【解説】

食品成分と脳機能の研究動向

陽東 藍^{*1}, 横越英彦^{*2}

摂取した食物が脳内代謝を変動させ、脳機能活動に影響を及ぼすことが多く報告されてきた。これまでも同様のタイトルでの記述をしており⁽¹⁾、今回は、比較的最新の動向について紹介する。また、脳機能に食品や食品成分がどのような影響を与えるか、それをどのように評価するかについての新しい手法も開発されてきており、食品や食品成分の情動への影響などの脳機能効果がより解明されやすくなった。

はじめに

脳は、解剖学的に神経系のなかの中樞神経系に位置づけられ、重さ約1.3 kgで、千億以上の神経細胞からなり、知覚、運動、精神活動に関与する。摂食後の脳の状態、または脳活動を調べることによって、食品または食品成分が脳機能にどのような影響を与えるかが解明され、日常の食事が心身の健康を保つためにより大きな役割を担うことが可能となる。たとえば、高ストレス社会において、日々のストレスの蓄積はやがて精神・神経疾

患の発症につながり、うつ病、自殺などさまざまな社会問題を引き起こしている。心の健康を保つためには、普段からストレスをためない工夫が肝要である。ここで、情動を支配する脳活動に働きかけ、ストレス低減や、気分改善を催す食品・食品成分が大きな手助けとなる。摂取した食物がいかに脳内代謝を変動させ、脳機能や脳活動に影響を及ぼすかの研究動向について、1. 脳のエネルギー源となる食品成分、2. 脳の構成成分となる食品成分、3. 脳機能活動に影響を与える食品成分、4. 現在用いられている脳機能の解析法の項目別に述べる。

脳のエネルギー源となる食品成分

脳のエネルギー源は血液中のブドウ糖であるが、近年、乳酸も脳神経のエネルギー源であることが発見され⁽²⁾、今後の脳機能保護などに関する研究の発展に新しい切り口が提供された。

脳の構成成分となる食品成分

脳の乾燥重量の6割を占めるのは脂質である。近年、

The Development of Studies about Food Component and Brain Function

Ai YOTO, Hidehiko YOKOGOSHI, ^{*1}静岡県産業振興財団, ^{*2}中部大学応用生物学部

リン脂質のさまざまな機能性が研究されてきた。たとえばホスファチジルセリン (PS) は脳機能低下の予防や改善を期待できる食品素材であるブレインフード (脳の栄養素) の一つであり、アルツハイマー病改善の医薬品として開発された^(3,4)。また、グリセロホスホリルコリン (α -GPC) はリン脂質分子から脂肪酸をなくした構造であるため、生体内で代謝調節と細胞機能維持に欠かせないコリンへの代謝が容易である。脳に対する機能として若年の脳機能向上、高齢者の認知症に対する改善効果および心臓手術後の高次脳機能障害の予防効果が示唆されている^(5,6)。

ドコサヘキサエン酸 (DHA) は、不飽和脂肪酸の一つで魚油に多く含まれ、記憶の形成促進など脳機能改善、抗痴呆作用が多く報告されている^(7,8)。また、アラキドン酸を中心とするn-6系の不飽和脂肪酸 (PUFA) は脳の抗加齢食品素材として効果をもち、老齢ラット動物実験 (食餌効果) によって行動学 (迷路学習)・電気生理学 (脳組織での信号伝達特性)・光生理学 (海馬各部での Ca^{2+} 動態)・膜生物物理学 (垂体細胞の膜流動性特性)・免疫組織化学 (海馬歯状回での細胞新生) などの手法を用いて、学習・記憶と関連する脳の海馬で検討され、いずれの項目においても、通常餌で飼育したものに比べPUFA補給によって優位な成績の向上が確認された⁽⁹⁾。

脳機能活動に影響を与える食品成分

1. 核酸

核酸は神経細胞やグリア細胞などの分化に必要な物質である。ヌクレオシド-ヌクレオチド混合食によるマウスの記憶低下抑制作用⁽¹⁰⁾や、シロサケ白子由来DNA摂取は、マウスの学習・記憶能力の低下および老化による行動や外観の変化が有意に抑制され、脳機能改善効果を示すとの報告がある⁽¹¹⁾。

2. ビタミンやミネラル

脳内の代謝調節物質としてビタミンやミネラルなどはエネルギーの生成、脳内物質の合成・分解系への関与、酵素反応や情報伝達物質の放出制御を担う。魚介類などに含まれるカルニチンは脂肪酸代謝とは別に脳機能改善に役立つと注目されている⁽¹²⁾。

3. ポリフェノール

プロアントシアニジン・エピカテキン・シアニジン3-グルコシドなどを豊富に含まれる黒大豆ポリフェノール

をラットへ投与すると大脳組織中で酸化ストレスの抑制効果が報告されている⁽¹³⁾。生薬陳皮に含まれるポリメトキシフラボンnobiletinは動物実験で記憶障害・学習障害を改善する作用が示唆されている⁽¹⁴⁾。また、ブドウの果皮などに含まれる抗酸化物質のレスベラトロールがアルツハイマー病の予防に役立つとの発表もある⁽¹⁵⁾。

4. アミノ酸・タンパク質

脳機能の重要な調節因子の一つである神経伝達物質はアミノ酸、またはアミノ酸から合成される物質である。食品から摂取されるアミノ酸類と脳機能についての最新動向を次に述べる。

グルタミン酸の摂取は舌咽神経、迷走神経胃枝および迷走神経腹枝の求心性神経活動を増加し、腹部迷走神経各枝の遠心性神経活性を引き起こす。さらにラットの胃内投与で脳の島皮質、辺縁系視床下部など領域を活性化し、風味嗜好性学習を誘導することが観察されている⁽¹⁶⁾。

クレアチンは腎臓と肝臓でも合成され、大部分がクレアチンリン酸として筋肉に存在しているが、海馬神経細胞のミトコンドリアを活性化させることにより、シナプス形成を促進すること、選択的セロトニン再取込阻害薬 (SSRI) 慢性投与による海馬歯状回領域の未成熟化に抑制をかける分子である可能性が報告されている⁽¹⁷⁾。

緑葉の主要タンパク質リブロース1,5-ビスリン酸カルボキシラーゼ/オキシゲナーゼ (RuBisCO) に由来するオピオイドペプチド (rubiscolin-6) の経口投与は、中枢 δ 受容体の下流で、プロスタグランジン (PGD2)-DP1受容体およびニューロペプチドY (NPY)-Y1受容体系を介して強力な摂食促進作用を呈するほか、抗不安作用と学習促進作用を併せ持つことが、高齢者対応食品の素材として応用が期待される⁽¹⁸⁾。

ニワトリのムネ肉に多く含まれるジペプチドであるカルノシンは、神経伝達、シナプス可塑性、神経細胞毒や神経老化などに関与すると言われている脳内一酸化窒素 (NO) 産生を刺激し、脳の抗酸化システムの機能改善効果、そして抗うつ効果の可能性が報告されている⁽¹⁹⁾。

緑茶成分であるテアニン (γ -グルタミルエチルアミド) は一過性脳虚血による脳神経細胞死の保護作用、興奮性神経細胞死抑制作用、神経成長因子合成に及ぼす作用などが報告されている。また、脳内神経伝達物質変動と記憶学習能にも影響を及ぼし、ヒトに対しての精神活動にまで影響を及ぼす可能性が明らかにされた⁽²⁰⁾。これまで動物や細胞を用いた実験により、テアニンの機能効果や作用機序が解明されつつあるが、ヒトを対象とし

た研究も行われてきた。脳波計を用いたヒトボランティア試験による研究で、テアニン200 mgを溶かしたテアニン水を飲んだグループは、対照の水摂取グループに比べ、摂取後40分からリラックス時に観測される α 波の顕著な発現が観察されたことから、テアニンのリラクゼーション効果が示唆された⁽²¹⁾。また、抗ストレス作用については、計算負荷後の不安尺度や、唾液中IgAによる評価から、テアニンが自律神経系を介して計算負荷に対する抗ストレス効果を示した⁽²²⁾。

γ -アミノ酪酸（GABA）は、緑茶やトマトなど日常摂取する食材に含まれるアミノ酸である。脳においては抑制性の神経伝達物質として機能するが、GABAは血液脳関門を介して脳内に取り込まれない。しかし、GABAを摂取することによりストレスマーカーが抑制されることから、抗ストレス作用を有すると考えられている。早瀬らは、高齢女性の脳機能に対する機能性成分の役割について明らかにするため、卵巣摘出による閉経モデルラットを用いた研究で、脳タンパク質合成速度、大脳、小脳においてのRNA activityはGABAの摂取により有意に増加し、脳においてタンパク質合成に影響を与えることが明らかになった⁽²³⁾。

筆者らは63名のヒトボランティアにテストサンプル（100 mgのGABA入りカプセル、プラセボとしてデキストリン入りカプセル）を摂取させた後、ストレス負荷として10分間の単純計算と5分間の音弁別ボタン押し反応タスクを課し、摂取直後とストレス負荷後の気分調査（POMS）と脳波測定（閉眼安静）を行った。プラセボ摂取に比べ、GABA摂取条件でストレスによるPOMSの活力スコアの低減（図1）や、前頭部の脳波活動（ α 波と β 波）の抑制（図2）が有意に軽減され、GABAの抗ストレス効果が示された⁽²⁴⁾。

単品の食品成分ではなく、普段摂取している食品中のアミノ酸の効果についての研究も行った。普通の煎茶に比べ、GABAやテアニンを含めアミノ酸含有量が2～3倍に多い白葉茶と、深蒸し煎茶（さがら）および水をテストサンプルとして行ったヒトボランティア試験で、白葉茶の抗ストレス効果を評価した⁽²⁵⁾。クレベリンテストを長時間繰り返すこと（15分×4回）によるストレス負荷時前後において生化学的手法により評価を行った結果、白葉茶飲料の摂取は水条件に比べて、計算タスクにより惹起されるストレスに伴う唾液中クロモグラニンA（CgA）の上昇を有意に抑制した（図3）。

図1 ■ サンプル（GABA・プラセボ）摂取後計算タスク負荷（ストレス）前後のPOMSの活力スコア平均値
文献24から改変。

図2 ■ サンプル（GABA・プラセボ）摂取後計算タスク負荷（ストレス）前後の前頭部 α 波・ β 波帯域パワー平均値
文献24から改変。

茶飲料摂取前後の CgA 濃度 ($n=17$, mean $\pm$ S.E)

図3 ■ 摂取サンプル (水, 煎茶さがら, 白葉茶) 各条件別クレベリンテスト (ストレス負荷) 前後の唾液クロモグラニンA濃度変化量平均値

文献25より引用。

現在用いられている脳機能の解析法

1. 動物実験による評価

動物実験では、脳機能に対する栄養素あるいは食品成分の効能の評価する行動薬理学的評価法が次のようにまとめられている。1) 一般行動の評価法：オープンフィールド試験、ホールボード試験、自発運動活性測定試験、ロータロッド試験、尾懸垂試験、2) 不安関連行動の評価法：高架式十字迷路試験、明暗試験、恐怖条件づけストレス試験、3) 抑うつ関連行動の評価法：強制水泳試験、尾懸垂水泳試験、学習性無力試験、4) 学習・記憶関連行動の評価：モーリス型水迷路試験、受動的回避学習試験、放射状迷路試験、新規物体認識試験などがある⁽²⁶⁾。これらに加え、血圧分析や、陽電子放射断層撮影 (PET)、機能的核磁気共鳴撮像法 (fMRI) などを用いて食品成分が引き起こす中枢神経系活動、自律神経系活動の活性化を追跡することで食品成分の機能性を評価する。

2. ヒトの主観的情動評価

ヒトボランティア試験においても、食品成分の摂取が疲労、ストレスなどに伴う情動変化に与える影響を検出することによって脳機能への効果を評価する多くの手法が開発されている。アンケート調査を中心とする心理学

的手法として、BDI (Beck Depression Inventory, ベック抑うつ質問票), GHQ3 (The General Health Questionnaire, 精神健康調査), SDS (Self-rating Depression Scale, うつ病自己評価尺度), SRRS (Social Readjustment Rating Scale, 社会再適応評価尺度), STAI (State-Trait Anxiety Inventory, 状態・特性不安検査), 職業性簡易ストレス調査票, VAS法 (Visual Analog Scale, 視覚的アナログ尺度), POMS (Profile of Mood States, 気分プロフィール検査) などがある。

3. 遺伝子学, 生化学的手法

遺伝子学, 生化学的ストレスマーカーに、うつ病にかかわる候補遺伝子が800種類以上同定され、心の状態を客観的に評価できるDNAチップや、末梢血のトリプトファンヒドロキシラーゼ (TPH1) 遺伝子の発現量を測定することにより、ストレスの程度を定量化できる。情動にかかわる免疫機能活動に着目して、カテコールアミン、コルチゾールなどのストレスホルモンの血中濃度や、カテコールアミンおよび代謝物質の尿中濃度、唾液中コルチゾール、 α -アミラーゼ、クロモグラニンA濃度などの測定が、気分やストレス評価の指標として用いられる。

4. 電気生理学的手法

心の状態は脳の活動により与えられるが、脳活動をとらえる測定デバイスを大きく分けると、脳波 (electroencephalogram; EEG), 脳磁図 (magnetoencephalogram; MEG), 近赤外分光法 (near infrared spectroscopy; NIRS), 機能的核磁気共鳴撮像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI), 陽電子放射断層撮影 (PET) などがある。EEGは脳活動で生じる電気変化をとらえ、覚醒度や集中度、情動変化を評価するいくつかの手法が用いられている。たとえば脳の周波数 (f) は、 δ ($f < 4$ Hz, 深い睡眠状態, 意識全くなし), θ ($4 \text{ Hz} \leq f < 8$ Hz, 浅い睡眠状態, 意識はかなり低い), α ($8 \text{ Hz} \leq f \leq 13$ Hz, 心がゆったりした気分, リラックス状態), β ($13 \text{ Hz} < f$, 緊張や不安, 興奮した状態) に分類され、前頭正中部位付近に観測される6~7 Hzの θ 波 (FM θ) は、精神作業中に多く出現し、覚醒水準、注意集中、作業の難易度、緊張の度合いなどに関連する。MEGは脳活動で生じる磁場変化をとらえる。NIRSはヘモグロビン量を近赤外光の反射から測定する。fMRIは、酸化ヘモグロビンが脱酸化ヘモグロビンへ変化するときの共鳴変化を計測する。PETはブドウ糖代謝を放射線の測定により、脳の局所血流量やブドウ糖代謝率な

どが観測できる。

一方、自律神経系活動は循環器系、消化器系、呼吸器系、内分泌系、神経筋系などの臓器を支配し、視床下部で脳辺縁系や新皮質と神経連絡をもつ。緊張や興奮などの何らかのストレス状態で交感神経系活動の亢進に伴い、心拍数の増加（心電図）、呼吸運動の促進、（末梢）血管の収縮、血圧の上昇、（精神性）発汗の増加、消化活動の抑制（胃電図）、涙の分泌の促進、瞳の拡大（瞳孔直径）などが自律神経系の指標として用いられる。また、末梢血管の収縮には末梢血流量つまり脈波、発汗量については、皮膚電気活動（EDA）などを指標とする計測法が確立されている。

おわりに

脳機能改善食品成分は、高齢化・高ストレス社会においてニーズが高まる一方である。食品成分が脳機能活動に作用し、心と体の健康維持に影響を与えるのは、体内の代謝の変動のみならず、食品の色、香り、食感、あるいは知識や情報、聴覚刺激などにも介して作用するため、「五感栄養学」を提唱してきた⁽²⁷⁾。一方、こうした食品・食品成分の総合的な機能性効果の効き方は個人差があり、各々の食品成分に対する感受性、さらに摂取時の健康状態や嗜好特性の相違も大きい。同時に多様な手法を用いてさまざまな側面から総合的に、そして簡便に脳機能評価できるシステムの開発が進めば、食品成分による脳機能改善、生活の質の向上、やがては社会全体の健康により効率的に貢献できることを期待したい。

文献

- 1) 横越英彦：化学と生物，**40**, 820 (2002)。
- 2) L. Pellerin: *Diabetes Metab.*, **36** (Suppl. 3), S59 (2010)。
- 3) W. D. Heiss, J. Kessler, R. Mielke, B. Szekely & K. Herholz: *Dementia*, **5**, 88 (1994)。
- 4) J. Suchy, A. Chan & T. B. Shea: *Nutr. Res.*, **29**(1), (2009)。
- 5) S. Sigala, A. Imperato, P. Rizzonelli, P. Casolini, C. Misale & P. Spano: *Eur. J. Pharmacol.*, **211**, 351 (1992)。
- 6) L. Parnetti, F. Amenta & V. Gallia: *Mech. Ageing Dev.*, **122**, 2041 (2001)。
- 7) M. Minami, S. Kimura, T. Endo, N. Hamaeue, M. Hirafuji, H. Togashi, M. Matsumoto, M. Yoshioka, H. Saito, S. Watanabe *et al.*: *Pharm. Biochem. Behav.*, **58**, 1123 (1997)。
- 8) S. Favreliere, M. C. Perault, F. Huguet, D. De Javel, N. Bertrand, A. Piriou & G. Durand: *Neurobiol. Aging*, **24**, 2332 (2003)。
- 9) T. Fukaya, T. Gondaira, Y. Kashiya, S. Kotani, Y. Ishikura, S. Fujikawa, Y. Kiso & M. Sakakibara: *Neurobiol. Aging*, **28**, 1179 (2007)。
- 10) T. H. Chen, M. F. Wang, Y. F. Liang, T. Komatsu, Y. C. Chan, S. Y. Chung & S. Yamamoto: *J. Nutr.*, **130**, 3085 (2000)。
- 11) 御手洗 誠, 許 慈芳, 王 銘富, 平原弘志, 関戸治知, 星野躍介, 江成宏之, 山本 茂: 日本食品科学工学会誌, **55**, 461 (2008)。
- 12) S. Kobayashi, M. Iwamoto, K. Kon, H. Waki, S. Ando & Y. Tanaka: *Geriatr. Gerontol. Int.*, **10** (Suppl. 1), S99 (2010)。
- 13) 難波文男: 食品工業, **54**(18), 65 (2011)。
- 14) 山國 徹, 中島 晶, 大泉 康: 日本薬理学雑誌, **132**, 155 (2008)。
- 15) S. S. Karuppagounder, J. T. Pinto, H. Xu, L. H. Chen, M. F. Beal & G. E. Gibson: *Neurochem. Int.*, **54**, 111 (2009)。
- 16) A. Kitamura, T. Tsurugizawa, A. Uematsu, K. Rorii & H. Uneyama: *J. Pharmacol. Sci.*, **118**, 138 (2012)。
- 17) 鬼澤直樹, 豊田 淳, 豊田裕子: 食肉に関する研究調査成果報告書, **29**, 19 (2011)。
- 18) 大日向耕作, 金子賢太郎: 食に関する助成研究調査報告書, **23**, 1 (2010)。
- 19) 友永省三: 栄養生理研究会報, **52**, 37 (2008)。
- 20) 横越英彦: *Funct. Food*, **3**(3), 238 (2010)。
- 21) L. R. Juneja, D. C. Chu, T. Okubo & H. Yokogoshi: *Trends Food Sci. Tech.*, **10**, 199 (1999)。
- 22) K. Kimura, M. Ozeki, L. R. Juneja & H. Ohira: *Biol. Psychol.*, **74**, 39 (2007)。
- 23) 早瀬和利, 辻岡和代, 横越英彦: 食に関する助成研究調査報告書, **21**, 19 (2008)。
- 24) A. Yoto, S. Murao, M. Motoki, Y. Yokoyama, N. Horie, K. Takeshima, K. Masuda, M. Kim & H. Yokogoshi: *Amino Acids*, **43**, 1331 (2012)。
- 25) 陽東 藍, 村尾咲音, 横越英彦: 日本生理人類学会誌, **16** (特別号2), 96 (2011)。
- 26) 武田弘志, 辻 稔: イルシー, **108**, 84 (2012)。
- 27) 横越英彦: 日本食生活学会誌, **20**, 270 (2010)。

プロフィール

陽東 藍 (Ai YOTO)

＜略歴＞2007年千葉大学大学院自然科学研究科人間・地球環境科学専攻博士後期課程修了，工学博士取得／静岡県立大学食品栄養科学部特別研究員，しずおか産業創造機構研究員を経て，静岡県産業振興財団研究員＜研究テーマと抱負＞食品または食品成分がヒトの心身に与える効果を評価することを中心に、ヒトの五感を刺激するすべてのものを生体計測により評価することに興味をもつ＜趣味＞子育て

横越 英彦 (Hidehiko YOKOGOSHI)

＜略歴＞1975年名古屋大学大学院農学研究科農芸化学科博士課程満了，農学博士取得／名古屋大学農学部助手，静岡県立大学食品栄養科学部助教授，静岡県立大学食品栄養科学部および大学院生活健康科学研究科教授を経て，現在，中部大学応用生物学部教授。静岡県立大学名誉教授＜研究テーマと抱負＞食品成分の栄養的代謝特異性に関する研究を通じ，最近では，特に脳内神経伝達物質の代謝変動と脳機能，また，情動に関する研究に取り組んでいる＜趣味＞スポーツ観戦，散歩