

Integrative studies on the functionality of Tyr-containing dipeptides on brain metabolism and cognitive functions

市瀬, 嵩志

<https://hdl.handle.net/2324/4110570>

出版情報：九州大学, 2020, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	市瀬 嵩志			
論文名	Integrative studies on the functionality of Tyr-containing dipeptides on brain metabolism and cognitive functions (Tyr含有ジペプチド類の脳代謝および認知機能に対する機能性の統合的研究)			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	古屋 茂樹
	副査	九州大学	教授	松井 利郎
	副査	九州大学	教授	伴野 豊

論文審査の結果の要旨

高齢化が進む先進諸国においては、加齢に伴い増加する認知症疾患の予防と治療法の開発が喫緊の課題となっている。しかし同病の発症機序は不明のままであり、予防法や根本的な治療薬も未だ確立されていない。一方でコホート研究からは、食事パターンが認知症発症に影響し、大豆関連食品や乳製品などのペプチド高含有食品の摂取と高齢者の認知症発症リスク低下との相関が指摘されている。このような背景のもと、本論文は、食品タンパク質、特に大豆タンパク質中に存在するチロシン (Tyr) 含有ジペプチド類に着目し、脳内神経伝達物質代謝促進作用を示すペプチドの同定と認知症モデルでの機能発現、さらにはその分子機序を明らかにしようとしたものである。

まず大豆、カゼイン、およびコラーゲンから調製された短鎖ペプチドのマウスへの亜慢性経口摂取により、大脳皮質の代謝物に現れる変化を比較している。短鎖ペプチドの由来の違いにより、固有の代謝物変化が大脳皮質に生じたことを主成分分析から明らかにしている。個別の成分についての比較から、大豆ペプチド群では Tyr ならびにそれを前駆体として合成される Catecholamine 類に属す代謝物の増加が顕著であることを見いだしている。Catecholamine 類は神経伝達物質として脳高次機能に重要な役割を果たしているため、続いて関与成分の同定を試みている。主要大豆タンパク質中に存在する Tyr を含むジペプチド配列から出現頻度の高い配列のうち、ヒト腸管モデル細胞 Caco-2 の透過試験で高い透過係数を示した 3 ペプチドについてマウスへの急性経口投与後の Tyr と Catecholamine 類を定量した結果、Ser-Tyr は大脳皮質と海馬で Tyr と Noradrenaline (NA) 代謝物 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG) ならびに NA 代謝回転を顕著に増加させることを明らかにしている。

次いで、Ser-Tyr を含む Tyr 含有ジペプチド 39 種類について、経口摂取 30 分後の脳内 Tyr および MHPG 量を比較検討したところ、大脳皮質において Tyr 量の増大は Tyr-Tyr 投与で顕著であるが、MHPG 量は Tyr-Trp 投与によって最も顕著に増大することを突き止めている。そこで、Tyr-Trp を用いてアルツハイマー病モデルマウスでの記憶障害に対する作用を検討し、Tyr-Trp の経口摂取により Y 字型迷路試験での短期記憶障害が有意に改善されることを明らかにしている。脳組織の遺伝子発現解析を行ったところ、Dopamine シナプス経路構成遺伝子とケモカイン経路構成遺伝子の発現変化が Tyr-Trp 投与によって正常化されることを見出している。さらに、Tyr-Trp 投与群では Tyr を出発物質とする Catecholamine 類合成経路の初発代謝中間体である Dopa に加え、NAD などの Trp キヌレニン経路代謝産物が特異的に増加していることを脳内代謝物解析から明らかにしている。これらの結果に基づき、Tyr-Trp の短期記憶障害改善作用は Tyr/Trp 両代謝経路の活性化による脳内 Catecholamine 類代謝促進作用であると結論するに至っている。

以上要するに、本研究は経口摂取した Tyr 含有ジペプチド類が脳機能に及ぼす作用を脳内代謝並びに行動レベルで明らかにし、その分子機序の一端に Catecholamine 類神経伝達物質代謝経路の亢進が関わっているとの知見を得たものであり、システム生物学ならびに分子栄養学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。

博士 農学 学位	学位 農学				
博士 農学 学位					
博士 農学 学位					

言 要 の 果 実 の 査 査 文 献

高血圧は脳血管障害の主要な原因であり、その予防には脳内神経伝達物質の調節が重要である。本研究では、経口摂取した Tyr 含有ジペプチド類が脳内 Tyr 代謝を促進し、Catecholamine 類神経伝達物質の合成と放出を増加させることで、高血圧の予防に寄与する可能性を明らかにした。本研究の結果は、脳内 Tyr 代謝と高血圧の関係について重要な知見を提供し、脳内神経伝達物質の調節を介した高血圧の予防戦略の開発に貢献する可能性がある。

本研究では、経口摂取した Tyr 含有ジペプチド類が脳内 Tyr 代謝を促進し、Catecholamine 類神経伝達物質の合成と放出を増加させることで、高血圧の予防に寄与する可能性を明らかにした。本研究の結果は、脳内 Tyr 代謝と高血圧の関係について重要な知見を提供し、脳内神経伝達物質の調節を介した高血圧の予防戦略の開発に貢献する可能性がある。

本研究では、経口摂取した Tyr 含有ジペプチド類が脳内 Tyr 代謝を促進し、Catecholamine 類神経伝達物質の合成と放出を増加させることで、高血圧の予防に寄与する可能性を明らかにした。本研究の結果は、脳内 Tyr 代謝と高血圧の関係について重要な知見を提供し、脳内神経伝達物質の調節を介した高血圧の予防戦略の開発に貢献する可能性がある。