する重要性を示したものであり、栄養学と脳神経科学を融合した新たな研究領域を開拓・展開するものである。今後、脳キヌレン酸濃度上昇を抑制する因子と高次脳機能との関係をさらに明らかにし、その知見に基づいて末梢の代謝変動制御による脳神経疾患の発症・重症化を予防するという研究の発展が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Furuya S, Fukuwatari T.	4. 巻 68
2. 論文標題 Physiological functions of proteinogenic amino acid.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol	6. 最初と最後の頁 S28-S30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3177/jnsv.68.S28.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 福渡 努	4. 巻 96
2. 論文標題 トリプトファン - NAD経路代謝産物キヌレン酸と脳神経機能	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ビタミン	6. 最初と最後の頁 391-396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Klausing AD, Fukuwatari T, DeAngeli N, Bucci DJ, and Schwarcz R.	4. 巻 -
2. 論文標題 Adrenalectomy exacerbates stress-induced impairment in fear discrimination: a causal role for kynurenic acid?	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bcp.2024.116350.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤澄玲, 宮前里帆, 梅田朱里, 畑山翔, 福渡努
2. 発表標題 デキサメタゾン投与が脳内キヌレン酸産生におよぼす影響
3. 学会等名 第61回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畑山翔, 加藤澄玲, 宮前里帆, 梅田朱里, 福渡努
2. 発表標題 デキサメタゾン投与が全身のトリプトファン代謝におよぼす影響
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会第41回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤澄玲, 坂柚月, 畑山翔, 福渡努
2. 発表標題 チロキシン投与が末梢トリプトファン代謝および脳内キヌレン酸産生におよぼす影響
3. 学会等名 第77回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福渡努
2. 発表標題 トリプトファン - NAD経路代謝産物キヌレン酸と脳神経機能
3. 学会等名 日本ビタミン学会第73回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮前里帆, 加藤澄玲, 梅田朱里, 畑山翔, 福渡努
2. 発表標題 肝臓トリプトファン代謝変動が脳内キヌレン酸濃度におよぼす影響
3. 学会等名 第40回日本トリプトファン研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤澄玲, 伊藤江美, 畑山翔, 福渡努
2. 発表標題 断続的断食が脳内キヌレン酸産生におよぼす影響
3. 学会等名 第62回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福渡努
2. 発表標題 トリプトファン代謝産物キヌレン酸と脳神経疾患
3. 学会等名 第78回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 伊藤江美, 加藤澄玲, 諸橋雅大, 畑山翔, 福渡努
2. 発表標題 断続的断食がトリプトファン - NAD経路におよぼす影響
3. 学会等名 第78回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	柴田 克己 (Shibata Katsumi)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	斉藤 邦明 (Saito Kuniaki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	University of Maryland			