

2023年9月21日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
ダイドードリンク株式会社

コーヒー由来成分「トリゴネリン」のマウスでの認知機能改善効果を発見

コーヒー由来成分の一つ「トリゴネリン」に、老化促進マウスにおける空間学習（空間内での自分の位置の認識）および記憶の改善効果があることを見いだしました。また、この効果は、脳の神経炎症の予防および神経伝達物質レベルの回復によって生じることが示唆されました。

近年、加齢に伴う認知機能低下を改善する機能性天然化合物の探索は、健康的な老化を実現するための重要な研究課題となっています。コーヒーに含まれる成分の一つである「トリゴネリン (TG)」は、フェヌグreek種子、大根等にも含まれる植物性アルカロイドで、認知機能改善効果が期待されています。そこで本研究では、自然発症老化促進モデル (SAMP8) マウスを用いて、TG の記憶と空間学習（空間内での自分の位置の認識）に及ぼす影響を、認知・分子生物学的側面から統合的に検討しました。

SAMP8 マウスに TG を 30 日間経口投与後、モリス水迷路試験を行った結果、TG を投与しない SAMP8 マウスに比較して、空間学習記憶能が有意に改善されました。その分子メカニズムとして、海馬の全ゲノムトランスクリプトーム解析を実施し、神経系の発達、ミトコンドリア機能、ATP 合成、炎症、オートファジー、神経伝達物質の放出に関連するシグナル伝達経路が有意に活性化されていることを見いだしました。さらに TG は、シグナル伝達因子 Traf6 を介した転写因子 NF- κ B の活性化をネガティブに調節することにより、神経炎症を抑制し、神経伝達物質の放出に関連する経路を活性化することが分かりました。また、タンパク質定量解析により、海馬領域において、炎症性サイトカイン TNF α 、IL-6 が有意に減少し、神経伝達物質であるドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンが有意に増加することを確認しました。以上のことから、加齢に伴う空間学習記憶障害の TG による予防改善効果が明らかになりました。

研究代表者

筑波大学生命環境系

礒田 博子 教授

ダイドードリンク株式会社 マーケティング部 商品企画グループ

香川 珠実 アシスタントマネージャー

研究の背景

加齢に伴う認知機能の低下は、高齢者の生活の質に大きな影響を与えるだけでなく、医療従事者やシステム、さらには家族や社会全体に大きな負担を強いることとなります。そのため、高齢者の脳の健康をサポートし、積極的な対策を講じることが必要です。

認知機能の老化に共通する現象は神経炎症であり、脳内の炎症性サイトカインの上昇によって特徴づけられます。神経炎症は、神経細胞などの損傷や機能障害を引き起こすだけでなく、脳内の神経伝達物質のバランスを崩し、信号伝達や認知過程の障害となります。認知機能の低下を緩和し、健康的な認知老化をサポートするための重要なターゲットとして、神経炎症抑制と神経伝達物質維持機能に注目が集まるとともに、認知機能低下を改善する機能性天然化合物の探索が、重要な研究課題となっています。

本研究グループでは、コーヒーに含まれる、カフェインやポリフェノールなどの成分に着目し、検討を進めてきました。その一つである「トリゴネリン (TG)」は、コーヒーの他、フェヌグreek種子、大根等にも含まれる植物性アルカロイド^{注1)}で、抗菌、抗がん、抗糖尿病、抗高血圧、抗高脂血症など多くの生物活性があることが広く知られており、認知機能改善効果も期待されています。しかし、加齢に伴う認知機能低下に対する TG の効果や、その背景にある分子メカニズムについては、まだ十分に検討されていませんでした。そこで今回、自然発症老化促進モデルマウス^{注2)}を用いて、トリゴネリンの作用機序の解明に取り組みました。

研究内容と成果

本研究では、トリゴネリン (TG) が記憶と空間学習に及ぼす影響を、自然発症老化促進モデルマウス SAMP8 を用いて、認知機能解析と分子生物学の統合的アプローチにより検討しました。

まず、TG を SAMP8 マウスに 30 日間経口投与した後、空間学習記憶能を調べるため、モリス水迷路 (MWM)^{注3)} 試験を行ったところ、到達時間、移動距離、空間記憶の持続性のパラメーターで、有意な改善を示しました。

次に、マイクロアレイ^{注4)}を用いて、マウス海馬の全ゲノムトランスクリプトーム (遺伝子発現) 解析を行いました。遺伝子オントロジー解析^{注5)}の結果、神経系の発達、ミトコンドリア機能、ATP 合成、炎症、オートファジー、神経伝達物質放出に関連するシグナル伝達経路など、さまざまな生物学的プロセスが、TG 処理群では非処理群よりも有意に活性化されていました。また、非線形次元削減手法である Uniform Manifold Approximation, and Projection (UMAP) を用いて、生物学的パスウェイ^{注6)}のクラスターを同定したところ、TG は主に炎症関連パスウェイを制御し、次いで神経伝達物質の放出を増大させると考えられました。その上流での TG の機能を、タンパク質間相互作用ネットワーク解析^{注7)}により調べると、TG はシグナル伝達因子 Traf6 を介した転写因子 NF- κ B の活性化を抑制的に調節することが判明しました (参考図)。

ELISA 法^{注8)}によるマーカー検出においても、TG の投与により、炎症性サイトカイン TNF α と IL6 が減少し、神経伝達物質であるドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンが増加することが確認されました。

今後の展開

本研究により、加齢に伴う空間学習記憶障害の TG による予防改善効果が、マウスにおいて明らかになりました。今後、ヒトにおける TG の効果を確認するため、トリゴネリン強化コーヒーを試作し、ヒト介入試験を実施する予定です。

参考図

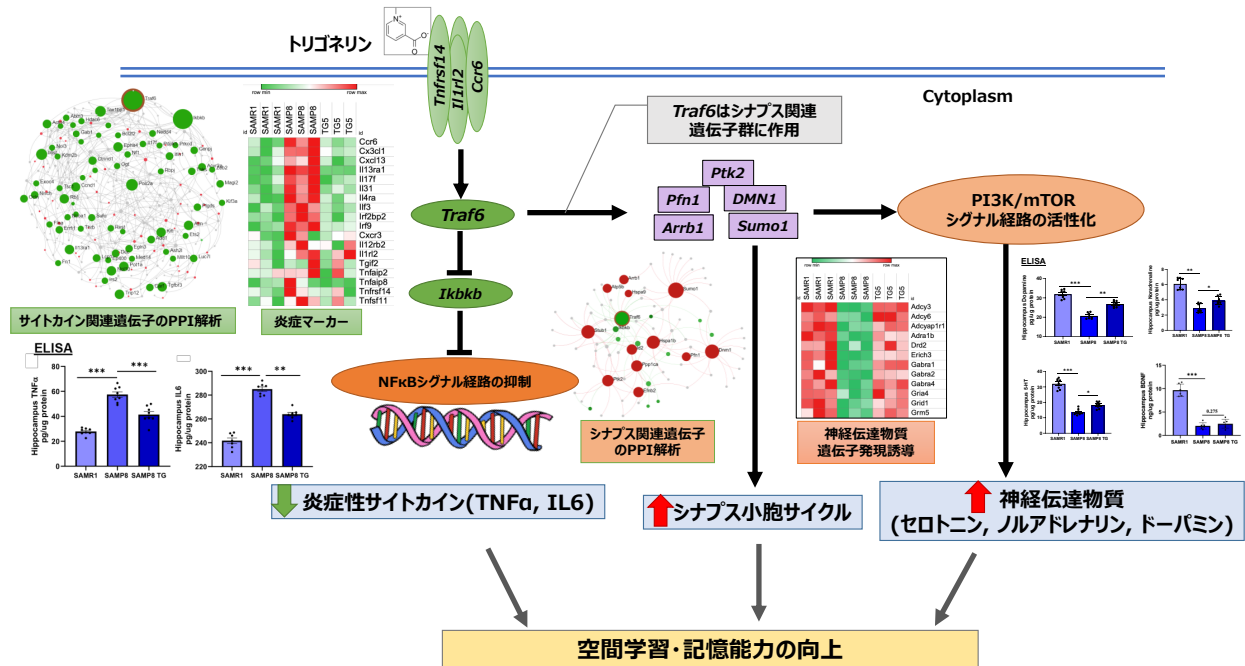


図 TG による記憶学習能の改善効果の分子メカニズム

TG は、*Traf6* の発現を介して神経炎症を抑制するとともに、神経伝達物質の放出を促し、記憶学習能を改善する。

用語解説

注1) 植物性アルカロイド

植物由来の塩基性窒素を含む低分子化合物。強い生理活性を持ち、医薬品として用いられているものもある。神経系の受容体に結合する薬剤が多く含まれる。

注2) 老化促進モデルマウス

学習・記憶障害、老化アミロイドーシス、老年性骨粗鬆症などの老化関連病態を系統特異的に発症する近交系マウス。活動量の低下、脱毛、眼周囲病変、脊椎前後彎増強、短寿命などの老化現象を、正常老化マウスと比べ早期に呈する。

注3) モリス水迷路 (MWM)

マウスの空間学習記憶能を評価する試験。プール水面下に隠された透明の不可視な足場を探索する行動を評価する。主に足場到着までの遊泳時間 (Escape latency) を測定し、到着時間の短縮は学習記憶形成がなされたことを意味する。

注4) マイクロアレイ

数万種類もの遺伝子発現量の増減を網羅的・定量的に解析する方法。例えば、投与された生理活性成分が、組織中のどのような遺伝子の発現に影響を与えているか、網羅的なスクリーニングが可能となる。

注5) 遺伝子オントロジー解析

ヒトやマウスを含むさまざまな種の遺伝子関連情報はデータベース化されている。これを基に得られた網羅的遺伝子発現データ (マイクロアレイデータなど) を3つのカテゴリー (生物学的プロセス、細胞の構成要素、分子機能) に分類し、各遺伝子群ごとに解析する方法。

注6) 生物学的パスウェイ

生体内での遺伝子やタンパク質、その他の化合物等の分子間相互作用ネットワークを「経路」として表現したもの。

注7) タンパク質間相互作用ネットワーク解析

多くのタンパク質は他のタンパク質や生体高分子と相互作用することでその機能（構造タンパク質、代謝、シグナル伝達、転写など）を果たす。このような、細胞内のタンパク質間の物理的接触を数学的に表現したもの。

注8) ELISA 法

enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）の略で、試料溶液（血漿、組織タンパク質抽出液など）に含まれる標的タンパク質（抗原）を、特異抗体で捕捉し、酵素反応を利用して検出・定量する方法。

研究資金

本研究は、ダイードリンコ株式会社との共同研究契約に基づいて実施されました。また、科学技術振興機構（JST）「共創の場形成支援プログラム（課題番号：JPMJPF2017）」の支援を受けました。

掲載論文

【題名】 Transcriptomics and Biochemical Evidence of Trigonelline Ameliorating Learning and Memory Decline in the Senescence-Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8) Model by Suppressing Proinflammatory Cytokines and Elevating Neurotransmitter Release

（炎症性サイトカインの抑制及び神経伝達物質放出の促進を介したトリゴネリンによる老化促進モデル（SAMP8）マウスにおける空間学習記憶能の改善効果とそのトランスクリプトーム解析及び生化学的検証）

【著者名】 Sharmin Aktar, Farhana Ferdousi, Shinji Kondo, Tamami Kagawa, Hiroko Isoda

【掲載誌】 *GeroScience*

【掲載日】 2023年9月18日

【DOI】 10.1007/s11357-023-00919-x

問い合わせ先

【研究に関すること】

磯田 博子（いそだ ひろこ）

筑波大学生命環境系 教授

URL: <https://isodalabtsukuba.wordpress.com/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

ダイードリンコ株式会社 コーポレートコミュニケーション部

TEL: 06-6222-2621

E-mail: dydo-press@dydo.co.jp