

2017年3月11日

## 脳の健康とビタミン

東京工業大学生命理工学院

一瀬 宏

## 心の動き 情動・感情

- 映画「インサイドヘッド」  
- 5つの感情たち  
ヨロコビ、イカリ、ムカムカ、  
ビビリ、カナシミ



- 心はどうして作られる？

### 脳内物質とこころ

## 性格テスト・性格分類

- クレッチマーの性格分類
  - 循環型、分裂型、粘着型気質
- ユングの性格分類
  - 外向⇄内向、思考・直感・感覚・感情
- 血液型による性格分類
  - ある遺伝学者：血液型遺伝子の近くに性格に影響する遺伝子があるに違いない。
  - ある精神科医：性格が4つに分類できるわけがない

## 個性と遺伝子

- ヒトは一人一人違います。
  - 彼ができるから私もできるはず？
  - 彼ができることは私もできるかもしれない！
- 個人間の遺伝子の差 0.1% = 99.9%は同じ  
遺伝子=DNA  $3 \times 10^9$  塩基 ATGC . . . .  
 $3 \times 10^6$  塩基は異なる

## お酒の強い弱いは遺伝子が決めている

- お酒を一升飲んでも平気な人もいれば、全く飲めない人もいる
  - お酒は一合まで？
  - 横山大観 大酒飲みだったが肝臓は全く正常

ND型、DD型の人が飲み過ぎると、  
肝硬変、肝がんの発症リスクが高  
まると言われています



国産HPより

## アルデヒド脱水素酵素2型

- アルコールの分解過程でできる有害なアセトアルデヒドを分解する酵素
- アルデヒド脱水素酵素の1塩基遺伝子多型(SNP)
  - アルデヒドを分解する酵素の活性が1塩基の違いにより変わる
  - 酵素活性 NN : ND : DD = 100 : 6 : ~0
  - 日本人の4割はND型、4%の人はDD型
  - 学生実習で自分の遺伝子型を調べています

## Cloningerの気質と性格の7次元モデル

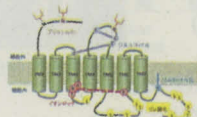
### • パーソナリティ

- 気質 Temperament --- 遺伝性
  - 行動の触発(新規探求性) Novelty seeking: **ドーパミン**
  - 維持(報酬依存) Reward dependence: **ノルアドレナリン**
  - 抑制(損害回避) Harm avoidance: **セロトニン**
  - 固着(固執) Persistence: **セロトニン**
- 性格 Character --- 後天的(自己概念について洞察学習することにより獲得)
  - 自己志向-自律的個人
  - 協調-人類社会の統合的部分
  - 自己超越-全体としての宇宙の統合的部分

## クロニンジャー理論とドーパミン

- ドーパミン系と新規探求性  
- **ドーパミンD4受容体細胞内第3ループの繰り返し配列の数の遺伝子多型** [Nat. Genet., 12, 78-80 (1996)]

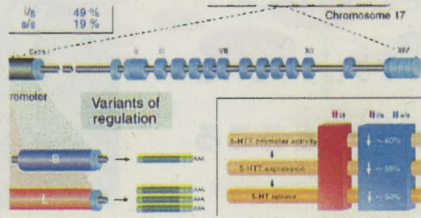
新規探求性: 7回繰り返し > 4回繰り返し



日本人では、7回繰り返しを持つ人は0.8%

## クロニンジャー理論とセロトニン

- セロトニン系と損害回避(不安傾向)
  - セロトニン輸送体タンパク質のプロモータ領域にある遺伝子多型(longとshort) [Science 274: 1483-1487 (1996)]
  - 不安傾向: long型 < short型

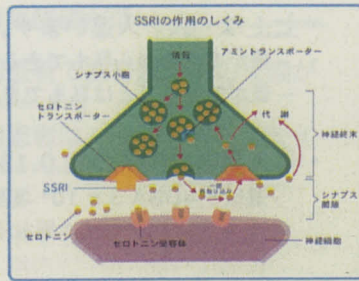


## 環境による影響

- チャウシェスクの子供たち
  - 極端な人口増加政策により孤児院に収容されたり、ストリートチルドレンとなる子供が増加
- 乳幼児期に家族と離れた経験が、IQが低下傾向を示し、精神疾患の発症率が増加
- 孤児院で暮らした子供とそうでない子供を比較すると大脳皮質の発達に影響する [Biol Psychiat, 76, 629-638, 2014]
- 2歳前に里子に出された子では、IQは低下していなかった [Science, 318, 1937-1940, 2007]

## 胎児期の影響

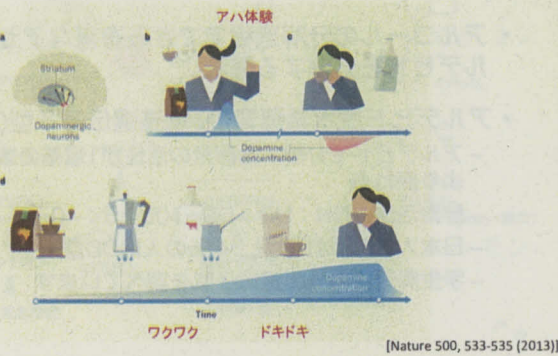
- 妊娠中の母親マウスにセロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)を投与すると、生まれてくるマウスは成獣になっても不安様行動が増している [Science 306, 879-881 (2004)]



## ドーパミンの脳内での働き

- 黒質-線条体ドーパミンニューロンが運動機能の調節に重要
- ドーパミンは学習・記憶、注意、実行機能などの認知機能を調節
- 報酬に伴いドーパミンニューロンが活性化される
  - 報酬予測誤差

## 報酬によるドーパミンの変化



## 脳内ドーパミンが少なくなると、

### パーキンソン病



固縮



振戦



「パーキンソン病は、歩行時や静止時に手足がふるるようになる」

### ドーパミンニューロンの変性

## 脳内ドーパミンが少なくなると、

### ドーパ反応性ジストニア (瀬川病)

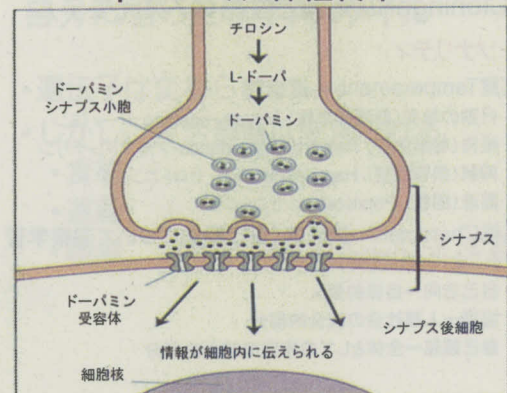
- 小児期発症する遺伝性ジストニア
- 低用量のドーパで劇的に症状が改善する
- 症状に日内変動があり睡眠により改善。朝は症状が軽く、夕方にかけて増悪する
- 女兒の発症者が多い(男児の約4倍)



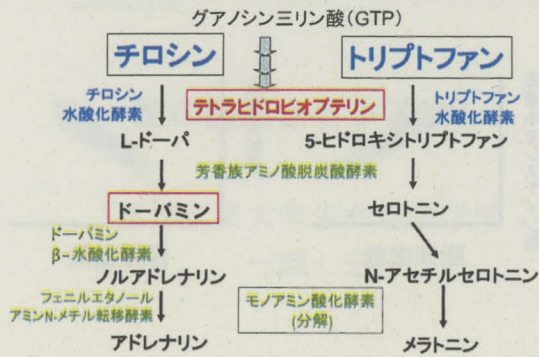
故 瀬川昌也先生

ピオプテリン生合成酵素遺伝子の変異によるピオプテリン欠乏が原因 [Ichinose et al. Nat Genet 1994]

## ドーパミン神経終末



## ドーパミン・セロトニン生合成経路



脳内ドーパミンやセロトニンを増やすには、

- 原料の補給
  - ドーパミンやセロトニンは、アミノ酸のチロシンやトリプトファンから作られます。
  - 良質なタンパク質を十分摂取して下さい
- 補因子の補給
  - ビタミンB、ビタミンC、葉酸（メチル化反応のため）や鉄などのミネラルも必要です
- 適度な運動と睡眠

## 現代の生活でビタミンは足りているの？

- 食品は豊富にあっても、実は**潜在的欠乏状態**の人は増えています
  - 独り暮らし・学生、高齢者
  - 不規則な食生活、
  - コンビニ弁当・ファーストフード
- カロリーは足りていてもバランスの崩れた食生活は健康を損ないます

## ビタミンの必要量は？

- 欠乏症
  - 脚気(B1)、壊血病(C)、くる病(D)
- 潜在的ビタミン欠乏時の症状
  - 疲れやすい、集中力の低下、だるいなど
- 食事摂取基準は欠乏症にならないための摂取量
  - **病気の予防のための目標量は研究途上**
  - 個人差、年齢、生活習慣により設定困難

## 心の健康と関連する栄養素

- 葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12
  - ホモシステイン代謝
- ナイアシン (ニコチンアミド、NADH)
- ビタミンD
- オメガ-3系多価不飽和脂肪酸 (PUFA)
  - EPA, DHA
- リン脂質、コレステロール

## 葉酸欠乏症

- 貧血（巨赤芽球性貧血）
- 妊娠時の葉酸欠乏—胎児の先天奇形（神経管閉鎖障害）のリスク増大
- 厚生労働省では、妊娠を希望するすべての女性に、1日400マイクログラムの葉酸を摂ることを勧めています。

## 葉酸添加政策

世界85カ国で穀類への葉酸添加が法律で義務づけられている

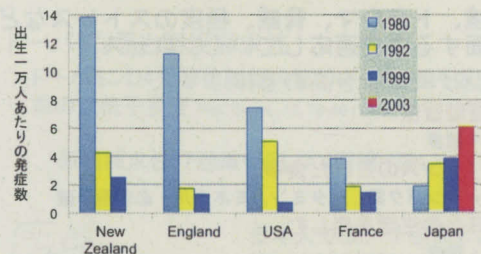


小麦粉とトウモロコシ粉に添加する国が多い。アメリカは米にも

一部の国では鉄も添加

January 2016. Source: Food Fortification Initiative. [http://www.finefort.org/global\\_research/index.php](http://www.finefort.org/global_research/index.php)

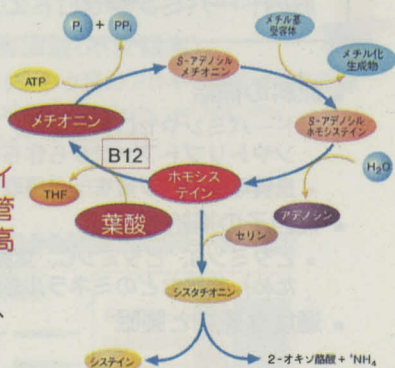
## 二分脊椎症発症頻度の推移



- 葉酸添加政策により著明に低下
- 日本だけが増加傾向

## ホモシステインと酸化ストレス

- 血清ホモシステインが高いと心血管障害のリスクが高まる
- 認知症、動脈硬化症、血栓形成リスク増大



## 高齢者における認知機能とホモシステイン

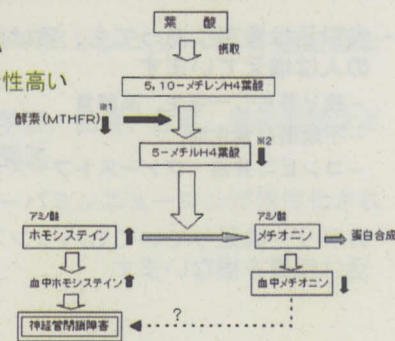


## 葉酸とうつ病・認知症

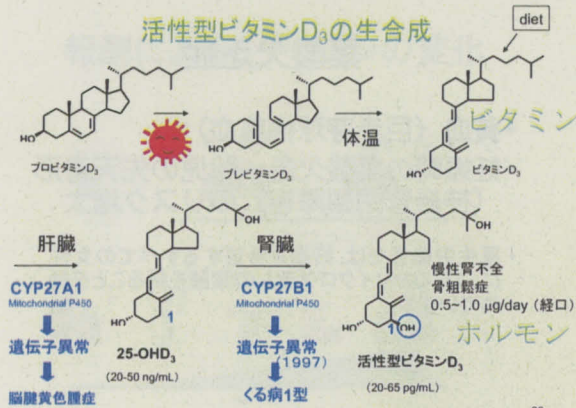
- うつ病の人は血清葉酸値が低い [J Epidemiol Community Health 61, 631-637 (2007)].
- 治療抵抗性うつ病患者で脳脊髄液中の葉酸が低下 [Am J Psychiatry 174, 42-50 (2017)].
- アルツハイマー病患者は、血清ホモシステイン値が高い [Am J Geriatric Psychiatry 19, 607-617 (2011)].
- 葉酸の低下で、ホモシステインの増加で、酸化ストレス亢進、DNAメチル化の減少??

## 葉酸代謝酵素MTHFRの遺伝子多型

- TT型: 活性低い
- CC型とCT型: 活性高い



## 活性型ビタミンD<sub>3</sub>の生合成



29

## 腸内細菌叢 (腸内フローラ)

- 多くの疾患と腸内細菌叢の変化が関係することが分かってきた
- アレルギー、癌、神経疾患、
- 腸内細菌との共生
- 便移植?

## レジリエンスResilience

- 逆境、トラウマ、脅威、極度のストレスなどに直面する中で適応していくプロセス
- レジリエンスを高めるには?
  - 運動習慣
    - 散歩
  - バランスのとれた食事
    - タンパク質、ビタミン、ミネラル、必須脂肪酸
  - 日々の生活を楽しむ
    - 趣味
    - おしゃべり

## 自分に合ったライフスタイル

- 遺伝子は変わらない
  - しかし、生活習慣は変えられる
    - 食事
    - 運動
    - 職業
- Well-being (よく生きる)**