

論 文 要 旨

2022 年 2 月 24 日

※報告番号	甲第 3 1 1 号	氏 名	藤井 靖之
<p>主論文題名 食感覚の機能性への展開：渋味による認知機能向上作用の解明 Relationship between food sensation and food function: Elucidation of the cognitive improvement by astringent</p>			
<p>B タイププロシアニジン、(-)-epicatechin が C4-C8 で結合したオリゴマーであり、ココアなどの植物性食品に豊富に含まれるポリフェノールである。B タイププロシアニジン含有食品の摂取は、メタボリックシンドロームのリスクファクターである高血圧や脂質異常、血糖異常を改善することが分かっており、また最近では認知機能の維持・向上作用が報告されている。しかし、B タイププロシアニジンの生体利用能は極めて低く、その作用メカニズムは解明されていない。一方、我々の研究グループでは B タイププロシアニジンを高度に含有する画分 (flavan 3-ols 画分) をげっ歯類に単回投与した後に、一過的に循環動態が変動し、エネルギー代謝が亢進したこと、またこれらの変化はアドレナリンブロッカーでキャンセルされることを確認している。以上の結果は、B タイププロシアニジンが交感神経活動亢進作用を引き起こすことを示している。</p> <p>様々な環境の変化によるストレスは、哺乳類では、交感神経刺激を伴う sympathetic-adrenal-medullary axis (SAM) 軸とストレスホルモンの分泌を伴う hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) 軸から構成されるストレス応答系の活性化を引き起こすことが知られている。これらのことから、B タイププロシアニジンの交感神経活動の亢進による生理的変化は、ストレス応答反応によるものである可能性が示唆された。</p> <p>そこで本研究ではまず、B タイププロシアニジンをマウスに投与した後に、HPA 軸の変化を観察することとした。B タイププロシアニジンを高濃度に含有する画分である flavan 3-ols 画分 (10 または 50 mg/kg) または B タイププロシアニジン四量体である cinnamtannin A2 (A2; (-)-epicatechin 四量体、10 又は 100 μg/kg) を単回経口投与した後に経時的に抜脳し、視床下部・室傍核における神経活動マーカーである c-fos mRNA を <i>in situ</i> hybridization (ISH) 法で検出したところ、投与 15 分後において有意な発現の上昇が見られた。脳内ストレスホルモンである副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone ; CRH) mRNA の上昇は、flavan 3-ols 画分 50mg/kg 投与群では 60 分後に、10mg/kg 投与群では 240 分後に見られた。血中コルチコステロン濃度は flavan 3-ols 画分 50mg/kg 投与群において 240 分後に有意に上昇したが、同様な変化は 10mg/kg 投与群では観察されなかった。A2 投与 100μg/kg 投与群では投与 15~120 分後に、10μg/kg 投与群では投与 60 分後および 120 分後において、CRH mRNA 発現が顕著に増加した。以上の結果から、B タイププロシアニジンの単回経口摂取により、HPA 軸の賦活化が確認された。また、これまでに観察されている B タイププロシアニジン投与後の交感神経活動亢進は SAM 軸の活性化の結果であることが示唆された。すなわち、B タイププロシアニジン</p>			

は生体にストレッサーとして認識されることが明らかとなった。

前述したように近年、B タイププロシアニジンの機能性研究のターゲットが末梢組織から中枢神経系にシフトしつつある。特に臨床研究においては、B タイププロシアニジンが豊富に含まれるココアの摂取により、一過的な海馬・歯状回の血流の上昇及び認知テストの成績の向上が報告されている。また、ココアを反復摂取することによって、海馬依存性のリスト学習パフォーマンスが向上することも報告されている。しかしながら、B タイププロシアニジンとこれらの神経活動、特に海馬の機能との関連性は不明である。そこで次の実験では、マウスに 10 日間 A2 を反復経口投与し、並行して bromodeoxyuridine (BrdU) を腹腔内投与した後に、行動薬理的な観察を行うとともに、海馬における神経新生の観察像を観察することとした。行動薬理試験としては、①オープンフィールド試験における自発運動量、②位置認識試験 (空間記憶)、③新奇物体認識試験 (作業記憶)を実施した。行動観察によって得られた動画は、マウスをマーカーとして自動追尾するアルゴリズムを用いて MATLAB で解析した。また抜脳して凍結切片を作成し、海馬における BrdU 陽性細胞を観察した。その結果、A2 の短期反復摂取によって、自発行動量の増加、位置認識試験における探索行動量の増加—すなわち空間記憶の向上が見られたが、新奇物体認識試験では顕著な変化は観察されなかった。また海馬では、歯状回において BrdU 陽性細胞数が顕著に増加したが、CA1・CA3 領域では変化は見られなかった。これらのことから、短期間の B タイププロシアニジン反復投与は記憶・学習などの脳機能と関係する海馬における成体神経再生を亢進させ、空間記憶を向上させることが示唆された。

以上のことから B タイププロシアニジンの摂食刺激は、適度なストレッサーとして生体に認識されてストレス応答を惹起し、反復摂取することで海馬が刺激され、成体神経新生が亢進され、空間記憶が向上することが示唆された。しかしながら、B タイププロシアニジンの摂食刺激がどのように生体に認識され、脳機能を活性化するのかについては未だ不明であり、今後更に検討を重ねる必要がある。

※印欄記入不要