

ポリフェノールによるストレス制御の可能性 —抗うつ様活性を中心に—

寺尾 純二 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野教授)

1. はじめに

うつ病をはじめとしてストレスに由来する「こころ」の病の対策が急がれている。うつ病の有病率は人口の2-5%にも及ぶと報告されており、さまざまな抗うつ薬が開発されている。しかしながら抗うつ薬には強い副作用があるため、うつ病予防としてのハーブ類の利用が盛んになってきた。米国ではセントジョンズワート (SJW) の抗うつ作用が注目され、一般に利用できるハーブとして汎用されるようになった。しかし一方でSJWは薬物代謝酵素や薬物排泄タンパクを誘導することも明らかになり、薬物との相互作用が危惧されている。一方、抗ストレス作用を有する食品を日常生活で積極的に利用することが「こころ」の健康維持の観点から期待される。私たちは文部科学省21世紀COEプログラム「ストレス制御をめざす栄養科学」において食品成分として抗ストレス作用を発揮する化合物を検索し、その作用機構を明らかにするとともに機能性食品への展開を目指している。そこで、SJWを含めて抗ストレス作用があるとされる植物素材やハーブを文献検索したところ、有効成分と推測されるものにポリフェノール類が多くみられた (表1)。そこでわれわれは、ポリフェノールの抗ストレス作用に着目し、ポリフェノールの高次機能に関する新たな可能性を検討している¹⁾。その中から抗うつ様活性を中心に紹介する。

表1 抗ストレス作用が期待される植物素材と有効と思われる成分

植物名	学名	主な有効成分	植物名	学名	主な有効成分
St. John's wort (セントジョンズワート)	<i>Hypericum perforatum L.</i>	hypericin hyperforin pseudohypericin amentoflavone <i>rutin</i> <i>quercetin</i> <i>quercitrin</i> <i>isoquercitrin</i> hyperoside procyanidin <i>catechin</i> <i>v-aminobutyric acid</i>	Dong Quai (チャイニーズアンジェリカ)	<i>Angelica sinensis(sliv.)Diels</i>	<i>Ferulic acid</i> carvacrol imperatorin umbelliferone
セイヨウオトギリソウ			Kava (カバ)	<i>Piper methysticum Forst.</i> (肝毒性の危険性あり。医薬品指定)	Kavaoin Dihydrokavaoin Methysticin Dihydroneethysticin yangonin
Ginkgo (イチョウ)	<i>Ginkgo biloba L.</i>	<i>quercetin</i> <i>kaempferol</i> ginkgolide A, B, C, J bilobalide ginkgolic acid	Passion flower (パッションフラワー)	<i>Passiflora incarnata L.</i>	Isovitexin Orientin Apigenin Vitexin <i>kaempferol</i> Harman Harmin harmol harmalol maltol harmalin
Rafuma (ラフマ)	<i>Apocynum venetum L.</i>	hyperoside <i>isoquercitrin</i>	サフラン	<i>Crocus sativus L.</i>	safranal
Ginseng (ニンジン)	<i>Panax ginseng C.A. Meyer</i>	Saponin Acetylcholine ginsenoside Rb ginsenoside Rg	German Chamomile (カモミール)	<i>Matricaria Chamomile</i>	Azulene
Siberian ginseng (エゾウコギ)	<i>Acanthopanax senticosus Harms</i>	Saponin	Cacao (カカオ)	<i>Theobroma cacao</i>	(-)- <i>epicatechin</i> (+)- <i>catechin</i>
Valerian (バレリアン)	<i>Valeriana officinalis L.</i>	valerenic acid	Cimicifuga (ブラックコホシユ)	<i>Cimicifuga racemosa</i>	Actein

2. ポリフェノール高含有食品の抗うつ様活性の評価

ハーブ類が有する抗うつ活性の本体としてヒペロシドやイソケルシトリンなどのケルセチン配糖体が示唆されている。そこで抗うつ薬のスクリーニングに用いられるラット強制水泳試験やマウス尾懸垂試験を行ったところ、ケルセチンを高含有するタマネギ粉末 (OP) が無動時間を減少させることを認めた。この効果は自発運動活性の亢進によるものではないことをオープンフィールド試験によって確認できたことから、OPは

抗うつ様活性を有することが明らかになった (図1)。また、ラット強制水泳試験により血漿コルチコステロンが上昇したが、OPを投与しても上昇したコルチコステロンの抑制はみられなかった。一方、OP投与は強制水泳試験による視床下部のモノアミン代謝を抑制した。したがって、OPの抗うつ様活性には脳内モノアミンの代謝調節が関与することが示唆された。次にラットにおいて抗ストレス効果が報告されているカカオポリフェノール (CP) について

マウスを用いた強制水泳試験、自発運動試験および抗不安活性を評価する明暗往来試験を試みた (図2)。その結果、1ヶ月間CPを自由摂取 (0.5%CP摂取群、1.0%CP摂取群) あるいは強制投与 (15mg/kgBW、50mg/kgBW、150mg/BW) させた後、上記の行動解析実験を行った。その結果、どちらの摂取方法でもCPには明確な抗うつ様活性は認められなかった。ただし、明暗往来試験で

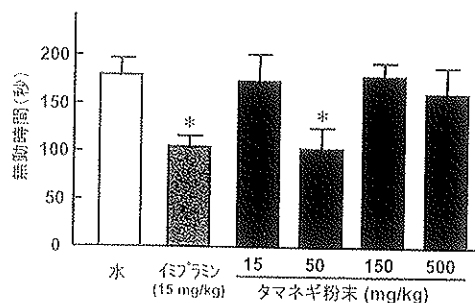


図1 タマネギ粉末を摂取したラットの強制水泳試験

各濃度のタマネギ粉末を14日間の経口投与後、強制水泳試験に供した。

平均値±標準誤差 (n=7) で表示。

*は水投与群に対する有意差を示す (P<0.05)

(Sakakibara et al 2007)

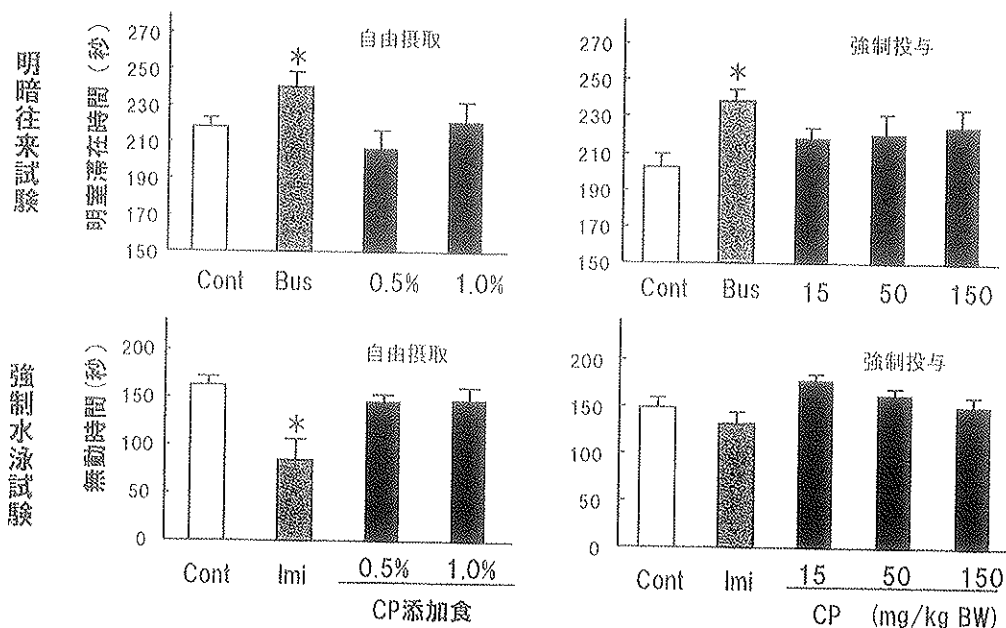


図2 マウスを用いたカカオポリフェノールの抗ストレス試験

平均値±標準誤差で表示。n=10。*はコントロール群に対する有意差 (p<0.05) カフェイン (10mg/kg; Caf) を単回経口投与し、ポジティブコントロールとした。

明室滞在時間が長い傾向にあったことから、抗不安活性を有することが示唆された。一方、抗うつ様活性を示したOPに含まれる代表的ポリフェノールであるケルセチンとCPに含まれる代表的ポリフェノールであるエピカテキンの抗うつ様活性を比較検討した。すなわちケルセチン1mg/kgBW、10mg/kgBWあるいはエピカテキン1mg/kgBWをマウスに14日間反復強制投与した後、強制水泳試験およびオープンフィールド試験に供した(図3)。その結果、ケルセチンでは両試験に影響はみられないが、エピカテキンでは強制水泳試験で無動時間が減少するとともにオープンフィールド試験で総移動距離が増加した。このことからエピカテキンは自発運動活性を高めることが明らかになったが、抗うつ様活性については明確にはならなかった。以上のことから、CPおよびエピカテキンの抗うつ様活性評価にはさらに用量や異なる試験を用いた研究の展開が必要であると思われた。

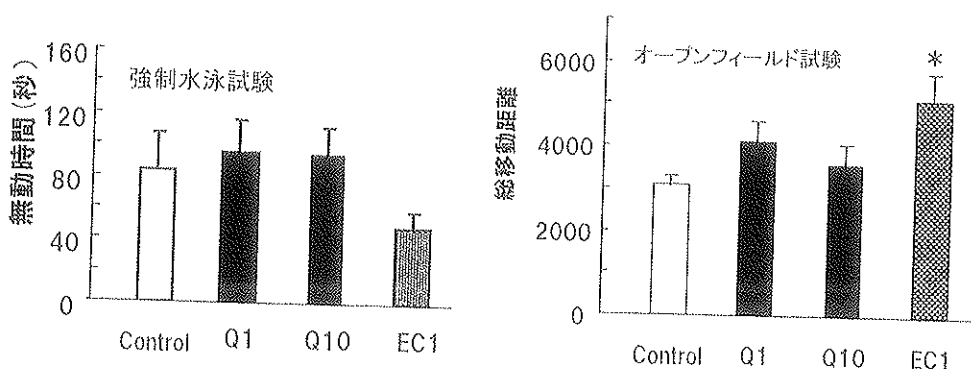


図3 マウスを用いたケルセチンおよびエピカテキンの抗ストレス試験

ケルセチン (Q) 1、10mg/kg体重およびエピカテキン (EC) 1mg/kg体重を14日間反復経口投与後、強制水泳試験およびオープンフィールド試験に供した。水泳開始2分後から4分間の無動時間 (n=7) および試験時間 (10分間) 内の総移動距離 (n=7)

3. ポリフェノールの抗うつ様活性の作用機構と脳への蓄積

うつ病の発症機構として①モノアミン代謝異常 (とくにセロトニン) ②受容体感受性亢進③細胞内シグナル伝達系異常の3つの仮説が挙げられている。うつ予防に関わる食品成分の探索もこれらの仮説に基づいて検討されるべきであるが、現在①についてセロトニンの代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼ-A (MAO-A) 活性やセロトニン再取り込み阻害に対するポリフェノールの研究が先行している。例えば、ケルセチンはMAO-A活性を阻害することが最近報告された³⁾。実際にうつ病患者では健常人に比べて脳のMAO活性が34%上昇しているという報告もある⁴⁾。一方、私たちの研究グループでは、セロトニントランスポーターを発現した破骨細胞を用いて、シナプス間隙のセロトニン調節に寄与するセロトニン再取り込みの阻害効果を検討し、エピカテキンに効果がみられることを報告している⁵⁾。

さて、食品成分が脳神経系で直接作用を発揮するためには、血液脳関門 (BBB) を越えなければならない。その輸送系として細胞間隙輸送、細胞内輸送、トランスポーターによる輸送およびトランスサイトシスが考えられる。現在のところ、BBBにおけるポリフェノール類の挙動はほとんど不明である。極微量ではあるがケルセチン代謝物がラット脳内に蓄積することも最近報告されている⁶⁾。われわれもケルセチンを摂取させたラットの脳中にケルセチン抱合体及びメチル化ケルセチン抱合体が蓄積することを最近確認した。エピカテキンについてはNatsumeら⁷⁾ がヒト血流に

存在するグルクロン酸抱合体の構造を決定したが、Rice-Evansら⁸⁾ はエピカテキンを100mg/kgBW投与したラットの脳では抱合体代謝物がおよそ0.4nmol/g存在することを報告している。以上の研究結果から、脳内にポリフェノールが移行して直接作用する可能性が高まっている。今後、ポリフェノールの脳内移行メカニズムが詳細に明らかになることにより、脳内機能性物質としてのポリフェノールの研究も飛躍的に発展するものと期待される。

4. おわりに

植物ポリフェノールは食品機能の重要な対象として活発に研究が進められている。一方、脳神経系に作用する食品機能物質は抗ストレス作用の観点から研究の進展が望まれる分野である。ポリフェノール研究もようやく脳神経系を直接のターゲットとするようになってきた。酸化ストレスが深く関与するといわれるパーキンソン病やアルツハイマー病の予防の観点からも今後の研究動向に注目したい。

謝辞：本講演で発表したカカオポリフェノールおよびエピカテキンの研究成果は榊原啓之博士（現・静岡県立大学助教）および吉野早紀氏（徳島大学大学院博士前期課程）の協力により行われたものである。ここに謝意を表す。

- 1) Sakakibara H. et al. Biol. Pharm. Bull. 29, 1767-1770 (2006)
- 2) Sakakibara H. et al. Biosci. Biotechnol. Biochem. in press
- 3) Chimenti et al. J. Nat. Products 69, 945-949 (2006)
- 4) Meyer J.B. et al. Arch. Gen. Psychiatry 63, 1209-1216 (2006)
- 5) Ito M. et al. J. Med. Invest. 52, 245S-248S (2005)
- 6) de Boer V.C. et al. J. Nutr. 135, 1718-1725 (2005)
- 7) Natsume M. et al. Free Radic. Biol. Med. 34, 840-849 (2003)
- 8) Abd El Mohsen M.M. et al. Free Radic. Biol. Med. 33, 1693-1702 (2002)