

## 学 位 論 文 の 要 旨

滋賀県立大学大学院博士後期課程

人間文化学研究科 生活文化学 専攻

健康栄養論研究 部門

氏 名 関根 愛莉

内因性神経調節物質キヌレン酸を変動させる因子と栄養成分の解明

To elucidate the factor and nutritional ingredient for changing endogenous neuromodulator kynurenic acid production

(以下 論文の要旨)

健康寿命を延伸し、社会生活機能を維持・向上するためには身体的な健康に加えて精神的な健康が重要である。栄養学的手法を用いた脳機能調節が可能になれば、精神疾患の発症予防や改善に繋がると考え、トリプトファンの代謝産物であるキヌレン酸 (KYNA) に着目した。KYNA は生理的濃度で  $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体や NMDA 受容体のアンタゴニストとして作用する。脳内 KYNA 濃度の増加はこの作用を介してドーパミンなどの神経伝達物質の放出を抑制し、統合失調症様の高次脳機能低下を導く。また、統合失調症患者の脳には高濃度の KYNA が蓄積している。これらのことから、KYNA 代謝異常が精神疾患を誘発する可能性が指摘されている。国内外の KYNA 研究のほとんどは KYNA 産生を抑制する薬剤の開発に向けられており、予防医療の観点での研究は少ない。さらに、脳内 KYNA 産生変動を引き起こす因子に関する知見は限られており、それゆえ、KYNA 代謝異常に起因する脳機能低下、精神疾患発症に関する機序についても不明な点が多い。KYNA 産生制御を介して脳機能を調節するためには、KYNA 産生に関する機序を理解することが重要である。本学位請求論文では、脳内 KYNA 産生を変動させる因子と KYNA 産生を制御する栄養成分を解明することを目的とした。

KYNA 産生を制御する栄養成分としてアミノ酸に着目した。KYNA の前駆物質キヌレニン (KYN) の脳内への取り込みや脳内の KYNA 合成反応がアミノ酸と拮抗する可能性を見出し、脳内 KYNA 産生を制御するアミノ酸を *in vitro* でスクリーニングした。ラット大脳皮質から作成

した組織切片を用い、タンパク質を構成する 20 種のアミノ酸を添加した時の KYNA 産生量および KYN 取り込み量を測定した。結果、10 種のアミノ酸が KYNA 産生を抑制することがあきらかになった。KYN 取り込み量の結果から、10 種のうち 5 つ (Leu, Ile, Phe, Met, Tyr) はアミノ酸の脳内への取り込みの阻害、残りの 5 つ (Ala, Cys, Glu, Gln, Asp) は KYNA 合成反応を阻害する作用があると示唆された。

Leu, Ile, Phe, Met, Tyr と KYN は共に大型中性アミノ酸輸送トランスポーター (LAT) を介して脳内に取り込まれることが細胞レベルで分かっている。そこで、次に LAT 阻害剤 BCH をもちいて *in vitro* および *in vivo* 実験をおこない、脳内 KYN 取り込みと KYNA 産生の関係をより明確にした。*in vitro* 実験ではアミノ酸スクリーニングと同様にラット大脳皮質組織切片をもちいた。BCH は添加濃度依存的に KYN 取り込みを抑制し、それに伴って KYNA 産生を抑制した。*in vivo* 実験では BCH をマウスに投与し、脳中 KYNA, KYN 濃度を測定した。結果、KYN 投与によって上昇した脳内 KYN, KYNA 濃度の上昇が抑制された。これらのことから、LAT の制御が脳内 KYN 取り込みを介した KYNA 産生調節に寄与することが明らかになった。

3 つ目に、脳内 KYNA 産生変動因子の解明について実験をおこなった。脳内 KYNA 酸量は前駆体 KYN 量に依存することから、末梢トリプトファン代謝変動に起因する血中 KYN 濃度の上昇が脳内 KYNA 産生を亢進する可能性を考えた。肝障害モデル動物では末梢トリプトファン代謝が変動することが分かっていることから、チオアセトアミド (TAA) 誘発性急性肝炎モデルラットを作成し、脳組織および末梢の KYN, KYNA 濃度を測定した。TAA 投与モデルでは Vehicle 投与と比べて脳組織中の KYN, KYNA 濃度が高値であった。また、血中 KYN も TAA 投与モデルで高値であり、肝臓のトリプトファン代謝関連酵素にも変化を示した。これらのことから、急性肝炎による末梢トリプトファン代謝変化が脳内 KYNA 産生を上昇させることがあきらかになった。

1, 2 つ目の研究から、食事性アミノ酸摂取による血液脳関門の LAT の制御が脳内 KYNA 産生の調節を介して脳機能保護を可能にすることが示唆された。3 つ目の研究から、急性肝炎による肝機能低下が脳内 KYNA 産生を誘発する因子となることが示唆された。アミノ酸摂取や肝機能に着目することで、KYNA 代謝異常に起因する精神疾患の早期発見や予防が可能になると期待できる。