

脳機能と栄養素

東京農業大学 応用生物学部 バイオサイエンス学科
教授 喜田 聡



老化に伴って、私たちの記憶力は低下したり、アルツハイマー病などの認知症にかかりやすくなります。“元気で長生き”のためには、脳も健康に保つことが不可欠です。では、食品の摂取によって脳機能を維持することは可能なのでしょうか。東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科教授の喜田聡先生は、遺伝子操作マウスを用い、分子生物学や行動学、生理学など多彩な手法で脳機能のメカニズムを研究しています。栄養素と脳機能に関わる研究の最前線について、喜田先生にお聞きしました。

遺伝子操作マウスによって ビタミンAと記憶の関係を探る

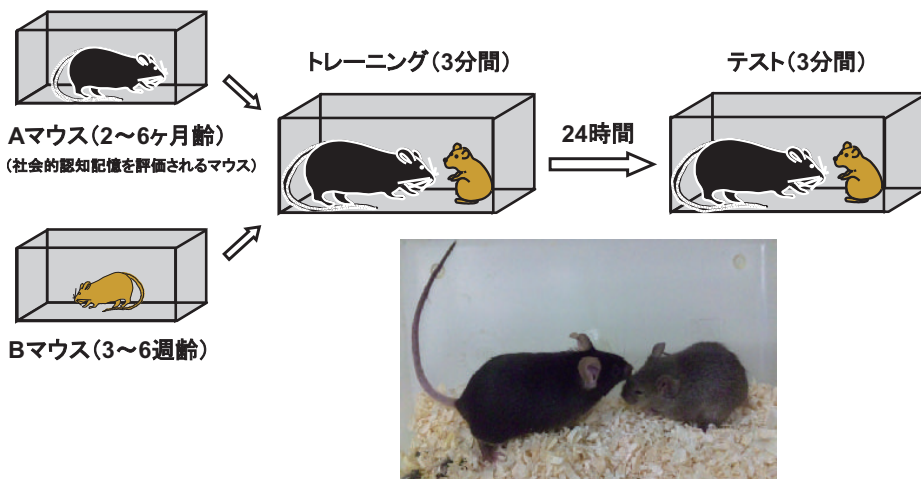
■現在、脳の機能と栄養素に関する研究はどの程度まで進んでいるのですか。

まず、全ての必須栄養素は脳にとっても必要不可欠なものであるという前提でお話しをしなければなりません。必須栄養素とは体内で合成できないために食品として摂取しなければならない栄養素で、多くのビタミンやミネラル、必須アミノ酸がそれに該当します。その中でも、脳の様々な働きに対して特別な役割を持つ栄養素も存在しています。

これまで、必須栄養素の欠乏によりどのような影響が生じるかという研究は、マウス実験などによって行われてきました。例えば、特定の必須栄養素を排除した餌を与えると、マウスは異常行動を起こすという報告は数多くあります。ところが、そのような行動がなぜ生じたかを突き詰めて考察した研究は多くはありませんでした。その理由の一

つとして、かつては必須栄養素が欠乏したときの行動が何を意味するかがよくわかっていなかったということがあります。もう一つは、必須栄養素が欠乏すると最終的にはマウスは死んでしまうため、内臓組織や筋肉の異変といった目に見える部分に焦点が当てられ、脳機能の変化まで着目されにくかったということがあります。必須栄養素と脳機能の直接的な関係については、ようやくその研究が始まったばかりというのが現状です。

図1. 社会的認知記憶課題



AマウスがBマウスに鼻先を接触させた時間(接触時間)を測定し、テストの時に接触時間が短くなれば、相手のマウスを記憶していたと判断できる

■具体的に、どのような研究が行われているのでしょうか。

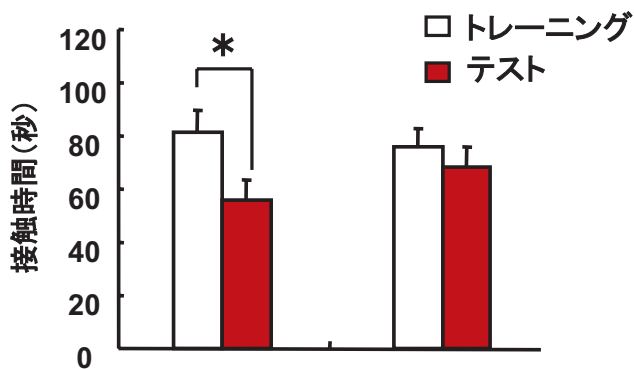
必須栄養素を餌から取り去るとマウスは死んでしまいますから、いかに身体に影響を与えずに脳でのみ栄養素が不足している実験動物を作製するかがポイントになります。それが現在では可能になってきました。

私たちは必須栄養素の中でもビタミンAにフォーカスを当て、脳における働きをみるための遺伝子操作マウスを作製しました。ビタミンAは体内で代謝されてレチノイン酸になり、レチノイン酸に対する受容体が私たちの体内にはありません。受容体はたんぱく質ですから、これをコードする遺伝子も存在しています。この遺伝子が脳の中でのみ機能しなくなるように遺伝子操作をしたマウスを作ると、脳の中だけビタミンAが働かない状態、つまりビタミンAが欠乏した状態になります。するとそのマウスは、行動は普通にもかかわらず記憶ができなくなったのです。

■遺伝子操作マウスは、生まれたときから記憶ができない状態なのですか。

そうではありません。ある薬を与えたときに脳の中だけビタミンAが働かなくなるように操作しています。生まれたときからビタミンAが欠乏していると、情動にも影響が現れて異常行動がみられるようになるため、マウスがある程度成

図2. 脳内でビタミンAが働かなくなったマウスでは社会的認知記憶能力が低下していた



普通のマウス(野生型マウス)は、トレーニング時よりもテスト時の接触時間が短くなり、相手のマウスを記憶していたが、脳内でビタミンAが働かなくなったマウスは、接触時間に変化は見られず、相手のマウスを忘れていたと判断された。

長してから薬によってスイッチを入れ、ビタミンA欠乏状態にするわけです。すると、記憶だけに強い影響が現れたのです。

■記憶への影響は、どのように調べるのですか。

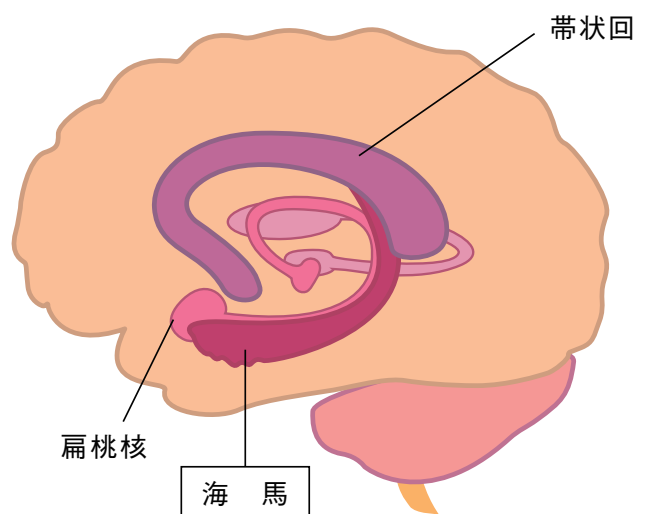
遺伝子操作マウスに別のマウスを覚えさせるというテストを行って調べます(図1)。小さな箱の中に遺伝子操作マウス(Aマウス)と別のマウス(Bマウス)を一緒に入れます。すると、AマウスはBマウスに興味を持ち、臭いをかぐ接触行動をとります。その後、しばらく二匹のマウスを別にして、再びAマウスとBマウスを箱の中に入れます。もしAマウスがBマウスを覚えていれば、臭いをかぐ接触時間が短くなるはずですが、その接触時間を計り記憶力を調べるわけです。すると、Aマウス、つまり遺伝子操作マウスは、最初に箱に入れられたときと同じくらいの時間、Bマウスに接触しました。つまり、相手のことを忘れてしまっていたのです(図2)。

ビタミンAの欠乏により神経伝達物質の受容体の数が減少していた

■ビタミンAの欠乏が、どのように記憶力低下に関係しているか判明しているのですか。

わかっています。脳の中の状態を調べるためには、電気生理学的解析を行います。脳の中で記憶に関係している中枢に海馬という領域があります。(図3)この海馬を400 μ mほどの薄さにスライスし、電気的刺激を与えて、シナプス伝達の状態を調べるわけです。

図3. 海馬の位置

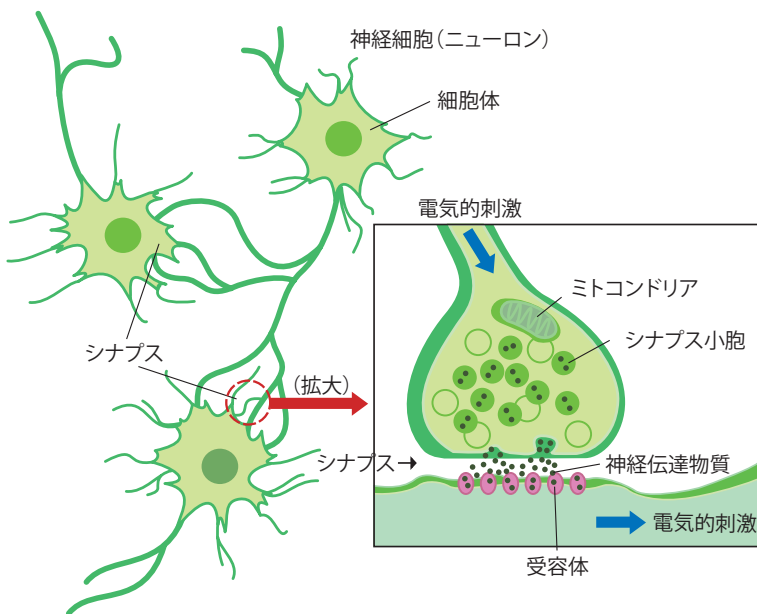


シナプスとは、脳の神経細胞（ニューロン）どうしを繋いでいる構造です。ニューロンとニューロンの間はほんのわずか離れており、片方のニューロンの先から神経伝達物質が放出され、もう片方のニューロンの受容体に結合することで、情報が伝達されます。それをシナプス伝達といいます（図4）。ニューロンの中で情報は電氣的刺激として流れるので、シナプスでの情報伝達の状態は電位の変化に置き換えて見る事ができます。片方のニューロンと、相手側のニューロンの両方に電極を刺し、片方から送った信号が相手側に伝わるかどうかを調べるのです。すると、ビタミンAが欠乏するとシナプス伝達効率が悪くなっていることがわかりました。記憶に関係する海馬でシナプス伝達が悪くなっていることが、記憶力が低下している直接的な原因だと考えられるのです。

■シナプスでの情報伝達がうまく行われていないということですね。

そうです。シナプスでの情報伝達を分子レベルで見ると、ニューロンの端から神経伝達物質であるグルタミン酸が放出され、それが相手側ニューロンのグルタミン酸受容体に結合して情報が伝達されます。ところが遺伝子操作マウスでは、グルタミン酸受容体が減っているために、情報が

図4. ニューロンとシナプス



ニューロンの中を進んできた情報（電氣的刺激）がシナプスに達すると、シナプス小胞が刺激され、そこに含まれる神経伝達物質が放出される。神経伝達物質は、相手側のニューロンにある受容体に結合し、再び電氣的刺激となって情報が伝達される。

伝達されにくくなっていることがわかりました。つまりビタミンAは、グルタミン酸受容体の発現に重要な働きを果たしていると考えられるのです。

■ビタミンAの欠乏によって、すぐにグルタミン酸受容体は減るのでしょうか。

この実験では、遺伝子操作を行って約1カ月後に記憶力テストを行っています。ですから、少なくとも1カ月くらいビタミンAの欠乏状態に陥ると、受容体の数が減って記憶力低下が表れることは確実です。

ビタミンB₁の欠乏による記憶障害は回復できない

■その他に、記憶力に関する栄養素はありますか。

ビタミンB₁は古くから記憶に関係していると言われてきました。ビタミンB₁欠乏症で有名なのは脚気です。脚気は末梢神経でビタミンB₁が欠乏することで生じますが、中枢神経、つまり脳でビタミンB₁の欠乏により起こる病気がウェルニッケ・コルサコフ症候群です。この病気でも記憶力の顕著な低下がみられます。

ウェルニッケ・コルサコフ症候群をマウスで再現することも可能です。マウスにビタミンB₁欠乏食を与え、さらにビタミンB₁の作用を完全に抑えるためにビタミンB₁拮抗薬を毎日投与します。すると、10日ほどでマウスは衰弱した状態になりますが、11日目にビタミンB₁を注射で投与し、さらに通常の食事に戻すと、急速に体力や体重が回復し、3週間ほどで普通のマウスとほぼ同じくらいまで戻ります。ところが、ビタミンA欠乏の実験と同じ記憶力テストを行うと、ビタミンA欠乏と同程度の記憶障害がみられ、その後も記憶障害が続くのです。これは、ビタミンB₁が脳内で一度でも欠乏すると、記憶力の低下は二度と回復しないことを意味します。ウェルニッケ・コルサコフ症候群はアルコールの過剰摂取でも起こりますから、気をつけないといけません。

■ビタミン以外での研究もあるのですか。

私たちは、必須アミノ酸であるトリプトファン欠乏の研究も行っています。ト

トリプトファンは神経伝達物質のセロトニンの原料でもあります。セロトニンは気分を安定化する働きがあるといわれ、不足するとうつ病の原因になると考えられています。トリプトファンが欠乏すると、このセロトニンが不足するため非常に攻撃的になると言われており、私たちがマウスを使って行った実験でも、やはりトリプトファンを50~70%減らすと、マウスは攻撃的になったり情動行動に変化が見られました。また、先ほど説明した遺伝子操作マウスやビタミンB₁欠乏マウスほど顕著ではありませんが、記憶力が低下するという変化もみられました。

このように、ほとんどの栄養素が欠乏すると、脳に何らかの影響が現れるのは確実です。今後は、一つひとつの栄養素について、どのように作用しているのかを調べるが必要になると思います。

魚に含まれる不飽和脂肪酸はPTSDの予防に効果がある

■魚の脂に多く含まれるDHAやDPAなどの不飽和脂肪酸が脳の働きを高めるといわれますが、それについてはいかがでしょうか。

確かにDHAやEPAなどの ω (オメガ) 3系多価不飽和脂肪酸は脳にとって重要な栄養素ですが、健康な人がたくさん摂取すれば脳機能がさらに向上するかというと、確かなことは言えません。しかし十数年前の海外の研究では、魚の摂取量が多い国ほどうつ病が少ないことが報告されています。日本では魚の摂取量が減っていますから、その意味では魚を多く摂ることが大切なことは確かだと言えます。

現在、科学技術振興機構 (JST) の戦略的創造研究推進事業 (CREST) の一環で、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の予防・治療方法を開発するプロジェクトが進んでいます。私も参加しているのですが、このプロジェクトでは魚油とPTSDの予防に関する研究も行われています。PTSDは東日本大震災でも注目されましたが、交通事故でケガをした後に、車に乗れなくなったり、道を歩くと苦しくなるというような形で発症することもあります。事故に遭った直後の患者さんに、何週間か魚油入りカプセルを飲んでもらうという実験では、服用によってPTSDの発症率が減少していました。

不飽和脂肪酸はニューロンの細胞膜を構成し

ている成分の一つですから、不飽和脂肪酸が不足すると、細胞膜を構成する脂肪酸のバランスが飽和脂肪酸に偏ってしまいます。不飽和脂肪酸がある一定の割合で細胞膜に存在すると、ニューロンの働きが安定することは十分に考えられます。このPTSDの研究は、もともと魚の摂取量が少ない人を対象に行っていますので、普段から魚をたくさん摂取していれば、PTSDの予防につながると思われます。

スマートマウスの研究により記憶力向上のメカニズムを追求する

■昨年、先生は記憶力が非常に向上した「スマートマウス」を作製されて話題になりましたが、これはどのようなもののでしょうか。

転写因子CREB遺伝子という遺伝子があるのですが、その機能を阻害すると記憶力が低下することがこれまでに判明しており、転写因子CREBが記憶形成に必須であることがわかっていました。では、CREBの機能を強化するとどうなるかを、遺伝子操作マウスを作製し、様々な種類の記憶テストを実施して確かめました。すると、この遺伝子操作マウスはすべてのテストで非常によい成績を示しました。

現在、なぜこの遺伝子操作マウスの記憶力が向上したのか、この遺伝子が活性化することで脳の中で何が起きているのかを調べています。そのメカニズムがわかれば、認知症などの治療薬の開発にも貢献できると思います。

■薬や食品で記憶力を高めることも可能になるのでしょうか。

先ほども話したように、健康な人が記憶力を高められるかはわかりません。しかし、アルツハイマー病などの認知症や、加齢による記憶力の低下などは、脳の記憶に関する機能がバランスを崩している状態と考えられますから、薬や栄養素などの摂取によってそのバランスを取り戻すことは可能だと思います。健康な人の記憶力を高めるといふより、うまく機能していない部分をフォローするという形で役立つのではないかと考えています。