

テオブロミンの認知機能向上への可能性

○杉本 直俊^①、住吉 愛里^②、松崎 健太郎^②、紫藤 治^②

(^① 金沢大学、^② 鳥根大学)

はじめに

2012年のNew England Journal of Medicine (NEJM) にとても興味ある記事が掲載された。この記事は（真に科学的とはいえないが）「チョコレート消費量とノーベル賞受賞者数との関係」について述べている^[1]。NEJMの記事を参考に最新のデータを用いて、横軸に「国別チョコレート消費量（2017年）」、縦軸に「国別人口10万人当たりのノーベル賞受賞者数」をプロットしてみた（図1）。このグラフが示す様な「チョコレート消費量の多い国が多数のノーベル賞受賞者を輩出する」ことを信じるならば、私たち一般人もチョコレートを食べて（より一層）“賢く”なれるのだろうか？そして、チョコレートの成分の何が私たちを“賢く”するのだろうか？本稿では、その疑問についての解答を試みる。

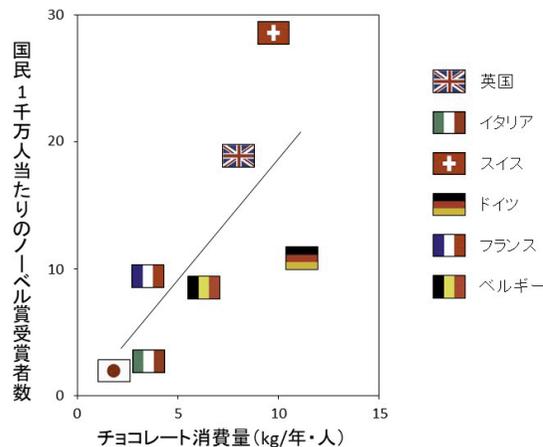


図1 国別チョコレート消費量とノーベル賞受賞者数

2021年までのノーベル賞受賞者を対象として、国別チョコレート消費量と10万人当たりのノーベル賞受賞者数との関係を示す。2012年のNEJMでの記事^[1]では2011年度までのノーベル賞受賞者を対象とし、チョコレート消費量とノーベル賞受賞者数の間には、有意な正の相関関係を認めている ($r = 0.791$, $P < 0.0001$)。

「神様の食べ物」と命名されたアルカロイド「テオブロミン (Theobromine)」

チョコレートやココアの原料であるカカオは新大陸発見時代（16世紀後半）にコロンブスやコルテスにより見出された。当時の南米、アステカ帝国の王族の間では、カカオは不老不死の薬（飲み物）として流行していたとの記録がある^[2]。近年においても、ダークチョコレートの摂取が健康維持や健康増進に有効であることが明らかにされ、特に循環器系においてはダークチョコレート摂取

による血圧低下が報告されている^[3]。チョコレートにはカカオ由来のポリフェノール（カカオポリフェノール）が多く含まれる。一般にポリフェノールは強い抗酸化作用を有しており、ポリフェノールの摂取が、抗炎症作用、抗アレルギー作用、認知機能維持作用などに有効であることから、ダークチョコレートの効果も、カカオポリフェノールが関与していると思われる。しかし、ダークチョコレート効果のすべてが、カカオポリフェノールに依存するかはまだ結論に至っていない。

カカオの学術名は*Theobroma cacao*といい、その属名にあたるTheobromaはギリシャ語で「神様 (theos)」の「食べ物 (broma)」を意味する。この*Theobroma cacao*から1878年に抽出されたアルカロイドが「神様の食べ物」と命名された「テオブロミン (Theobromine)」である。テオブロミンはカフェインやテオフィリンと似た構造 (図2) のメチルキサンチン誘導体であり、チョコレートやココアに多く含まれる。一方、カフェインやテオフィリンはコーヒーや緑茶・紅茶に多く含まれ、また、日本薬局方に記載された正真正銘の医薬品でもある。医薬品である無水カフェインは眠気や倦怠感を改善し、テオフィリンは気管支拡張作用を有する喘息治療薬である。

メチルキサンチン誘導体

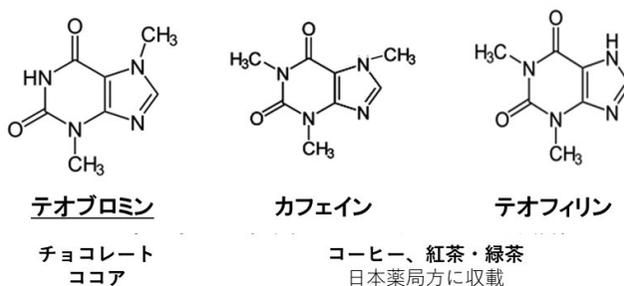


図2 チョコレート・ココア、コーヒー、紅茶・緑茶に含まれるメチルキサンチン誘導体
テオブロミンはチョコレート・ココアに多く含まれ、カフェインとテオフィリンは
コーヒー、紅茶・緑茶に多く含まれる。また、カフェインとテオフィリンは日本薬
局方に記載された薬剤でもある。

テオブロミンは医薬品ではない。そのためか、テオブロミンの作用についての研究、情報は極めて少なく、「神様の食べ物」と命名されたテオブロミンは未だに神秘のベールで包まれている。

ヒト介入試験でのダークチョコレートによる認知機能向上効果

ダークチョコレートは先述のように多くのテオブロミンやカカオポリフェノールを含んでいる。一方、ホワイトチョコレートはカカオマスを含まないため、テオブロミンもカカオポリフェノールも含まれていない。そこで、若年健康人（平均年齢22±3歳、男性13名、女性5名）を無作為に、ダークチョコレート摂取群（24.0g/日）とホワイトチョコレート摂取群（24.5g/日）の2群に分け、それぞれ30日間の摂取とするヒト介入試験を実施した^[4]。

認知機能テストは連続30日間摂取の介入前 (Pre)、介入終了時 (Post)、そして介入終了から3週間経過した時点 (FU: follow-up) の計3回実施、血液検査は連続30日間摂取の介入前 (Pre)、介入中の1週間毎、介入終了時 (Post)、そして介入終了から3週間経過した時点 (FU) の計6回実施した (図3)。

被験者: 若年健康成人 N = 18 (♂:13, ♀:5)				
年齢, yrs	身長, cm	体重, kg	BMI, kg/m ²	体脂肪, %
22 ± 3	168.9 ± 6.0	60.7 ± 2.3	21.2 ± 2.5	19.7 ± 4.9
Mean ± SD				

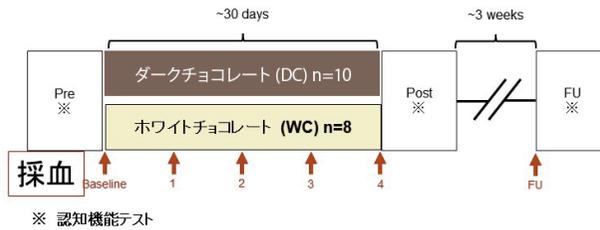


図3 ダークチョコレートを用いたヒト介入試験のプロトコル

Pre: 介入前 (チョコレート摂取前)、Post: 介入後 (チョコレートを約30日間摂取後)、FU (Follow-up): フォローアップ (介入終了から3週間後、この3週間はチョコレート摂取を控えている)

認知機能テストの成績は介入終了時 (Post)、ダークチョコレート摂取群では正解数が有意に上昇し、認知機能の向上が確認された。一方、ホワイトチョコレート摂取群では正解数に有意な変化はなかった。介入終了から3週間後 (FU) の成績も、ダークチョコレート摂取群で正解数が多く、認知機能は引き続き高い状態に維持されていた (図4左)。

脳機能の活性化には神経栄養因子の関与が示唆されている。神経栄養因子の一つである神経成長因子 (NGF) 濃度は介入終了時 (Post)、ダークチョコレート摂取群で有意に上昇したが、介入終了から3週間後 (FU) のNGF濃度は介入前のレベルまで戻っていた。ホワイトチョコレート摂取群では有意な変化はなかった (図4右)。

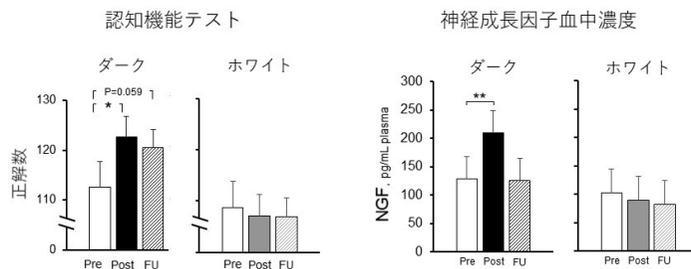


図4 認知機能テスト結果と神経成長因子 (NGF) 血中濃度

(左図) ダークチョコレート摂取後 (Post)、認知機能テストの成績は有意に上昇し、介入終了の3週間後 (FU) でも好成績であった。一方、ホワイトチョコレート摂取群では成績に有意な変化はなかった。

(右図) 神経成長因子 (NGF) 濃度は介入終了時 (Post)、ダークチョコレート摂取群で有意に上昇したが、介入終了から3週間後 (FU) のNGF濃度は介入前のレベルまで戻った。ホワイトチョコレート摂取群では有意な変化はなかった。

このヒト介入試験から、ダークチョコレートの継続的な摂取は、脳の活性化に関与する神経成長因子 (NGF) を増加させ、認知機能も向上することが示唆された。さらに、チョコレート摂取を中止した後も認知機能の向上が維持されたことはとても興味深い。

テオブロミンの生体内動態と認知機能への影響

上記のダークチョコレートをを用いたヒト介入試験ではテオブロミン単独の効果は評価できない。そこで、マウスに普通食餌もしくはテオブロミン含有食餌 (0.05% W/W) を摂取させるマウス実験を行った^[5]。普通食餌にはテオブロミンとカフェインが含まれていないことを、テオブロミン食餌にはカフェインが含まれていないことを前もって確認してある。

普通食餌群の血中と脳内からはテオブロミンやカフェインは検出されなかったが、テオブロミン食餌群では血中と脳内にテオブロミンのみが検出された (表1)。また、脳内のテオブロミン濃度は血中の約10分の1程度であった。以上は、テオブロミンが脳血液関門を通過できるが、脳血液関門の通過は自由ではなく制限があることを示している。一方、カフェインは制限なく自由に脳血液関門を通過できるため、脳内と血中のカフェイン濃度はほぼ同程度であることが知られている。テオブロミンとカフェインの生体内動態の違い、特にテオブロミンの脳血液関門通過の制限がテオブロミンによる中枢性中毒が発生しにくいことの理由の一つかもしれない^[6]。

また、テオブロミンはカフェインには変換されないとの報告がある^[6]。実際、テオブロミン食餌群でカフェインが検出されなかったことは、マウス内でテオブロミンからカフェインへ変換されなかったことを示している (表1)。先述のヒト介入試験においても、血中カフェイン濃度はダークチョコレートを摂取しても変動はなかったことは、ヒト体内でもテオブロミンがカフェインへ変換されないことを意味する。つまり、テオブロミンは構造的に極めてカフェインに類似しているが、テオブロミン摂取後に起きる様々な作用・影響は (テオブロミンが変換された物質ではなく) テオブロミン自身の薬理作用によるものであると推察される。

表1 マウス血漿及び大脳皮質でのテオブロミンとカフェイン濃度

上段 テオブロミン 下段 カフェイン	普通食餌	0.05%テオブロミン含有食餌
マウス血漿 (μg/ml)	検出されず 検出されず	2.20 ± 0.12 検出されず
マウス大脳皮質 (μg/ml)	検出されず 検出されず	0.21 ± 0.02 検出されず

血漿と脳でのテオブロミン濃度

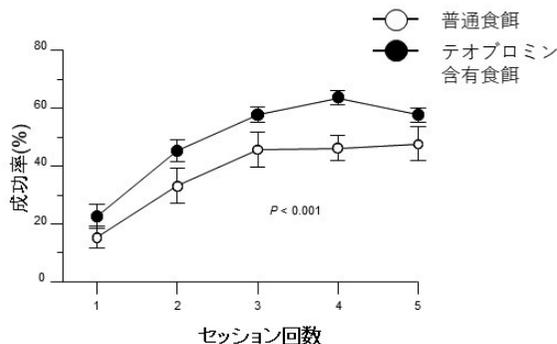


図5 オペラント行動実験での成功率

テオブロミン食餌群で成功率 [(餌をもらえた回数) ÷ (レバーを押した回数) × 100] が有意に上昇した。

次に、マウスの学習能力をオペラント行動実験で評価した。「特定のレバー（ボタン）を押すと餌がもらえる」行動を学習させ、成功率「(餌をもらえた回数)÷(レバーを押した回数)×100」を見てみると、テオブロミン食餌群で有意に早くかつ正確に学習することが示された(図5)。

このことは、テオブロミン摂取がマウスの運動学習のさまざまな要素(順序学習、スキル学習、適応)において有効に働くことを示唆している。

おわりに

私たちは、ダークチョコレートの摂取がヒトの認知機能を向上させること、その認知機能向上はダークチョコレート摂取を止めても3週間は維持されること、そして脳の活性化に関与する神経成長因子(NGF)を増加させることを見出した。さらに、チョコレートの主要な成分であるテオブロミンはマウス認知学習行動を促進し、この認知学習行動の促進はテオブロミンを中止した後も継続した。これらの結果はダークチョコレートやその成分であるテオブロミンが脳の機能のみならず神経新生、神経シナプスや樹状突起形成などの脳の形態にまで影響を及ぼす可能性を示唆している。

チョコレートやテオブロミンが頭脳立国の世界の頂点にこの日本を導くことを期待して、本稿をおわりにしたい。

謝辞

本研究は科学研究費基盤研究(B)(25282021)『嗜好食品ががん化、老化、発達障害を予防する－メチルキサンチン誘導体を中心として－』と同基盤研究(B)(17H01963)『嗜好食品による抗老化作用と認知機能促進の分子基盤及び機能的形態学的機序の解明』のもと行われました。また、本研究を実施するにあたり多大なご支援をいただきました金沢大学・少作隆子教授、同・米田貢准教授、城西大学・片倉賢紀准教授、ならびに島根大学・宮本まゆみ講師に深く感謝申し上げます。最後に、今回の発表および執筆の機会を与えて下さいました実行委員長・大澤俊彦名古屋大学名誉教授、実行副委員長・間藤卓自治医科大学教授、同・芦田均神戸大学大学院教授に厚くお礼申し上げます。

参考文献

1. Messerli FH. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *N Engl J Med.* 367: 1562-1564, 2012.
2. 武田尚子(著), チョコレートの世界史, 中公新書.
3. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg JB, Ferri C. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr.* 138: 1671-1676, 2008.
4. Sumiyoshi E, Matsuzaki K, Sugimoto N, Tanabe Y, Hara T, Katakura M, Miyamoto M, Mishima S, Shido O. Sub-Chronic Consumption of Dark Chocolate Enhances Cognitive Function and Releases Nerve Growth Factors: A Parallel-Group Randomized Trial. *Nutrients.* 11: 2800, 2019. doi: 10.3390/nu11112800.
5. Yoneda M, Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, Tanigami H, Yachie A, Ohno-Shosaku T, Shido O. Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice. *J Nutr Biochem.* 39: 110-116, 2017.
6. Czok G. Zur Frage der biologischen Wirksamkeit von Methylxanthinen in Kakaoprodukten. *Z Ernährungswiss* 13:165-171, 1974.