

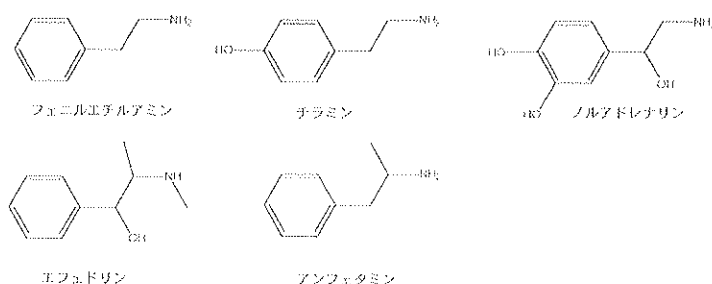
カカオ成分の抗うつ効果について

大泉 康（東北大学大学院薬学研究科分子生物薬学）

カカオには様々な成分が含まれているが、なかでもフェニルエチルアミンやチラミンなどの交感神経興奮作用性アミン、カフェインやテオブロミンなどのメチルキサンチン類、アナンドアミドやN-オレオイルエタノールアミンなどのエタノールアミド類、テトラヒドロ- β -カルボラインといった様々な中枢神経系に作用しうる物質が含まれていることが明らかにされている。

例えば、図1に示すようにフェニルエチルアミンは交感神経興奮作用性アミンの一種で、チラミンやエフェドリンあるいはアンフェタミンがこれに類似した構造を持ち、また類似した作用を示す。つまり、この化合物に類似した構造は交感神経を活発化させ、ノルエピネフリンやドパミンの濃度を増加させ、中枢興奮作用を示す。

図1 交感神経興奮作用性アミン

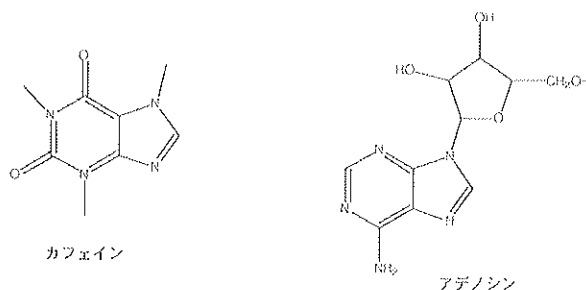


カフェインやテオブロミンなどのメチルキサンチン類は中枢神経系のアデノシン受容体を拮抗阻害してその中枢興奮作用を発現すると考えられている。

アナンドアミドは植物だけではなく、動物やヒトの脳内で生成される化合物で、マリファナが結合するタンパク質として同定されたカンナビノイド受容体の、生体内での本来のリガンドである。さらにテトラヒドロ- β -カルボラインは後述するアシルトリプタミンと同様にセロトニンに類似した構造を持っており、セロトニン受容体の拮抗作用や脳内のセロトニンやドパミン濃度を上げる作用を持っている。

ストレスを抱えた現代社会においてはうつ病が深刻な問題となっている。何らかの原因によって

図2 カフェインとアデノシン



精神が抑うつ状態になると、自分自身に対する否定的な感情が強まり、生存意欲が低下してくる。またこれは精神的な問題に留まらず、肉体的にも倦怠感といった症状が現れてくる。

うつの病因については必ずしも十分に解明されたわけではないが、今までにいくつかの抗うつ薬が開発されている。これらの知見から現在有力視されているのは脳内のセロトニンもしくはノルエピネフリンの濃度を上げることで、シナプスにおける伝達効率を変化させるという戦略である。そのためには放出されたセロトニンやノルエピネフリンが再び取り込まれるのを(1)直接取り込みタンパク質に作用して抑制する、(2)取り込みタンパク質の制御経路に働きかけて間接的に抑制する、あるいは(3)放出されたセロトニンやノルエピネフリンが分解されるのを阻害する、などの方法が可能である。

私たちの研究室では自然界より抗うつ作用を持つ化合物を探索し、創薬の種とすることを目的とし、様々な資源からスクリーニングを行ってきた。スクリーニングとしては、抗うつ作用の指標としてよく用いられている、マウスの強制水泳モデルを採用した。この原理は簡単で、マウスを尾が届かない程度の深さのぬる

図3 抗うつ薬の作用部位

MAOはセロトニンやノルエピネフリンを修飾してその機能を失わせる酵素であり、この酵素の阻害によってセロトニンやノルエピネフリンの濃度を実質的に上げることが可能になる。また再取り込み機構はシナプス間隙のセロトニンやノルエピネフリン濃度を低下させるのに働くが、これを直接あるいはオートレセプターを介して間接的に抑制することで実質的に濃度を上昇させることが可能になる。

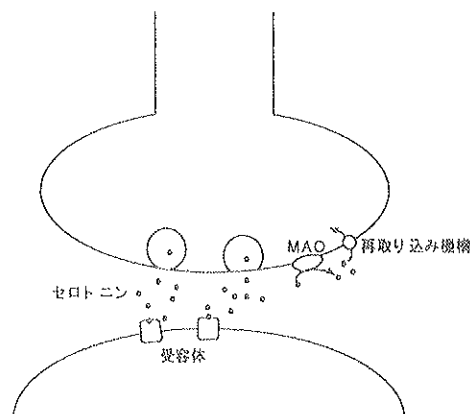


図4 マウス強制水泳モデル

5分間の強制水泳 300秒
遊泳時間 120秒

無動時間 180秒

うつ状態 (絶望状態) の指標

マウスを尾が届かない深さのぬるま湯に入れ、5 分の間に持続的に泳いだ時間を計測する。これを5分から差し引き、無動時間を算出する。



ま湯に入れ、持続的に泳ごうとする時間を計測し、ここからマウスが動かなかった時間を算出する。この無動時間がうつ状態に比例すること、そして簡便な方法であることからこの強制水泳試験が抗うつ試験に用いられる。

私たちは、まずカカオハスクの粗抽出物をスクリーニングし、順次活性の強い分画を選び分けていき、アシルトリプタミン誘導体を見出した。最終的に単一の化合物にまで精製

したところで、NMRを用いてその構造を決定したところ、これがN-リグノセロイルトリプタミンであることが分かった。

N-リグノセロイルトリプタミンはN-アシルトリプタミン誘導体のうち、Cが22個並んだリグノセロイル基が結合したトリプタミンの誘導体である。セロトニンもまたアミノ酸の一種であるトリプタミンから生合成されており、両者には共通した構造が見られる。

さて、このN-リグノセロイルトリプタミンは炭素が22個並んでいるが、他にも炭素が20個並んだN-ベヘノイル基が結合したアシルトリプタミンもカカオに含まれていることが分かった。これに基づき、私たちはさらに炭素の数の異なるアシルトリプタミンを合成誘導した。

次に、これらの合成アシルトリプタミンの薬効評価を、マウスの強制水泳試験によって行った。まずアシルトリプタミンと抗うつ薬のイミプラミンをマウスの腹腔内に注射した後に、その活動を調べた。その結果を図には示していないが、N-アセチルトリプタミンはイミプラミンと同程度に無動時間を短縮した。さらにN-リグノセロイルトリプタミン、N-ベヘノイルトリプタミン、N-オレオ

ここでもう一度抗うつ薬の作用メカニズムに触れたいと思う。図3はシナプス

またN-アセチルトリプタミンの作用は濃度依存性であり、約200 μ Mで50%抑制効果を示した。さらに図には示していないが、N-アセチルトリプタミンはノルエピネフリンの再取り込みに対しても同程度の抑制効果を示した。

以上の結果をまとめると、N-リグノセロイルトリプタミン類縁化合物の中で、N-アセチルトリプタミンが強制水泳試験において無動時間を顕著に減少させた。この化合物においてセロトニン、ノルアドレナリン取り込み阻害作用を示すことが確認されたことから、N-リグノセロイルトリプタミン類縁化合物は、セロトニン、ノルアドレナリン取り込み阻害作用に関連した、抗うつ作用を示すことが示唆された。

図6 N-アシルトリプタミンのセロトニン再取り込み抑制作用

□ Control

今回カカオハスクから単離したN-リグ
ノセロイルトリブタミンやN-ベヘノイル
トリブタミンは、カカオニブやチョコレ
ート中にもごく微量ではあるが含まれて
いる。これらはチョコレート中の他の中
枢作用性の物質（カフェインやアミンな
ど）と相乗的に作用して抗うつ効果を発
揮する可能性も考えられる。

カカオハスクメタノールエキス

AcOEt (+) H₂O (-)

SiO₂ゲル
ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム/メタノール

I (+) II (+) III (+) IV (+) V (+) VI (-) VII (-)

SiO₂ゲル
クロロホルム/メタノール

A B C D E (+)

TLC クロロホルム/メタノール

1 2 3 4

1 2 3 4 5

TLC ヘキサン/酢酸エチル/メタノール

1 2 3 4 5

caffeine

N-リグノセイルトリブタミン

Condition	[³ H]-acetone incorporation (dpm)
Control	~16,500
イミプラミン (10^{-5} M)	~4,000
N-リグノセロイルトリブタミン (3×10^{-4} M)	~11,500
N-ペヘノイルトリブタミン (10^{-4} M)	~11,000
N-パルミトイルトリブタミン (10^{-3} M)	~7,500
N-オレオイルトリブタミン (10^{-3} M)	~9,000
N-アセチルトリブタミン (10^{-3} M)	~6,000