

# 脳機能とタンパク質栄養

早瀬 和利\*

## 1. はじめに

これまで、当研究室では、タンパク質栄養と体タンパク質代謝について研究を進め、特にこの 30 年間は主として、「脳機能」に着目し、栄養との関わりについて明らかにしてきた。本稿では以下にその概要を示す。

臓器内のタンパク質の量は、食餌タンパク質の量的、質的变化といった栄養条件の程度により容易に変動し、このような体タンパク質代謝の変動は、タンパク質合成とタンパク質分解のバランスを反映したものであることから、生理的条件下での内臓、骨格筋のタンパク質合成、分解が多くの研究者により報告されてきた。一方、神経細胞の集合体である脳においても、タンパク質は重要な栄養素である。しかしながら、学習、記憶、神経伝達物質についてはよく研究され、意外と容易に脳内物質代謝が、栄養素や食品成分の影響を受けることが明らかとなっているが、タンパク質合成など栄養素代謝については、詳細なデータがほとんど無い。間近に迫った日本における超高齢化社会のことを考慮すると、若年者とともに高齢者の脳機能を維持する上で栄養がどう関わっているか検討することは、社会的にも強く求められている課題である。

そこで、脳機能としてタンパク質合成を取り上げ、食餌タンパク質、ホルモン、機能性成分の影響について詳細を明らかにした。

## 2. タンパク質栄養と脳タンパク質合成

脳タンパク質合成速度の測定には、多くの研究者に利用されている Garlick らの  $^3\text{H-Phe}$  (放射性フェニルアラニン) の大量投与法を用い実施した。<sup>1)</sup> 大量投与法とは、ある種の放射性同位元素を含むアミノ酸を一度に大量投与し、一定時間後、脳タンパク質に取り込まれた RI (放射性同位元素) 量と遊離アミノ酸に含まれる RI 量を測定することで、タンパク質合成を算出するものである。一種類だけのアミノ酸を大量に投与することが、生理的諸機能に影響を及ぼすのではないかという疑問は残るが、現時点でタンパク質合成の測定に大量投与法以外に方法はないことから、大量投与法を用いている。これまで、脳のタンパク質合成と栄養についての知見が得られなかった理由の一つに、測定方法が存在しなかったことが挙げられるが、当研究室において、大量投与法が脳タンパク質合成の測定に使用できることを初めて証明した。

幼若ラット、成熟ラットのいずれにおいても、食餌タンパク質量の低下に伴い、大脳、小脳、海馬、脳幹といった多くの脳の部位でタンパク質合成速度が低下するか、その傾向を示した。<sup>2)</sup> またカゼイン食、小麦グルテン食、ゼラチン食摂取の順で、栄養価の低下に伴い合成速度が低下

---

\*愛知教育大学家政教育講座

するか、その傾向を示した。脳の RNA 濃度はタンパク質栄養の影響を受けず、タンパク質合成速度は、RNA activity に依存していることが示された。本結果は、脳内のタンパク質代謝が、タンパク質栄養により容易に変動することを証明しており、当時国内外の栄養学研究者から、大きな反響を呼んだ。

RNA activity は、多くの研究者によりタンパク質合成の翻訳過程を反映していることが報告されているが、あくまで計算値であることから、栄養条件下で翻訳過程の変動において重要とされる開始過程に着目した。40S リボソーム S6 タンパク質のリン酸化酵素 S6K1 (S6kinase) をリン酸化する mTOR (target of rapamycin) の活性が、重要な開始過程の調節因子であり、S6K1 リン酸化は、低タンパク質食、低栄養価タンパク質食摂取で低下し、翻訳過程の開始因子の重要性が明らかとなった。<sup>3)</sup>

タンパク質合成の転写過程については、学習・記憶の神経活動において重要な役割が期待されるタンパク質成分の NGF (Nerve growth factor, 神経成長因子) に着目し、その mRNA を決定した。学習・記憶活動の中核である海馬において、低タンパク質食、低栄養価タンパク質食で NGF の濃度並びに mRNA が低下し、タンパク質栄養による脳タンパク質合成の変動において、転写過程の重要性も示唆された。<sup>4)</sup> また NGF は、学習・記憶の神経活動において中核ともされるコリン作動性ニューロンにおいて、細胞の成長促進・維持、細胞死の抑制等を通じ、重要な役割を担っており、今回の結果から、脳機能がタンパク質栄養に依存する可能性が示されたことは興味深い。

### 3. ホルモン動態と脳タンパク質合成

女性ホルモンは、骨密度並びに循環器機能の維持・改善といったよく知られている機能だけでなく、最近では memory との関連など脳機能における役割に関心が高まっている。閉経モデル(卵巣摘出)雌ラットに女性ホルモン投与で、脳タンパク質合成速度が促進され、本結果は、高齢女性の脳機能を考える上で重要な知見であると考えられる。<sup>5)</sup>

脳下垂体の疾患で、memory が低下することが人の研究で報告され、これまでも多くの臓器のタンパク質合成を促進することが知られている成長ホルモンについて検討したところ、脳下垂体摘出ラットによる成長ホルモン不足ラットに、成長ホルモン(GH)投与で、脳タンパク質合成速度は回復した。<sup>6)</sup>

### 4. 機能性成分と脳タンパク質合成

イソフラボンは、大豆に含まれるポリフェノール類の一種で、女性ホルモンと類似の働きがあり、機能性成分として関心が高い。閉経モデル雌ラットに大豆に最も多く含まれるイソフラボンであるゲニステインを食餌に添加し摂取させると、大脳、小脳、海馬の各部位のタンパク質合成速度は増加し、高齢女性におけるイソフラボンの重要性を明らかにした。<sup>7)</sup>

$\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) は、脳においてグルタミン酸の脱炭酸反応で形成されることが発見さ

れたタンパク質非構成アミノ酸であり、ストレス改善、血圧安定化など抑制性アミノ酸として知られている。これまでに、GABAの経口摂取で血中GH濃度が上昇することが認められており、脳タンパク質合成との関連について検討した。0.5% GABAを添加した食餌の摂取で、脳タンパク質合成速度が有意に増加し、脳下垂体摘出によるGH不足ラットでは、GABAの影響は消失し、GABAによる脳タンパク質合成の促進作用には成長ホルモンの重要性が考察された。<sup>8)</sup> 他方、GABAは血液から脳内には入れないとされており、GABAが成長ホルモン分泌を促すメカニズムは長年未解決の課題であった。寒川らの報告によると、<sup>9)</sup> ホルモン作用を有するグレリンは、消化管において作用し、迷走神経を通じて脳下垂体からのGH分泌を促すことが証明された。当研究室のGABA研究では、食餌からGABAを摂取させており、GABAによるGH分泌の調節メカニズムにおいて、消化管の関与を検討することは興味深い。そのためには、グレリンの作用不足のラットを用いることが不可欠であり、GABA摂取で血中のグレリンが増加するかどうか、並びに、グレリン受容体の阻害剤を事前投与することで、GABAのGH分泌促進作用は認められなくなるかどうか、今後検討する必要がある。

オルニチンは尿素サイクルの中間代謝産物として、尿素の生成に寄与しているアミノ酸であるが、人のデータでオルニチンの経口摂取で血中GH濃度が上昇することから、脳機能への関与が期待されるタンパク質非構成アミノ酸である。0.7% オルニチンを添加した食餌の摂取で、脳タンパク質合成速度が有意に増加し、脳下垂体摘出によるGH不足ラットでは、オルニチンの影響は消失し、オルニチンによる脳タンパク質合成の促進作用においても成長ホルモンの重要性が考察された。<sup>10)</sup>

以上のように、脳の各部位のタンパク質合成が、タンパク質栄養、ホルモン動態、機能性成分に依存して変動することが明らかとなった。若年者並びに高齢者の脳機能を視野に入れた脳タンパク質合成と栄養に関する初めての研究であり、タンパク質栄養学に貢献するとともに、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ことが期待される。

## 参考文献

1. **Garlick PJ, McNurlan MA, Preedy VR.** (1980) A rapid and convenient technique for measuring the rate of protein synthesis in tissues by injection of [<sup>3</sup>H]phenylalanine. *Biochem J* **192**: 719-723.
2. **Hayase K, Koie M, Yokogoshi H.** (1998) The quantity of dietary protein affects brain protein synthesis rate in aged rats. *J Nutr* **128**: 1533-1536.
3. **Ohsumi M, Yoshizawa F, Hayase K, Yokogoshi H.** (2010) Effect of quality and quantity of dietary

protein on 4E-BP1 and S6K1 phosphorylation of brain in aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol* **56**: 319-325.

4. **Tujioka K, Shi X, Ohsumi M, Tuchiya T, Hayase K, Uchida T, Ikeda S, Morishita A, Yokogoshi H.** (2009) Effect of quantity and quality of dietary protein on choline acetyltransferase and nerve growth factor, and their mRNAs in the cerebral cortex and hippocampus of rats. *Amino Acids* **36**: 13-19.
5. **Hayase K, Tanaka M, Tujioka K, Hirano E, Habuchi O, Yokogoshi H.** (2001) 17- $\beta$ -Estradiol affects brain protein synthesis rate in ovariectomized female rats. *J Nutr* **131**: 123-126.
6. **Ohsumi M, Tujioka K, Hayase K, Nagata S, Yokogoshi H.** (2008) The growth hormone affects the brain protein synthesis rate in hypophysectomized aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol* **54**: 76-81.
7. **Lyou S, Hirano E, Tujioka K, Mawatari Y, Hayase K, Okuyama S, Yokogoshi H.** (2002) Dietary genistein affects brain protein synthesis rates in ovariectomized female rats. *J Nutr* **132**: 2055-2058.
8. **Tujioka K, Ohsumi M, Sakamoto K, Thanapreedawat P, Akao M, Kim M, Hayase K, Yokogoshi H.** (2011) Effect of dietary  $\gamma$ -aminobutyric acid on the brain protein synthesis rate in hypophysectomized aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol* **57**: 285-291.
9. **Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K.** (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402**: 656-660.
10. **Tujioka K, Yamada T, Abiko H, Aoki M, Morishita K, Hayase K, Yokogoshi H.** (2012) Effect of dietary ornithine on the brain protein synthesis rate in hypophysectomized aged rats. *J Nutr Sci Vitaminol* **58**: 346-353.