

## カカオ豆成分の抗ストレス効果

武田 弘志

(東京医科大学薬理学教室講師)

現代社会の高度情報化は、新しい価値観や感性的判断などを生みだし多様なストレス状況をつくり上げている。このような社会状況を背景にして、心身症、不安障害、感情障害をはじめとする種々のストレス性健康障害が増している。この状況に対応すべく、抗不安薬、抗うつ薬などの向精神薬や生薬成分を含めた各種天然成分のストレス性健康障害に対する予防あるいは治療効果の薬理的検索が精力的にすすめられている。カカオマスから抽出したポリフェノール(CMP)がエタノール誘発胃粘膜障害時やビタミンE欠乏状態における過酸化脂質生成を抑制することが知られている。

本稿では、CMPの薬理学的特徴をさらに考究する一環として、ストレス状況でのラット情動行動(心の動きに伴う行動)の変化に及ぼすCMPの影響について行動薬理学的に検討した結果について紹介する。

### (1) 情動行動の評価

従来、緩和なストレス状況での不安や恐怖に伴う行動変化を評価する方法として、hole-board test(File and Wardill, 1975), social interaction test(File, 1980), two compartment exploration test(Colpaert et al, 1985), elevated plus-maze test(Pellow et al, 1985), light/dark test(Misslin et al, 1989; Imazumi et al, 1994)などが開発され、向精神薬などの前臨床評価に汎用されてきた。筆者は、生得的な情動性やストレス刺激による情動変化を行動学的に定量評価するための簡易システムを開発する目的で、前記した評価法の中から hole-board testに着目し、この試験装置を自動化した。開発した東京医大式自動ホールボード試験装置(モデルST-1、室町機械)の構成概要を図1に示した。

この装置は、主としてホールボード装置(モデルHT-1001)、カラービデオ・トラッキング・システム(Comp ACT vas、CCDカラーカメラ、

カラートラッカーCAT-10、映像用モニター)およびデータ解析用パーソナルコンピュータ(オペレーション・ソフトウェアComp ACT HBS、解析用モニター)の三システムから構成されている。ホールボード装置は、縦500mm×横500mm×高さ400mm(四角)の灰白色角形ケージで、底面には中央から等距離に直径38mm(ラット用)あるいは30mm(マウス用)のホールを設け、また壁には立ち上がり行動および頭下げ(head-dip)行動を測定するための赤外線スキヤニング方式の高性能センサーを取り付けたものである。本装置での行動解析システムの概要は、実験動物(頭部に特定の色でマーキング)のホールボードケージ内での行動をCCDカラーカメラを介し、映像信号としてカラートラッカーに送信する。さらに、カラートラッカーでは設定した色のみを抽出し、その重心位置を0.1秒毎に演算して座標データとする。これをデータ解析用パーソナルコンピュータで解析し、行動軌跡、移動潜時、行動時間、行動距離(locomotor activity)、区画横切り回数、平均行動速度、右/左旋回数、右/左方向転換回数、立ち上がり行動の回数(earing数)と時間、ホールをのぞきこむ行動の潜時回数(head-dip数)および時間などを自動的に算出する。また、リモートキーを介して脱糞回数、排尿回数、毛づくろい行動の回数と時間などをコンピュータにマニュアル入力し、解析する。

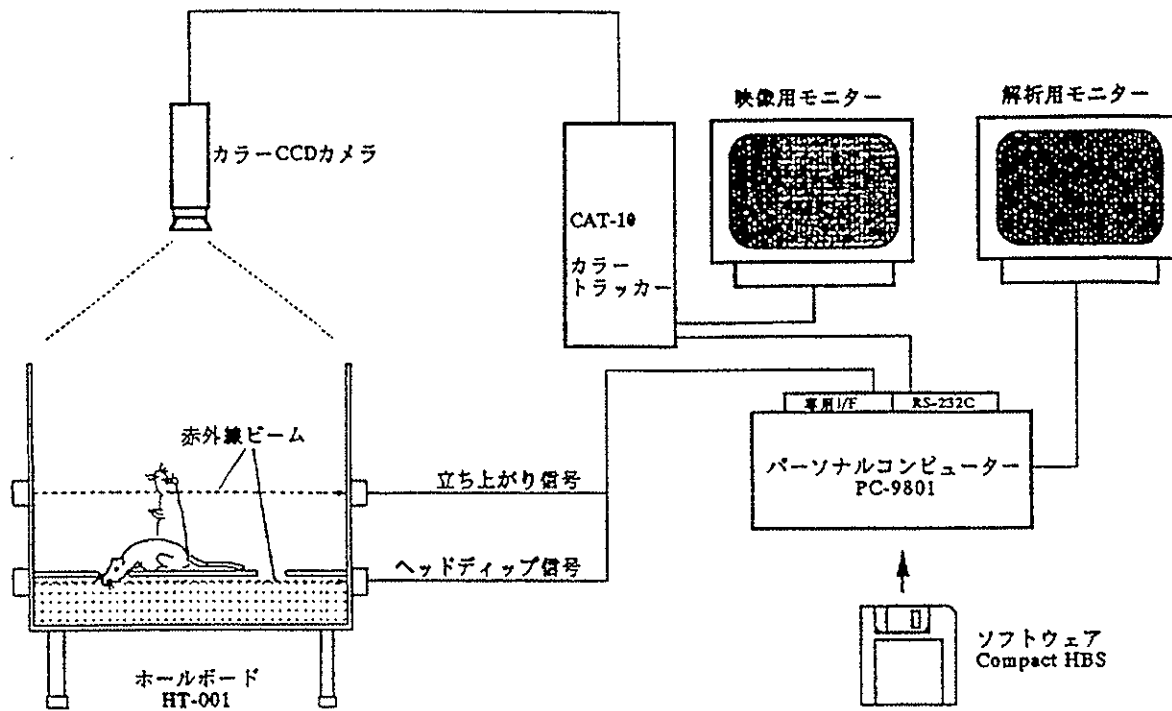
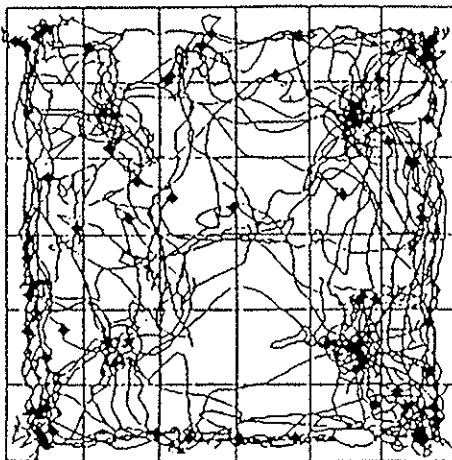


図1 東京医大式自動ホールボード試験装置(model ST-1, 室町機械)の構成概要

【計測結果】

初期反応潜時(ヘッドディップ) : 3.9 sec  
 初期反応潜時(移動) : 0.2 sec

総合軌跡表示



- ▲: 脱糞
- : 洗顔
- ▼: 排尿
- ◆: 立ち上がり
- : 身探い
- : ヘッドディップ

【時間帯別計測結果】

測定項目	合計 720 sec	0.0~ 180.0 sec	180.0~ 360.0 sec	360.0~ 540.0 sec	540.0~ 720.0 sec
行動時間	165.0 sec	34.0 sec	45.4 sec	44.2 sec	41.4 sec
行動距離	3288.0 cm	648.6 cm	905.2 cm	874.2 cm	859.9 cm
平均行動速度	19.9 cm/sec	19.1 cm/sec	19.9 cm/sec	19.8 cm/sec	20.8 cm/sec
方向転換(右)	414 回	77 回	124 回	118 回	95 回
方向転換(左)	404 回	82 回	94 回	132 回	96 回
右旋回数	3 回	0 回	1 回	0 回	2 回
左旋回数	4 回	0 回	2 回	2 回	0 回
区画横切り回数	351 回	71 回	99 回	94 回	87 回
立ち上がり回数	62 回	6 回	19 回	19 回	18 回
立ち上がり時間	126.3 sec	11.9 sec	37.5 sec	45.3 sec	31.6 sec
ヘッドディップ数	38 回	9 回	10 回	10 回	9 回
ヘッドディップ時間	89.5 sec	28.9 sec	14.7 sec	23.6 sec	22.3 sec
脱糞	6 回	3 回	1 回	2 回	0 回
排尿	2 回	0 回	2 回	0 回	0 回
身探い	11 回	5 回	4 回	2 回	0 回
洗顔	6 回	2 回	3 回	0 回	1 回

図2 自動ホールボード試験装置による健常ラットの行動解析結果

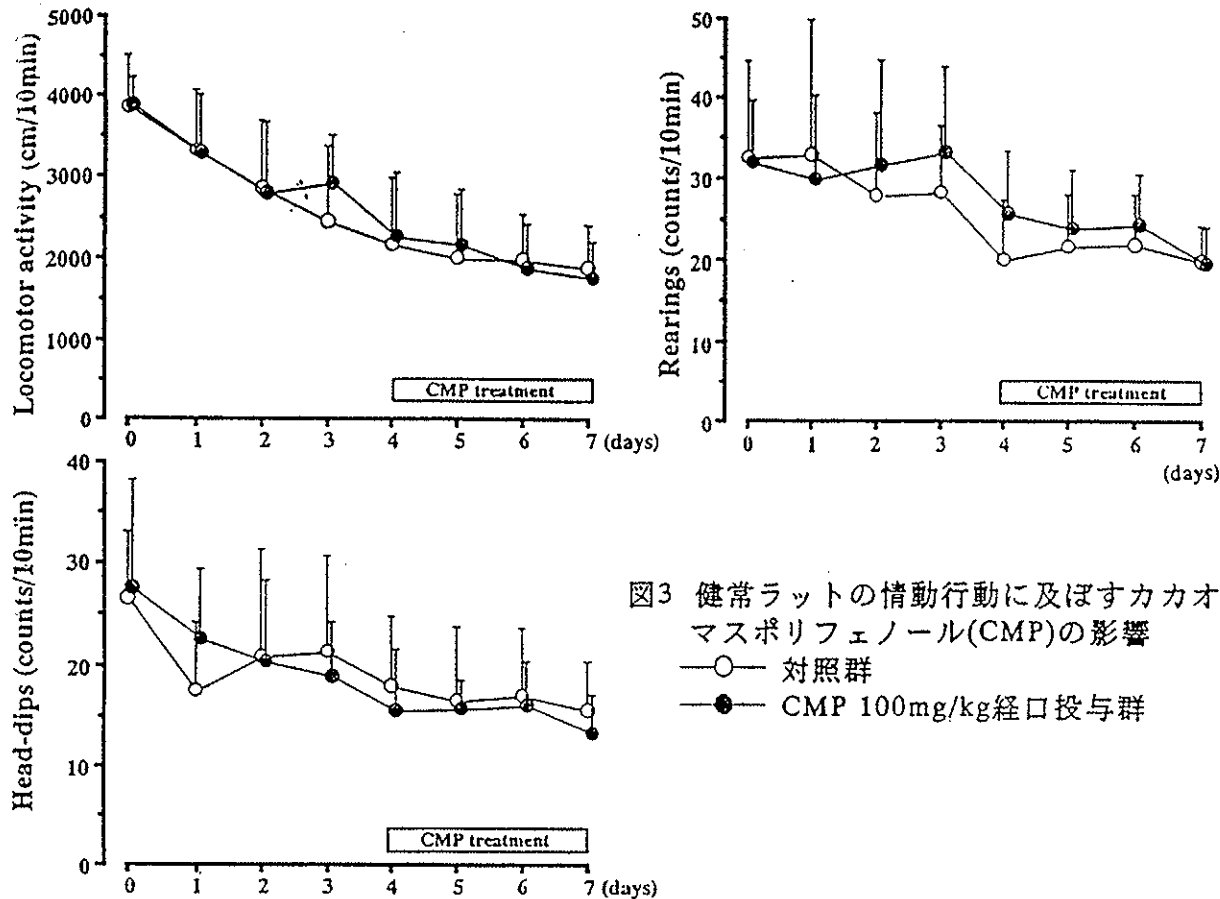


図3 健常ラットの情動行動に及ぼすカカオマスポリフェノール(CMP)の影響

○ 対照群  
● CMP 100mg/kg経口投与群

(図2)。

(2) 健常ラットの情動行動に及ぼすCMPの影響

実験には、九週齢の

Sprague-Dawley系雄性ラットを用いた。健常ラットにCMPの100mg/kgを一日一回四日間反復経口投与した。CMP投与による情動行動の変化は、open-fieldおよびhole-board試験を同時施行できる東京医大式自動ホールボード試験装置model S.T.Iを用いて測定した。Open-field試験では、総行動距離 (locomotor activity)、立ち上がり行動数 (rearing数)を、また、hole-board試験では、ホールをのぞきこむ回数 (head-dip数)を指標として評価した。その結果、CMPの四日間反復

経口投与過程において、健常ラットの locomotor activity, rearing数、head-dip数には何ら変化は生じなかった(図3)。

(3) 拘束ストレスが惹起する情動行動の変化に及ぼすCMPの影響

(1) 予防効果：八週齢のSprague-Dawley系雄性ラットを、四時間の間、金網ケージ(四・五センチ×四・五センチ×一六・〇センチ)(ストレスケージKN-48、夏目製作所)内に強制拘束し、ストレスを負荷した。ストレス負荷解除後、前項(2)と同様に情動行動を測定し、その変化率 (locomotor activity, rearing数、head-dip数の減少率)から、拘束ストレスに対して高感受性を示すモデルラットを層別し実験に用いた。ストレス高感受性モデルラットを普通飼料群と〇・五%CMP添加飼料群の二群に分け、一〇日間飼育した後、一日目より拘束ストレスを七日間反復負荷し、その過程における情動行動の変化を比較検討した。その結果、普通飼料群における locomotor activity, rearing数、head-dip数の有意な減少が認められた。一方、〇・五%CMP添加飼料群の情動行動には変化が生じなかった(図4)。

また、普通飼料群において、血漿コルチコステロン濃度および肝臓・腎臓組織の過酸化脂質量が有意に増加していたが、〇・五%CMP添加飼料群では変化しなかった。

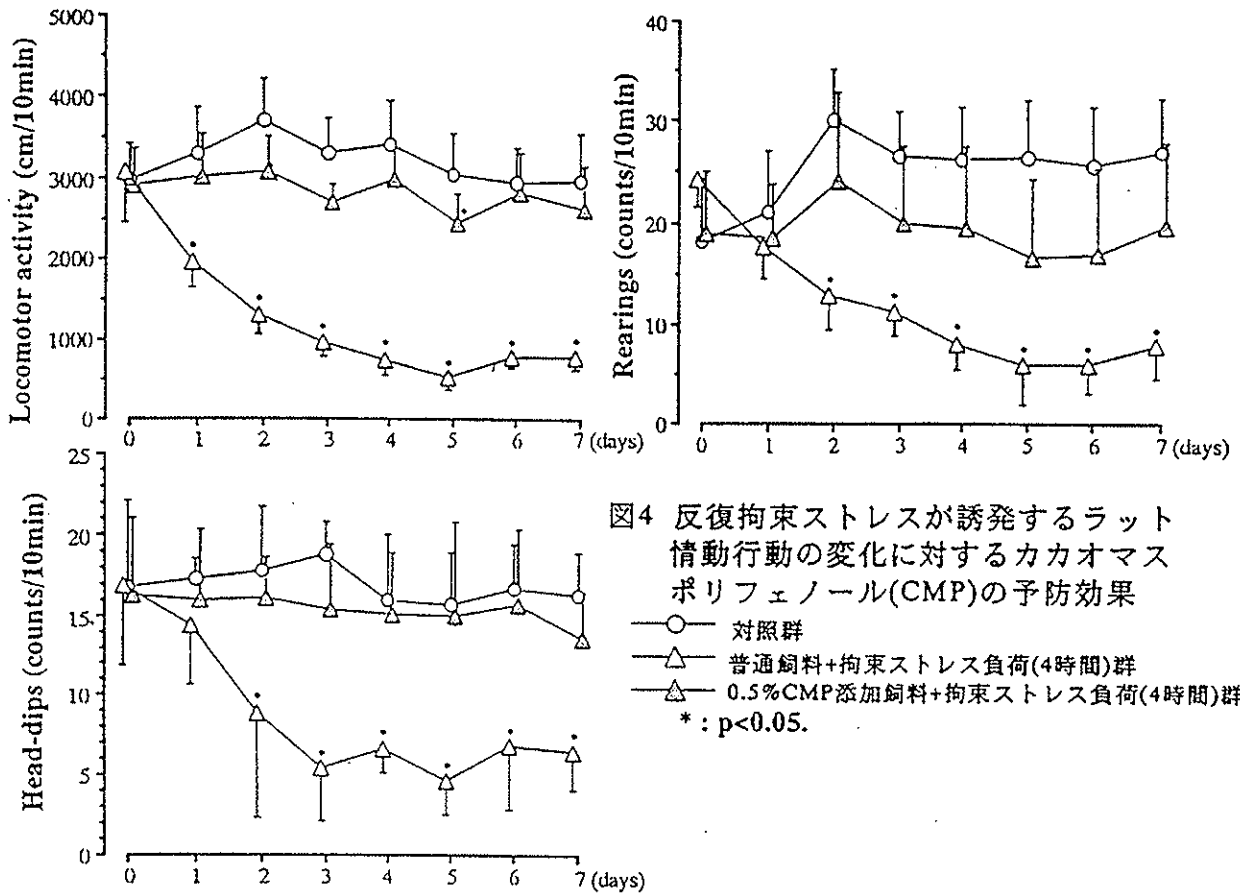


図4 反復拘束ストレスが誘発するラット情動行動の変化に対するカカオマスポリフェノール(CMP)の予防効果  
 ○ 対照群  
 △ 普通飼料+拘束ストレス負荷(4時間)群  
 ▲ 0.5%CMP添加飼料+拘束ストレス負荷(4時間)群  
 \*: p<0.05.

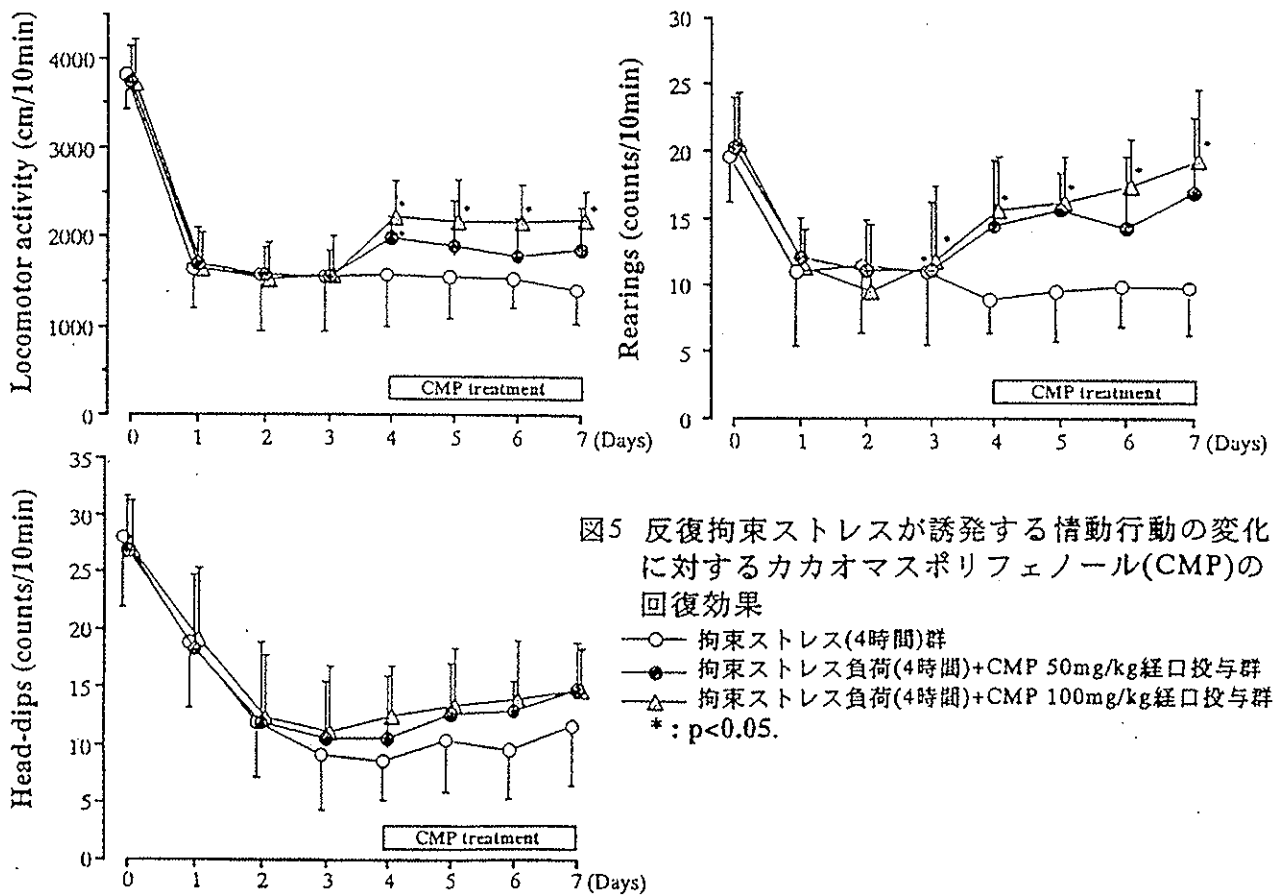


図5 反復拘束ストレスが誘発する情動行動の変化に対するカカオマスポリフェノール(CMP)の回復効果  
 ○ 拘束ストレス(4時間)群  
 ● 拘束ストレス負荷(4時間)+CMP 50mg/kg経口投与群  
 ▲ 拘束ストレス負荷(4時間)+CMP 100mg/kg経口投与群  
 \*: p<0.05.