

カカオマスポリフェノールの薬理学的特徴 — 抗ストレス効果 —

武田 弘志 (東京医科大学助教授)

現代社会は「ストレス社会」ともいわれ、多様なストレス性健康障害の発症を助長している。このような状況に対応すべく、薬理学的には新規の抗不安薬や抗うつ薬の開発研究(波谷 健、武田弘志、1991,1992; 武田弘志 他、1994)、さらには漢方薬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評価(武田弘志 他、1996)が精力的に取り組まれている。我々は、先にカカオマスから抽出したポリフェノール (CMP) が健常状態では特記すべき薬理効果を示さないが、身体的ストレス状況での情動行動の変化を抑制し、さらにストレス状況への適応を促進する作用を有することを明らかにした(武田弘志 他、1997)。本稿では、CMPの抗ストレス効果とその薬理学的特徴をさらに考究する目的で、心理的ストレス状況下で発現する諸種のストレス反応〔情動行動(心の動きに伴う行動)の変化、血清コルチコステロン濃度の変化、脳内モノアミン作働性神経系の動態変化〕に及ぼすカカオマスおよびCMPの影響について行動薬理学および生化学的に検討した結果について紹介する。

(1) 恐怖条件付けストレスが惹起するストレス反応に及ぼすカカオマスおよびCMPの影響

実験には、9週齢のSprague-Dawley系雄性ラットを用いた。恐怖条件付けストレス〔一度電撃ショック(1mA, 2秒間の電気刺激を5秒間隔で30分間負荷)を経験した状況に24時間後再び戻される恐怖によるストレス〕は、金属グリッド床のフットショック箱を用いて負荷した。カカオマス50mg/kgあるいはCMP 100mg/kgは、ストレスを経験した状況に戻す1時間前に経口投与した。恐怖条件付けストレスの負荷により発現する行動学的ストレス反応は、行動距離および無動時間を指標として、また生化学的反応は、血清コルチコステロン濃度と大脳皮質前頭部、扁桃核、海馬、中隔野、視床下部におけるノルエピネフリン (NE)、セロトニン (5-HT)、ドーパミン (DA) 作働性神経系の動態を測定 (Takeda et al, 1990) して評価した。その結果、恐怖条件付けストレス負荷は行動距離の減少と無動時間の有意な増加(図1)を惹起した。さらに血清コルチコステロン濃度の有意な増加を生じさせた。また、恐怖条件付けストレスは、扁桃核、海馬、中隔野、視床下部のいずれの脳部位においてもNEの代謝回転を有意に増加し、扁桃核、中隔野、視床下部の5-HT代謝回転と中隔野でのDA代謝回転を逆に減少した。カカオマス50mg/kgあるいはCMP 100mg/kgの経口投与により、恐怖条件付けストレスが惹起する行動学的および生化学的ストレス反応(血清コルチコステロン濃度の変化、脳内NE作働性神経系の動態変化)の発現がともに著明に抑制されたが、その効果はカカオマスがより有効である傾向にあった。

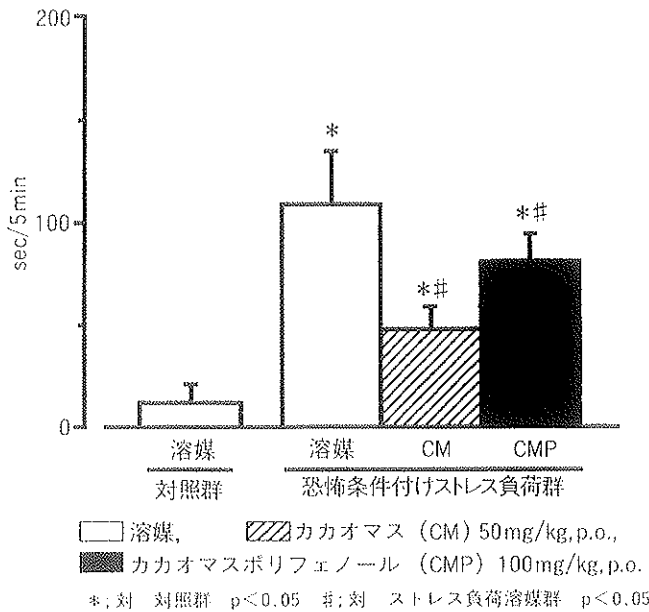


図1 恐怖条件付けストレスが誘発する無動時間の変化に及ぼすカカオマスおよびカカオマスポリフェノールの影響

(2) 心理的ストレスが惹起するストレス反応に及ぼすカカオマスおよびCMPの影響

実験には7週齢のSprague-Dawley系雄性ラットを用いた。心理的ストレス〔自らは電撃ショックを受けないが、周囲のラットが電撃ショック(0.8mA, 5秒間の電気刺激を30秒間隔で1時間負荷)を受けて示すもがき行動、跳び上がり行動、鳴き声などの情動反応にさらされるストレス〕はコミュニケーションボックス(CBX-303R、室町機械)を用いて、1時間負荷した(図2)。

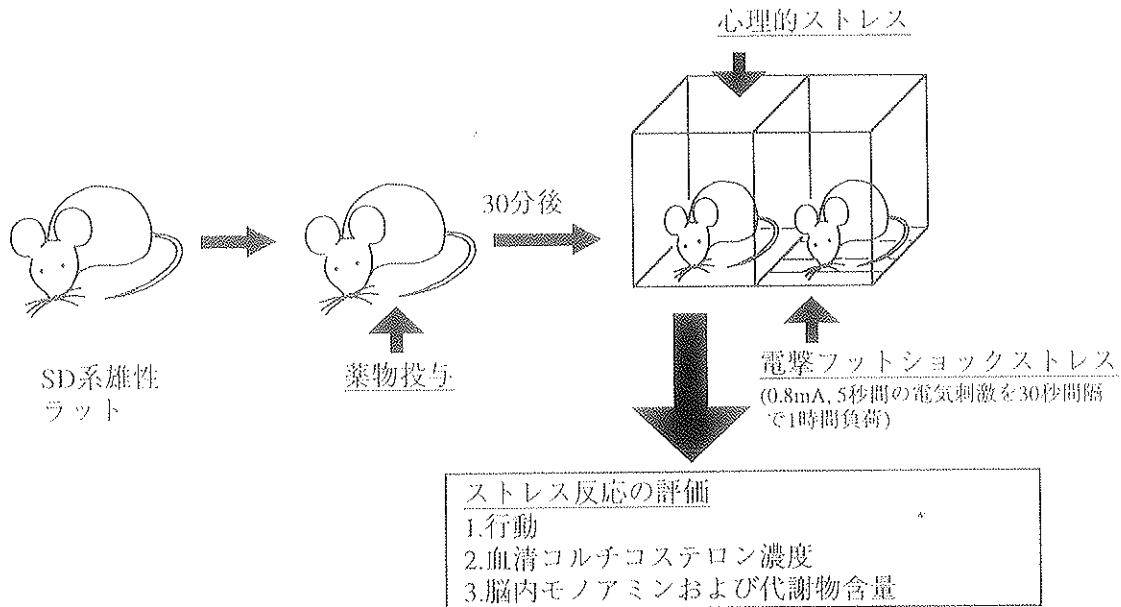


図2 心理的ストレス負荷法

レスの負荷による情動行動の変化は、自動ホールボード試験装置(Model ST-1, 室町機械)を用いて多角的に解析した。また、生化学的ストレス反応は、恐怖条件付けストレスの実験と同様、血清コルチコステロン濃度と脳内NE、5-HTおよびDA作働性神経系の動態を指標として評価した。被検薬のカカオマス50mg/kgあるいはCMP 100mg/kgは、心理的ストレスを負荷する30分前に経口投与した。心理的ストレス負荷は、自発運動量、立ち上がり行動数の有意な減少と移動潜時の著明な増加

を生じさせた(図3,4,5)。さらに血清コルチコステロン濃度の有意な増加が認められた(図6)。心理的ストレスの負荷により、脳内NE代謝回転は大脳皮質前頭部で減少したが、扁桃体、中隔野、視床下部では著明な増加が生じた。また、扁桃体、視床下部における5-HT代謝回転の減少、中隔野内5-HT代謝回転の増加、および大脳皮質前頭部、海馬でのDA代謝回転の増加が認められた。カカオマス50mg/kgあるいはCMP 100mg/kgの経口投与は、心理的ストレスが誘発する情動行動の変化および血清コルチコステロン濃度の上昇を有意に抑制した(図3,4,5,6)。また、カカオマス50mg/kgの経口投与により、心理的ストレスが誘発する大脳皮質前頭部、扁桃体、中隔野、視床下部でのNE代謝回転の変化や中隔野における5-HT代謝回転の変化が著明に抑制された。さらに、CMP 100mg/kg経口投与は、扁桃体、中隔野、視床下部におけるNEおよび5-HT代謝回転の変化を有意に抑制した。カカオマス50mg/kgおよびCMP 100mg/kgの経口投与により、海馬でのDA代謝回転の変化は著明に抑制されたが、大脳皮質前頭部での変化はさらに助長される傾向にあった。

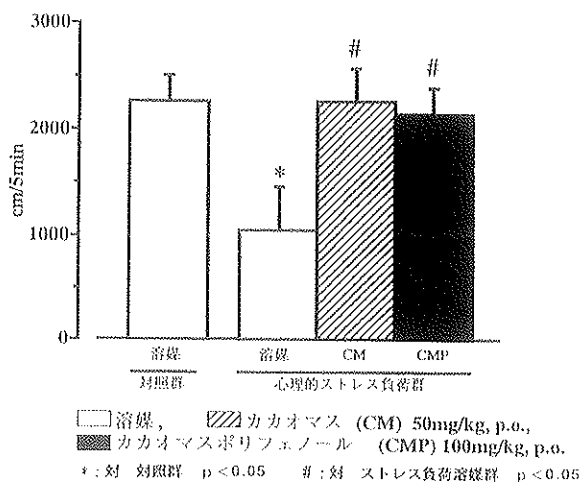


図3 心理的ストレスが誘発する自発運動の変化に及ぼすカカオマスおよびカカオマスポリフェノールの影響

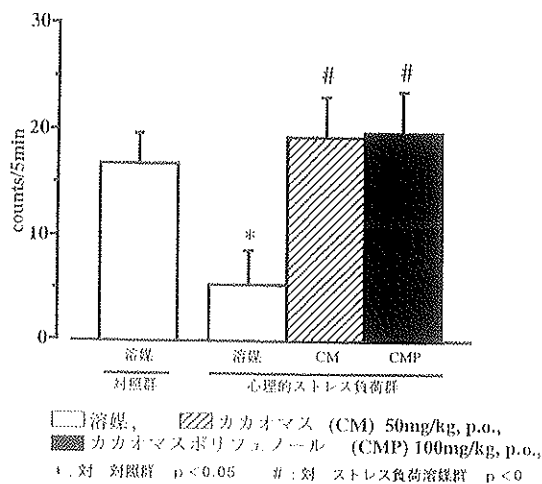


図4 心理的ストレスが誘発する立ち上がり行動の変化に及ぼすカカオマスおよびカカオマスポリフェノールの影響

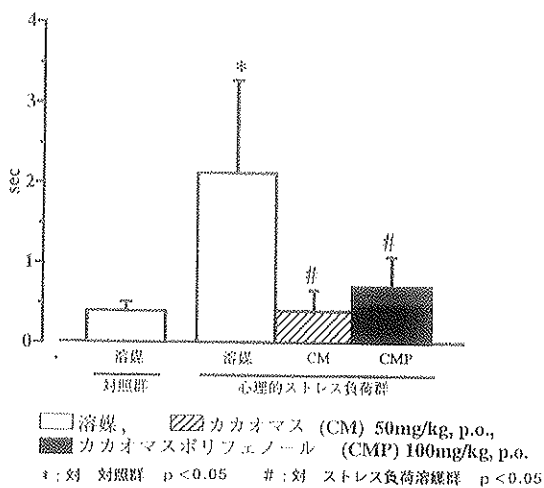


図5 心理的ストレスが誘発する移動潜時の変化に及ぼすカカオマスおよびカカオマスポリフェノールの影響

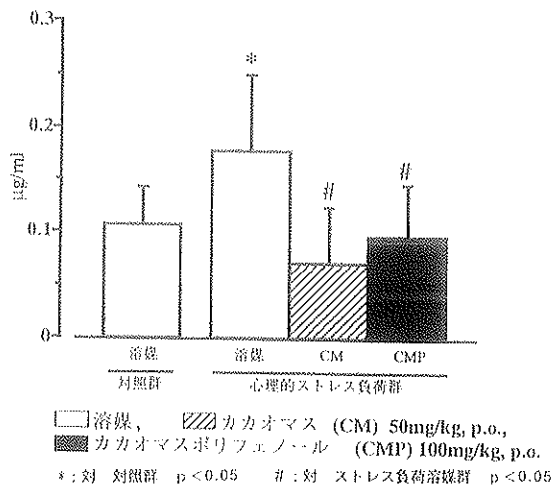


図6 心理的ストレスが誘発する血清コルチコステロンの変化に及ぼすカカオマスおよびカカオマスポリフェノールの影響

以上の成績から、CMPは身体的ストレスのみならず、心理的ストレス状況下で惹起される諸種のストレス反応(情動変化、内分泌系の変化、神経系の変化等)をも抑制する有効な抗ストレス成分

であることが示唆された。

文献

- 渋谷 健、武田弘志 (1991) 心身医療 3 : 1707-1719
渋谷 健、武田弘志 (1992) 心身医療 4 : 45-52
Takeda, H. et al (1990) Journal of Chromatography 551 : 256-278
武田弘志 他 (1994) ストレス科学 9 : 37-41
武田弘志 他 (1996) 漢方と最新治療 5 : 51-56
武田弘志 (1997) 食の科学 228 : 52-56
-

武田 弘志 (東京医科大学薬理学教室助教授)

昭和52年星薬科大学卒業。57年同大学大学院博士課程(薬理学専攻)修了。59年より米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)医学部留学。平成1年東京医科大学薬理学教室講師、平成9年同助教授。薬学博士、医学博士。