

ビタミン B1 誘導体で高まる活動意欲の脳機構

: ドーパミン神経回路からの検討

秦 俊陽 (筑波大学大学院)

1. 目的

ビタミン B1 誘導体 (TTFD) は、内側前頭皮質 (mPFC) のドーパミン (DA) 放出を高めて自発運動を誘発することから (Saiki *et al.*, 2018)、運動・身体活動への意欲を高める栄養剤として有望である。本研究では、TTFD が駆動する DA 神経回路の特定を目的とし、腹側被蓋野 (VTA) から mPFC へ DA を供給する中脳皮質 DA 系と、青斑核 (LC) から mPFC へ DA を供給する青斑核皮質 DA 系の 2 つの経路を想定し、実験を実施した。

2. 研究方法

11 週齢の wistar 系雄性ラットを用いた。全てのラットに対して測定環境への馴化と投与馴化を十分に施し、実験当日は安静状態を確認した後に溶液を投与した。測定は全て明期に行った。

実験 1 : 神経活性の評価

生理食塩水 (Sal) または TTFD 50 mg/kg を腹腔投与し、自発運動量、モノアミン動態、神経活性を測定した。神経活性は免疫組織化学染色法により DA 産生細胞のマーカー (TH) と神経活性のマーカー (c-Fos) の二重陽性細胞数 (c-Fos+/TH+) から評価した。

実験 2 : 神経接続の同定

神経接続を同定するための逆行性神経トレーサー (RB) をラットの前頭皮質に予め投与した。Sal または TTFD を腹腔投与し、自発運動量、神経接続を測定した。神経接続は免疫組織化学染色法により c-Fos、RB、TH、の三重陽性細胞 (c-Fos+/RB+/TH+) から評価した。

実験 3 : 神経核の薬理的阻害

Sal または、LC の神経活動を抑制できるクロニジン (Clo) 50 µg/kg を腹腔投与、その 30 分後に TTFD を腹腔投与し、実験 1 同様、自発運動量、モノアミン動態、神経活性を評価した。

3. 結果と考察

【実験 1】TTFD 投与は自発運動量と mPFC 内の DA 放出を増加させた。この時、脳内 DA 産生細胞のうち VTA と LC において神経活性が高まることが明らかとなった。

【実験 2】mPFC に対する神経接続は VTA に比べて LC で多く、それらの接続を持つ LC の神経細胞は TTFD 投与により活性することが明らかとなった。よって TTFD 投与で高まる mPFC 内 DA 放出は青斑核由来であることが示唆された。

【実験 3】LC の神経活動を薬理的に阻害すると、TTFD 投与で高まる mPFC 内 DA 放出と自発運動促進が減弱することが明らかとなった。

TTFD の自発運動促進効果は、mPFC への D1 受容体拮抗薬の局所投与により抑制されることから (Saiki *et al.*, 2018)、LC の神経活動阻害によって mPFC への DA 放出が減少し、D1 受容体の作用が低下、自発運動の促進が抑制されたと考えられる。したがって TTFD は、青斑核皮質 DA 系を介して自発運動を促進していることが示された。

4. 結論

本研究から、TTFD は青斑核皮質 DA 系を介して mPFC に DA を供給し、自発運動を誘発することが判明した。これは、TTFD が高める活動意欲の脳機構解明に留まらず、新たな脳内神経機構とその意義の発見につながる重要な知見である。

5. 主な参考文献

- 1) Saiki M, Matsui T, Soya M, Kashibe T, Shima T, Shimizu T, Naruto T, Kitayoshi T, Akimoto K, Ninomiya S and Soya H (2018) : Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide promotes voluntary activity through dopaminergic activation in the medial prefrontal cortex. *Sci Rep* 8 (1) : 10469