

カカオマスポリフェノールの抗ストレス効果 —更年期不定愁訴モデルでの評価—

武田 弘志 (東京医科大学助教授)

更年期障害は、更年期に現れる不定愁訴症候群であり、血管運動神経症状、神経精神症状、知覚神経・運動障害症状などの多様な症状（落合和徳ほか、1992年、本庄滋一郎ほか、1993年）を示すが、それに対応する器質的病変の見出せない一群の病態としてとらえることができる。また、これらの不定愁訴の中でも「不安感」、「憂鬱感」、「疼痛」、「しびれ感」などの症状の発現や増悪には、ストレスや葛藤といった心理的要因の関与が示唆されている（箱石ゆみほか、1994年、郭珍ほか、1998年）。

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、身体的および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、中枢神経系の神経化学的变化等）を抑制し、さらにストレス状況への適応（慣れ）を促進する作用を有することを報告した（武田弘志、1997年、1998年）。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詳細に考究する目的で、電撃フットショックストレスが惹起する実験的更年期モデルラットの情動行動（心の動きに伴う行動）の変化や血清コルチコステロン濃度の変化に及ぼす影響について、カカオマス（CM）、ポリフェノール高含有チョコレート（CL）と比較検討した結果について紹介する。

(1) 実験的更年期モデルラットの病態生理学的特徴

実験には、健康な8週齢のSprague-Dawley系雌性ラットを用いた。実験的更年期モデルは、雌性ラットの両側卵巣をペントバルビタールナトリウム麻酔下で摘出することにより作製した（Sanchez-Criado J.E. et al., 1993, Meharvan Singh et al., 1994）。また、偽手術群は背部筋層の切開のみ行い縫合した。卵巣摘出2週間後に、実験的更年期モデルの病態生理学的特徴を検索した結果、体重の有意な増加、子宮重量の有意な減少、中枢セロトニン神経系の機能変化（視床下部、海馬、大脳皮質前頭部のセロトニン作働性神経系においてシナプトゾームでの $[^3H]$ セロトニンの取り込みには変化がないが、セロトニン代謝回転が有意に減少する。特に、この変化は視床下部で著しい）などが認められた。さらに、この更年期モデルに電撃フットショックストレス〔1mA、2秒間の電気刺激を5秒間隔で60分間負荷〕を負荷した後、自動ホールボード試験装置（Model ST-1、室町機械）（Takeda et al., 1998）を用いて情動行動の変化を評価した結果、自発運動量、立ち上がり行動数、head-dip行動数（holeをのぞき込む行動数）は有意に減少した。しかし、その減少率は偽手術群に比較して軽度であった。また、電撃フットショックストレス負荷後の血清コルチコステロン濃度は、偽手術群で有意に増加したのに対して、更年期モデル群では軽度な増加にしかすぎなかった。

(2) 電撃フットショックストレスが惹起する更年期モデルのストレス反応に及ぼす CMP, CM および CL の影響

実験には、健常な 8 週齢の Sprague-Dawley 系雌性ラットを用いた。実験的更年期モデルの作製および電撃フットショックストレスの負荷は、(1)の実験と同様に行った。電撃フットショックストレスが誘発するストレス反応は、自動ホールボード試験装置で測定した情動行動および血清コルチコステロン濃度の変化を指標として評価した。また、被検物質の CMP (25~200 mg/kg)、CM 200mg/kg および CL 1000mg/kg は、電撃フットショックストレスを負荷する 30 分前に経口投与した。電撃フットショックストレスの負荷により、更年期モデル群および偽手術群共に、自発運動量、立ち上がり行動数、head-dip 行動数の減少と血清コルチコステロン濃度の増加が認められた。その変化率は、偽手術群において著明であった。CMP 200mg/kg 投与は、偽手術群での電撃フットショックストレスが誘発する自発運動量の減少を有意に抑制したが、他の情動行動（立ち上がり行動数、head-dip 行動数）と血清コルチコステロン濃度の変化には何ら影響を示さなかった。また、更年期モデル群においても、CMP (25~200 mg/kg) 投与は、情動行動の変化には影響しなかったが、血清コルチコステロン濃度の増加を有意に抑制した（図 1）。

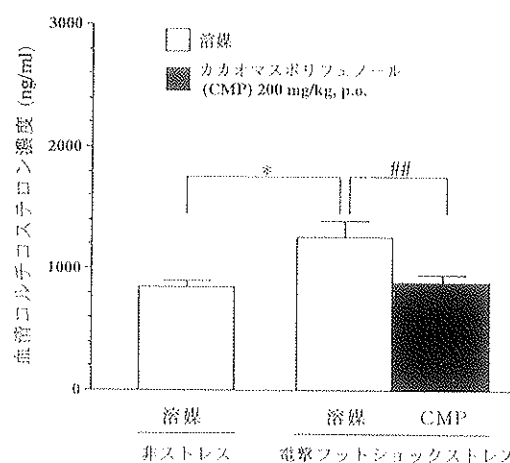


図 1 電撃フットショックストレスが誘発する更年期モデルラットの血清コルチコステロン濃度変化に及ぼすカカオマスポリフェノールの影響
* $p<0.05$ 、## $p<0.01$

一方、CM 200mg/kg および CL 1000mg/kg 投与は、電撃フットショックストレスが惹起する偽手術群の自発運動量と head-dip 行動数の減少を抑制する傾向が認められた。しかし、立ち上がり行動数には影響を与えなかった。また、CM 200mg/kg あるいは CL 1000mg/kg 投与は、偽手術群のストレスによる血清コルチコステロン濃度の増加を有意に抑制した。さらに、更年期モデル群においても、CM 200mg/kg あるいは CL 1000mg/kg 投与は偽手術群と同様に電撃フットショックストレスが誘発する自発運動量と head-dip 行動数の減少および血清コルチコステロン濃度の増加を抑制した（図 2、3）。これらの効果の発現は、偽手術群に比較して更年期モデル群で著しい傾向にあった。

以上の成績から、CMP は、更年期においてストレスが誘発する諸種のストレス反応の中でも特に、内分泌系の変化（ストレスホルモンの分泌増加）を抑制することが明らかとなった。また CM および CL は、内分泌系の変化および情動変化を共に抑制することが示唆された。したがって、CMP あるいは CMP 含有物質（CM, CL）は、更年期障害の中でも「不安感」、「憂鬱感」などの症状を緩和する可能性が考えられる。

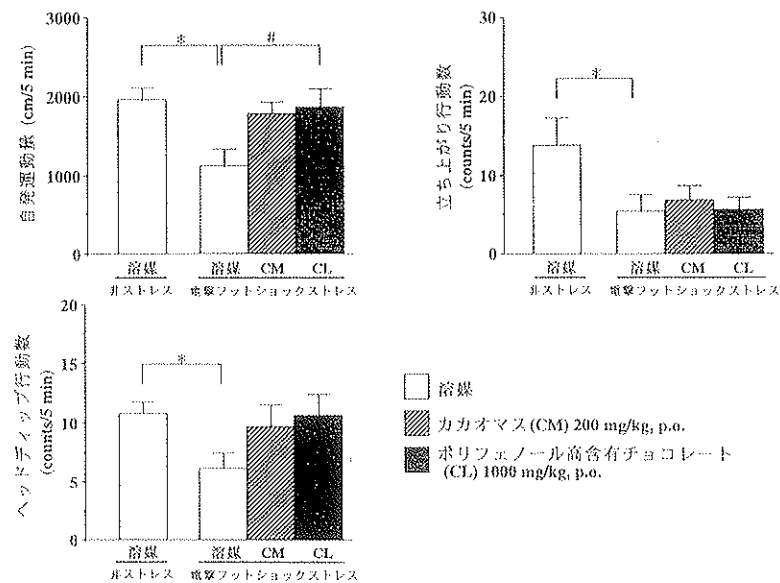


図2 電撃フットショックストレスが誘発する更年期モデルラットの情動行動変化に及ぼすカカオマスおよびポリフェノール高含有チョコレートの影響 *、#: $p < 0.05$

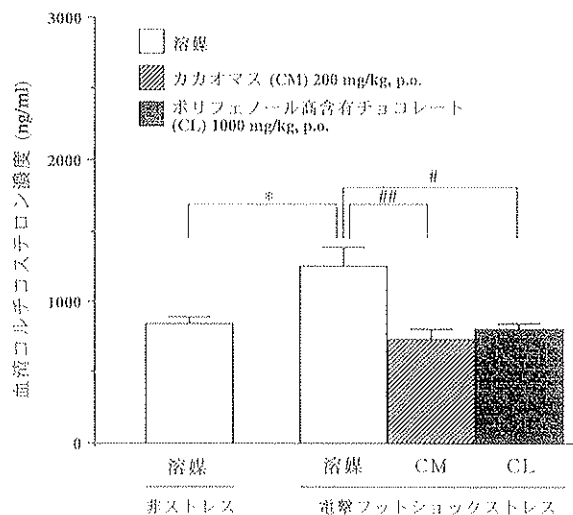


図3 電撃フットショックストレスが誘発する更年期モデルラットの血清コルチコステロン濃度変化に及ぼすカカオマスおよびポリフェノール高含有チョコレートの影響 *、#: $p < 0.05$, ##: $p < 0.01$

文 献

- 落合和徳ほか (1992) 治療74: 1209-1214。
 本庄滋一郎ほか (1993) 薬局44: 1073-1078。
 箱石ゆみほか (1994) 慢性疼痛13: 76-78。
 郭 珍ほか (1998) 東京医科大学雑誌56: 143-151。
 武田弘志 (1997) 食の科学228: 52-56。
 武田弘志 (1998) 食の科学240: 63-65。
 Sanchez-Criado J.E. et al. (1993) Bio Reprod. 48: 916-925。
 Meharvan S, et al. (1994) Brain Research 644: 305-312。
 Takeda, H et al. (1998) European Journal of Pharmacology 350: 21-29。