

運動三日坊主に朗報？

～身体活動性を高めるフルスルチアミン(ビタミン B₁ 誘導体)の中枢刺激効果を確認～

研究成果のポイント

1. フルスルチアミン^{注1}(ビタミン B₁ 誘導体)には、自発的な身体活動性を高める作用があることを明らかにしました。
2. この作用は、意欲を司る前頭葉(特に前頭前皮質)のドーパミン^{注2}によって制御されることを神経科学的手法により実証しました。
3. フルスルチアミンによって運動する意欲を引き出されることで身心の活力が高まることが期待されます。

国立大学法人筑波大学体育系ヒューマン・ハイ・パフォーマンス先端研究センター 征矢英昭センター長・教授、才記壮人(大学院生)、松井崇助教、征矢茉莉子研究員らは、武田コンシューマーヘルスケア株式会社との共同研究により、フルスルチアミン(ビタミンB₁誘導体)には自発的な身体活動性を高める作用があることを新たに明らかにしました。

運動やスポーツなどの身体活動は健康の維持・増進に有効ですが、厚生労働省の調査からもその継続は難しいことが知られています。自発的な身体活動レベルを高める方策の開発は喫緊の社会的課題となっています。

本研究では、ラットの自発行動量を測定しながら前頭葉とりわけ前頭前皮質の神経伝達物質を生体下で定量できるマイクロダイアリス法を用いることで、フルスルチアミンの単回腹腔内投与により、意欲を司る前頭前皮質におけるドーパミン放出が増加し、ドーパミン D1 受容体を介して自発行動量を高めることを明らかにしました。

フルスルチアミンの適切な摂取により、身体活動性が高まり、身心の健康維持・増進に効果が得られることが期待されます。

本研究成果は、オンライン科学誌『Scientific Reports』に7月11日付で先行公開されました。

本研究は、武田コンシューマーヘルスケア株式会社との産学共同研究により実施され、文部科学省特別経費プロジェクト「ヒューマン・ハイ・パフォーマンスを実現する次世代健康スポーツ科学の国際研究教育拠点」(征矢英昭代表、平成 26～30 年度)、並びに、科学研究費補助金新学術領域研究「意欲と身心パフォーマンスを共に育む次世代運動プログラム(征矢英昭代表、16H06405)」の支援を受けました。

研究の背景

生活が便利になるにしたがい、人びとの運動不足が招来され、これを引き金とする生活習慣病などによる身心の活力低下が世代を問わず社会的な問題となっています。運動やスポーツの実施を含む身体活動は身心の健康の維持・増進につながる事が多くの研究から明らかにされていますが¹⁾、運動継続率は未だ低迷しており、人びとが運動に意欲的に取り組み、日常的な身体活動性を高める方策の開発は現代社会のニーズであると言えます。

摂食や学習・記憶などと同様に、運動は動機付けられた行動としてドーパミン作動性神経によって制御されてい

ます。ドーパミン作動性神経機構には複数の経路がありますが、なかでも中脳の腹側被蓋野から前頭前皮質に投射する中脳皮質ドーパミン系はとくに、行動を引き起こす報酬系に関与しています。覚醒剤の一種であるアンフェタミンはこの機構に作用することで前頭前皮質でのドーパミン放出を促し、ドーパミン D1 受容体を介して自発行動量を増加させることが知られています²⁾。

高自発活動性を副作用なしに引き出す成分は、人びとが運動に意欲的に取り組む方策のひとつとして重要と考えられます。その候補として期待されたのがビタミン B₁ 誘導体であるフルスルチアミンです。フルスルチアミンは、ビタミン B₁(チアミン)よりも組織移行性や吸収性に優れており、体内でチアミンとそのリン酸化エステルに代謝されて作用します。チアミン不足はウェルニッケ脳症を引き起こすことから、チアミンは脳機能を正常に維持する上で重要な役割を果たすと考えられます。加えて、リン酸化エステルであるチアミンニリン酸とチアミン三リン酸の線条体への投与が線条体のドーパミン分泌を高めることが報告されていたことから³⁾、フルスルチアミンは脳内で前頭前皮質のドーパミン放出を促進することで自発行動量を高めると仮説を立て、この仮説を神経科学手法により検証しました。

研究内容と成果

本研究では、まず、ラットの腹腔内にフルスルチアミンを単回投与し、投与後 120 分間の自発行動量および前頭前皮質内ドーパミン濃度を生体下マイクロダイアリシス法により測定しました。その結果、フルスルチアミンはラットの自発行動量を高め、同時に前頭前皮質内のドーパミン放出を増加させました(図1)。

次に、フルスルチアミンが高める自発行動における前頭前皮質内のドーパミン受容体の関与を明らかにするため、ドーパミン受容体拮抗薬(D1 拮抗薬:SCH23390、D2 拮抗薬:Sulpiride)をマイクロダイアリシス法により前頭前皮質へ投与し、フルスルチアミン投与後の自発行動量と前頭前皮質のドーパミン濃度を定量しました。その結果、ドーパミン D2 受容体ではなく、D1 受容体の阻害がフルスルチアミン投与で高まる自発行動量を抑制したことから、フルスルチアミンが高める自発行動は前頭前皮質のドーパミン D1 受容体を介して生じるものであることを明らかにしました(図2)。

最後に、自発運動に対するフルスルチアミンの作用を検討するため、輪回しケージを用いてフルスルチアミン投与後の走行量を検討したところ、フルスルチアミンが投与濃度依存的に走行量を高めることを見出しました(図3)。

以上の結果は、フルスルチアミンが前頭前皮質のドーパミン放出量を高め、ドーパミン D1 受容体を介して自発行動を高めることを明確に示します(図4)。

今後の展開

今後は、フルスルチアミンがドーパミン作動性神経を活性化させる詳細なメカニズムを解明しながら、長期投与効果などを検討していきます。フルスルチアミンが自発的な身体活動性を高めることで運動の継続に寄与し、ひいては身心の活力向上に資する可能性を追求していく予定です。

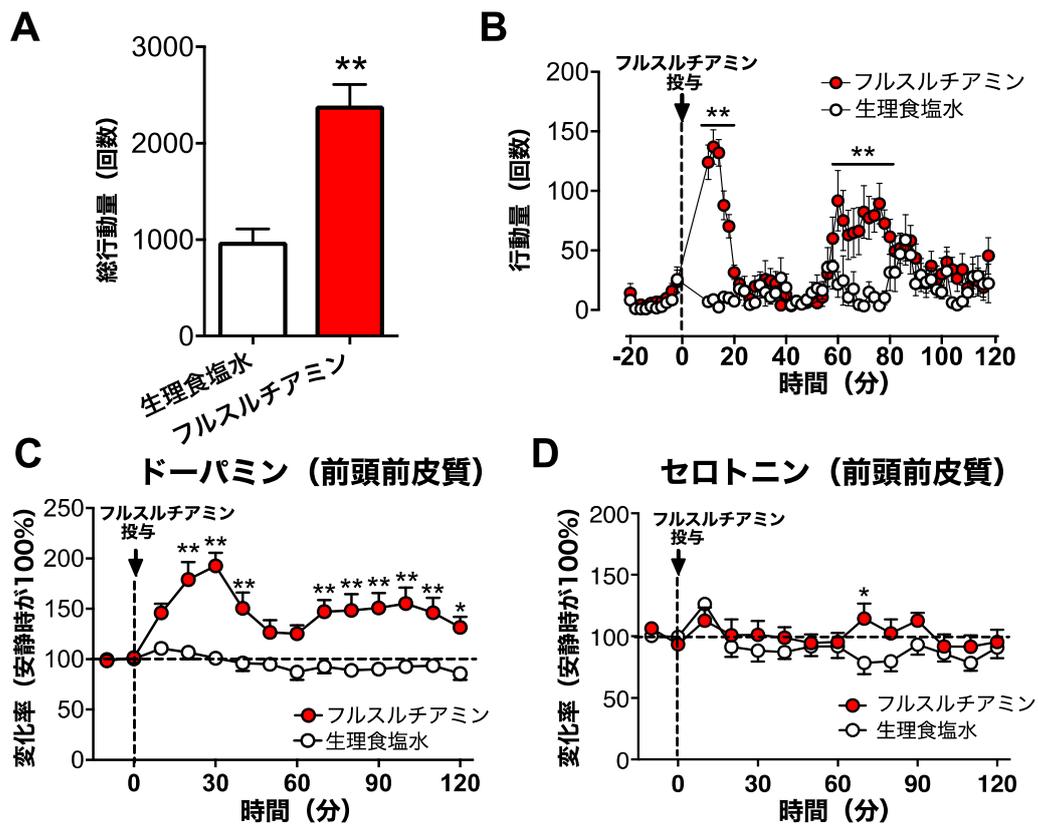


図1. フルスルチアミンは自発行動量と前頭前皮質のドーパミン放出を高める

A:総行動量。B: 2分毎の行動量。C:前頭前皮質ドーパミン濃度変化率。D:前頭前皮質セロトニン濃度変化率。
*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$ vs 生理食塩水群。

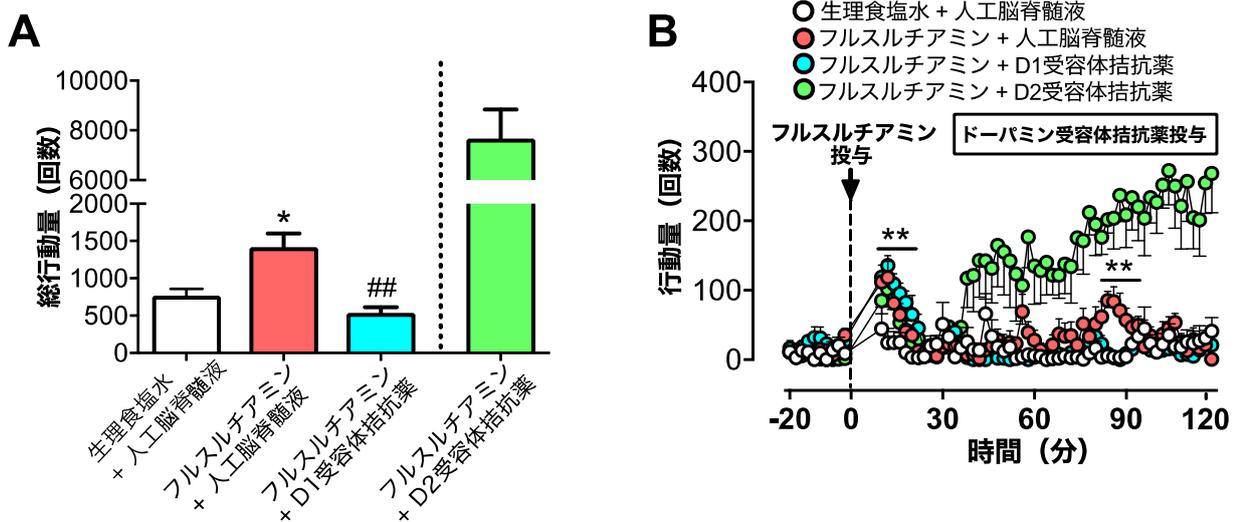


図2. ドーパミン D1 受容体の阻害はフルスルチアミンで高まる自発行動量を抑制する

A:総行動量。*: $p < 0.05$ vs 生理食塩水 + 人工脳脊髄液群、##: $p < 0.01$ vs フルスルチアミン + 人工脳脊髄液群。B: 2分毎の行動量。**: $p < 0.01$ vs 生理食塩水 + 人工脳脊髄液群。D1 受容体拮抗薬: SCH23390、D2 受容体拮抗薬: Sulpiride。

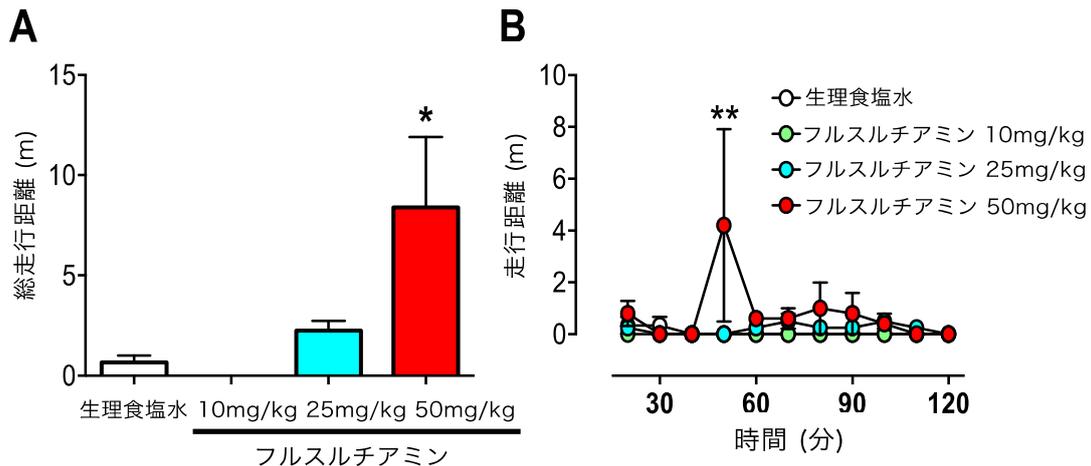


図 3. フルスルチアミン投与は輪回しケージにおけるラットの自発走行量を濃度依存的に高める
 A:総走行距離。*: $p < 0.05$ vs フルスルチアミン 10 mg/kg 群。B:10 分毎の自発走行距離。**: $p < 0.01$ vs 生理食塩水群。

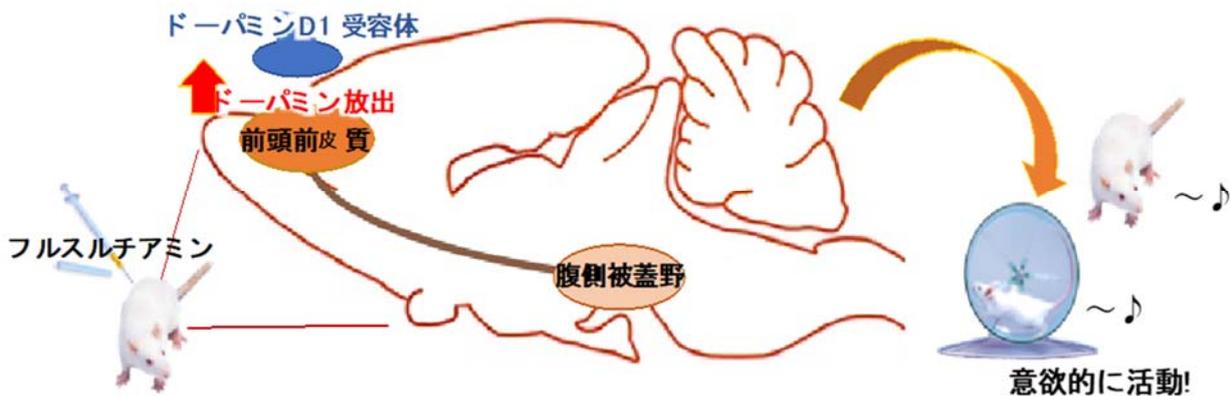


図 4. 本研究のまとめ
 フルスルチアミンのラットへの単回腹腔内投与は、前頭前皮質のドーパミン放出を高め、ドーパミン D1 受容体を介して自発行動量を増加させました。今後、フルスルチアミンがドーパミン作動性神経の起始核である腹側被蓋野を興奮させるかどうかなどの詳細なメカニズムの解明や、長期投与効果などについても検討し、フルスルチアミンが自発的な身体活動性を高めることで身心の活力向上に資する可能性を追求していく予定です。

用語解説

- 注1) フルスルチアミン:
 ビタミン B₁(チアミン)誘導体である。チアミンとニンニク抽出成分のアリシンとを反応させたアリチアミンにコーヒーの芳香成分であるテトラヒドロフルフリル基を結合させてニンニク臭を改善したもので、体内に吸収されやすい脂溶性である。チアミンと比べて吸収性に優れ、摂取後、血中ではチアミンとして高濃度を示す。また組織移行性に優れ、神経や筋肉などの組織へよく移行する特徴がある。
- 注2) ドーパミン:
 神経伝達に関わるカテコラミンの一つであり、アミノ酸のチロシンから始まる経路によって合成されている。ノルアドレナリンの前駆体でもあり、脳の少数の核で生成されている。ドーパミンは5種類の受容体(D1-D5)を標的とし、運動機能、認識過程、感情、動機、神経内分泌機能に影響している。

参考文献

1. Deweerdt S, *et al.* Nature, 475:16-17, 2011.
2. Hall D, *et al.* Brain Res, 1300:51-57, 2009.
3. Yamashita H, *et al.* Neurosci. Lett, 158:229-231,1993.

掲載論文

【題名】Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide promotes voluntary activity through dopaminergic activation in the medial prefrontal cortex

【著者名】Masato Saiki¹, Takashi Matsui^{1,2}, Mariko Soya¹, Tomomi Kashibe¹, Takeru Shima¹, Takeshi Shimizu³, Takehiro Naruto⁴, Takahito Kitayoshi⁴, Kouji Akimoto⁴, Shinji Ninomiya⁴ and Hideaki Soya^{1,2}

¹Laboratory of Exercise Biochemistry and Neuroendocrinology, Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, 305-8574, Japan.

²Sports Neuroscience Division, Advanced Research Initiative for Human High Performance (ARIHHP), University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, 305-8574, Japan.

³Sports Research and Development Core, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, 305-8574, Japan.

⁴Takeda Consumer Healthcare Company Limited, Chiyoda, Tokyo, 100-0005, Japan.

Masato Saiki, Takashi Matsui and Mariko Soya contributed equally to this work.

【掲載誌】Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-018-28462-2

問い合わせ先

征矢英昭（そや ひであき）

筑波大学 体育系 教授（運動生化学研究室）

〒305-8574 茨城県つくば市天王台 1-1-1

【共同研究企業】

武田コンシューマーヘルスケア株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 1-8-2

鉄鋼ビルディング 23 階