

ビタミン B₁ 誘導体には覚醒を誘導する効果がある

チアミン（ビタミン B₁）の分子構造の一部を変化させ、体内に吸収されやすくしたチアミン誘導体は活動意欲向上剤として知られています。ラットにこの誘導体を投与し、その前後の脳波を測定して睡眠覚醒への影響を検証しました。その結果、チアミン誘導体は覚醒を誘導することが明らかとなりました。

江戸時代から明治時代にかけて猛威をふるった脚気は、チアミン（ビタミン B₁）不足によって発症するチアミン欠乏症の一つです。NHKの大河ドラマ「べらぼう」の主人公、蔦屋重三郎もわずらったとされます。そのような欠乏症の治療に大きく貢献したのが1950年代に開発された栄養剤のチアミン誘導体でした。エネルギー代謝を円滑にする補酵素としての働きを持つことから、欠乏症がほぼなくなった現代社会においても、日々の活力を高める栄養剤として多くの人々に親しまれています。近年は、チアミン誘導体の新たな利用法として、脳への作用に関する研究も進んでいます。

本研究チームはこれまで、チアミン誘導体の一種であるチアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド（TTFD）がラットの前頭前皮質でドーパミン放出を増加させること、それに伴って身体活動量も増える効果を見いだしてきました。ドーパミン放出の増加には、腹側被蓋野や青斑核など覚醒を司る脳内神経系の活性化が重要です。このため、本研究チームは、TTFDを摂取すると覚醒状態が誘導されるとの仮説を立てました。

この仮説を検証するため、本研究ではラットの腹腔にTTFDを投与する実験を行いました。脳波と筋電図の測定から、TTFD投与の前後で睡眠覚醒状態と身体活動量がどのように変化するかを評価した結果、TTFDの投与は身体活動量と覚醒時間を共に増加させることが分かりました。

今後、この効果の脳内神経基盤を探ることで、TTFDの活力向上効果の有用性が明らかになることが期待されます。

研究代表者

筑波大学サイバニクス研究センター

征矢 英昭 客員教授

研究の背景

身体不活動^{注1)}は生活習慣病やうつなどの精神疾患を引き起こすため、その蔓延は世界的な課題となっています。各国で運動習慣を改善する経済的・社会的な支援の拡充が図られていますが、劇的な改善は見られておらず、人々の運動継続率は未だ低調です。このため、身体不活動になりがちな多くの人々に対し、心身の活力を高め、身体活動を促す方略を開発することが求められています。

チアミン（ビタミン B₁）は糖質代謝に関わる補酵素^{注2)} 作用がある、身体に必須の栄養素です。しかし、水溶性のため尿中に排泄されやすく、体内にとどまりにくいという性質があります。この性質を改善し、体内への吸収性・組織移行性を改善したものがビタミン B₁ 誘導体で、抗疲労効果などが知られています¹。本研究チームでは、チアミン誘導体の一種であるチアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド（TTFD）^{注3)} の脳への効果を検証し、TTFD がラットの自発的身体活動量を増加させること、その背景には前頭前皮質で増加するドーパミン^{注4)} の関与があることを突き止めてきました²。

ドーパミンは、脳幹にある腹側被蓋野や青斑核など脳内で覚醒を司る神経に由来し、前頭前皮質をはじめとする脳の広範な領域に放出されています。従って、TTFD による身体活動促進効果は、覚醒系の活性化による覚醒誘導効果に付随している可能性がありました。そこで本研究チームは、TTFD により誘発される身体活動は睡眠・覚醒の変動と関連するとの仮説を立てました。

研究内容と成果

ラットの頭蓋骨と頸部に電極を埋め込んで脳波（EEG）^{注5)} と筋電図（EMG）を測定し、50 mg/kg の TTFD 単回腹腔投与（6 カ月間飼育しても副作用が確認されていない濃度）によって睡眠覚醒状態^{注6)} や身体活動量が変化するかを評価しました。

睡眠覚醒状態は一般的に脳波と筋電図を用いて評価されます。覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠に加え、本研究で用いたウイスター系ラットでまれに確認される高電圧のスパイク放電（HVRSD）を加えた4種類の睡眠覚醒状態を5秒ごとの周波数解析から評価しました（図1）。

TTFD 腹腔投与後は身体活動量の増加とドーパミン放出の増加のピークが投与直後と投与約60分以降の2回出現することが先行研究で報告されていましたが、検証の結果、覚醒も同じ時間帯に高まることが明らかとなりました。さらに投与10分～90分後の平均値の比較では、覚醒の割合が増加し、ノンレム睡眠の割合が減少していることが判明しました（図2）。赤外線センサーによって同時に測定した身体活動量の変動との関係を反復測定相関分析^{注7)} により確認すると、身体活動量の増加は覚醒の増加と正に相関し、ノンレム睡眠の増加と負に相関しました（図3）。

これらの結果から、TTFD は急性的に覚醒を呼び起こすこと、その覚醒と身体活動の変動が関連することが明らかとなりました。本研究の成果は、日々の活力を高める栄養剤としての TTFD の有用性を支持するものと言えます。

今後の展開

本研究では TTFD が覚醒を促進することを明らかにしましたが、その詳細な脳内神経機構には迫れませんでした。本研究チームは今後、TTFD が身体活動や覚醒を誘導する詳細な脳内作用機序について、腹側被蓋野や青斑核などの覚醒に関与する神経に着目しながら検証を進めていきたいと考えています。これらの検証が進むことで、活動意欲向上剤としての TTFD の有用性が示されていくと期待しています。

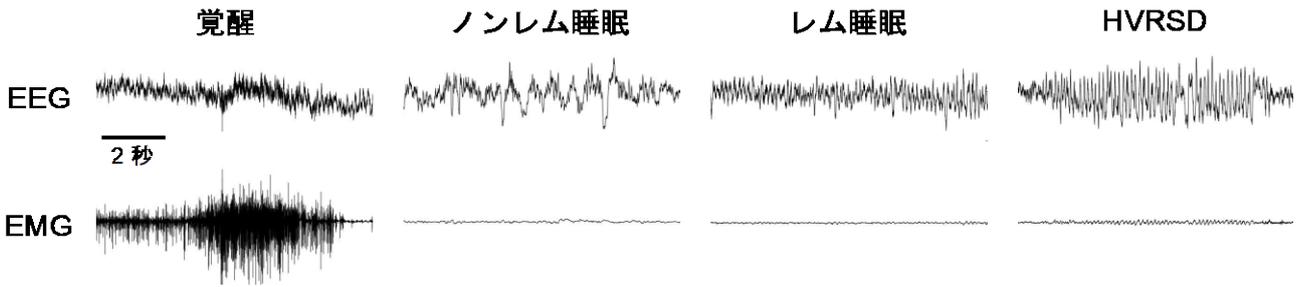


図1. 脳波・筋電図測定例

EEG が低～中程度の振幅を示し、持続的な EMG 活動の増加が見られる時間が「覚醒」、EEG が低周波 (1~4Hz) で、覚醒時と比較して EMG 活動が大幅に減少している時間が「ノンレム睡眠」、覚醒に近い EEG (4~8Hz) が確認され、EMG 活動が消失している時間が「レム睡眠」と一般的に定義される。HVRSD は周波数が 12~18Hz の紡錘状の波形を特徴としている。

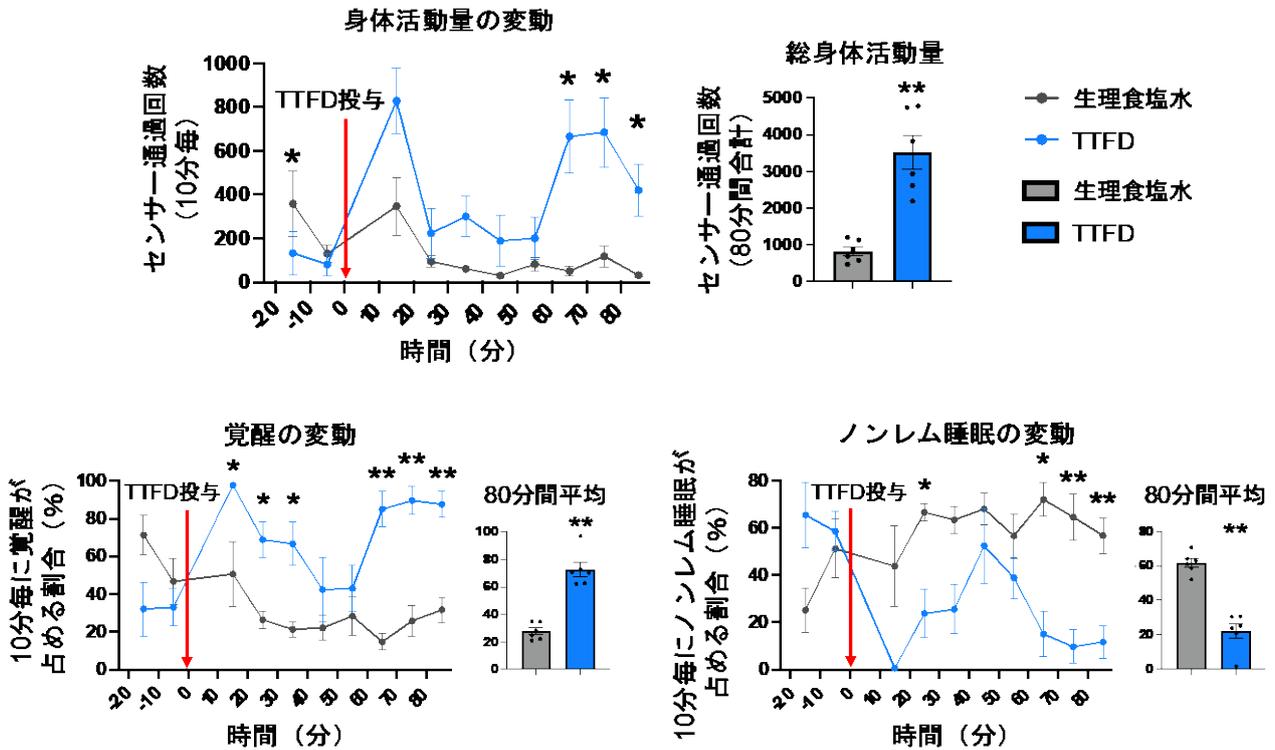


図2. TTFD 投与が身体活動量と睡眠覚醒状態に与える影響

TTFD 投与は身体活動量と覚醒の占める割合を増加させ、ノンレム睡眠の占める割合を減少させた。グレーの折れ線/棒グラフは生理食塩水投与条件 (コントロール)、青の折れ線/棒グラフは TTFD 投与条件を示す。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 生理食塩水。

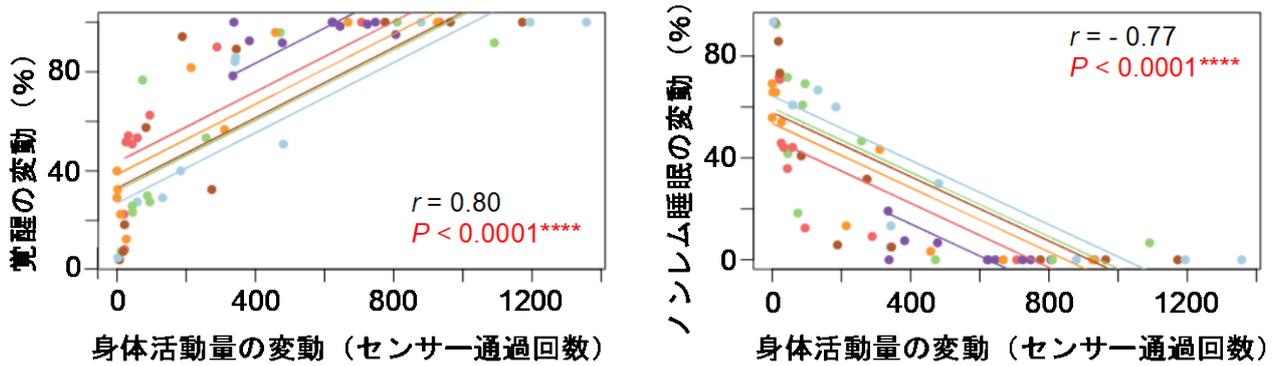


図3. TTFD 投与後の身体活動量の変動と睡眠覚醒状態の変動との関係

身体活動量と睡眠覚醒に対する反復測定相関分析の結果、身体活動量の増加は覚醒の増加と正に相関し、ノンレム睡眠の増加と負に相関した。同じ個体から測定された値は同じ色で示す。

参考文献

1. Nozaki et al., Nutr Res, 29(12):867-872, 2009.
2. Saiki et al., Sci Rep, 8:10469, 2018.
3. Swanson et al., Brain Res Bull, 9(1-6):321-353, 1982.
4. Devoto et al., Mol Psychiatry, 6:657-664, 2001.

用語解説

注1) 身体不活動

健康を維持するのに推奨されている身体活動量を満たしていない状態のこと。世界保健機構 (WHO) は、成人に対して、週 150 分以上の中強度有酸素運動または 75 分以上の高強度有酸素運動の実施を推奨している。また、青少年に対しては 1 日 60 分以上の中～高強度の身体活動（主に有酸素運動）の実施を推奨している。

注2) 補酵素

食べたものの消化や代謝反応、エネルギー産生といった生体内の化学反応を助ける触媒となるタンパク質を酵素という。また、その酵素が正常に働くための補助因子となるものを補酵素という。補酵素の多くはビタミン由来である。特にビタミン B₁ は、ピルビン酸からエネルギーを産生する際に必須な酵素であるピルビン酸デヒドロゲナーゼの補酵素として働く。

注3) チアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド (TTFD)

チアミン (ビタミン B₁) 誘導体の一種で、チアミンとニンニクや玉ねぎなどに含まれるアリシンが結合した物質がもとになっている。脂溶性で、水溶性のチアミンよりも吸収性に優れる。

注4) ドーパミン

神経伝達物質の一つで、アミノ酸のチロシンから合成される。同じく神経伝達物質のであるノルアドレナリンやアドレナリンの前駆体でもある。脳内では主に腹側被蓋野や黒質緻密部、赤核後部など中脳に位置する領域で産生される。このほか、ノルアドレナリン産生を担うとされている橋の青斑核でもドーパミンが産生されていることが報告されている。脳の広範な領域を標的としており、報酬や動機づけ、意思決定、運動制御など多岐にわたる機能を調節している。

注5) 脳波 (ElectroEncephaloGraphy: EEG)

脳の神経細胞が発生させる微弱な電気信号を測定したものである。一定時間あたりにどの周波数帯域の成分が大きいかを解析することにより、脳の活動状態を推定できる。睡眠覚醒状態を判定する際には、筋肉の活動である筋電図も併せて測定する方法が一般的に用いられる。

注6) 睡眠覚醒状態

「覚醒」は脳も身体も活動し、意識がはっきりした状態である。EEG が低～中程度の振幅を示し、かつ持続的な EMG 活動の増加により定義される。「ノンレム睡眠」は意識がなく、脳が休息している状態である。寝返りなど若干の筋活動が確認される。EEG が低周波 (1~4Hz) で、覚醒時と比較して EMG 活動が減少する期間として定義される。「レム睡眠」は脳内では覚醒時に近い活動が起きている一方で、身体は脱力している状態である。覚醒に近い EEG (4~8Hz) が確認され、かつ EMG 活動の消失により定義される。急速な眼球運動が生じるため「Rapid eye movement」の頭文字から REM (レム) 睡眠と呼ばれ、そうではない睡眠として Non-REM (ノンレム) 睡眠がある。本研究で用いたウィスター系ラットでは高電圧なスパイク放電 (High-Voltage Rhythmic Spike Discharges: HVRSD) が確認されることがある。てんかん症状との関連が指摘されている脳波だが、詳細はわかっていない。12~18Hz の紡錘状の EEG 波形を特徴としている。

注7) 反復測定相関分析

同じ個体に対して複数の時点や条件で繰り返し測定したデータにおいて、二つの変数 (本研究では身体活動量と睡眠覚醒の変動) 間の相関関係を評価する分析手法。個体差による影響を排除できる点が特徴である。

研究資金

本研究は、科学研究費補助金基盤研究 A (代表: 征矢英昭、21H04858、24H00670)、科学研究費補助金基盤研究 C (代表: グレニエ フランソワ、22K11601)、科学研究費補助金新学術領域研究「意欲と心身パフォーマンスを共に育む次世代運動プログラム」(代表: 征矢英昭、16H06405)、JST 未来社会創造事業「世界の安全・安心社会の実現」領域「快適生活をマネジメントする脳フィットネス戦略」(代表: 征矢英昭、JPMJMI19D5)、科学研究費補助金特別研究員奨励費(代表: 秦俊陽、21J20478; 22KJ0362)、日本薬品株式会社との共同研究(代表: 征矢英昭)の支援を受けて実施されました。

掲載論文

【題名】 Promoting arousal associated with physical activity with the vitamin B₁ derivative TTFD (ビタミン B₁ 誘導体 TTFD による身体活動と覚醒の促進効果)

【著者名】 Toshiaki Hata (秦 俊陽、共同筆頭著者)^{1,2}, François Grenier (グレニエ フランソワ、共同筆頭著者)¹, Taichi Hiraga (平賀 大一)¹, Mariko Soya (征矢 茉莉子)³, Masahiro Okamoto (岡本 正洋)^{1,2}, Hideaki Soya (征矢 英昭)^{1,2}

1. 筑波大学体育系 運動生化学研究室
2. 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 (ARIHHP)
3. 九州大学大学院医学研究院 神経解剖学分野

【掲載誌】 The Journal of Physiological Sciences

【掲載日】 2025 年 3 月 (Volume 75, Issue 1)

【DOI】 10.1016/j.jphyss.2024.100001

問合わせ先

【研究に関すること】

征矢 英昭（そや ひであき）

筑波大学 サイバニクス研究センター 客員教授／体育系 運動生化学研究室

（研究当時：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(ARIHHP) 教授）

URL: <https://soyalab.taiiku.tsukuba.ac.jp/>

【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