

カカオポリフェノールの 更年期障害治療への応用の可能性

岡嶋 研二

(名古屋市立大学大学院 医学研究科 教授)

はじめに

インスリン様成長因子-Iは、図1に示すように、健康維持や老化に伴う症状を改善する多くの重要な作用を有している。これらのインスリン様成長因子-Iの作用から考えると、更年期障害で認められる症状は、インスリン様成長因子-Iの産生を増加させれば、改善されと考えられる。

本稿では、カカオポリフェノールがインスリン様成長因子-I産生を高め、更年期障害を改善する可能性について、我々の研究成果を中心に解説する。

インスリン様成長因子-Iとは

インスリン様成長因子-Iは、心身成長に不可欠な物質で、思春期に成長ホルモンの作用で、生体内での産生が増加する。これまでに、インスリン様成長因子-Iを増加させる方法は、成長ホルモン投与しか知られていなかった。インスリン様成長因子-Iの血中濃度は、思春期をピークに加齢と共に減少し、50歳を過ぎると、非常に低値となる。インスリン様成長因子-Iの老化に伴う症状の改善作用から、大人になって成長ホルモンを注射して、抗老化作用を期待した試みが多く為された。ところが、ある程度の効果は認められたものの、副作用が強く、また、高価であり、アンチエイジング治療としては普及しなかった。そこで、更年期障害治療のためにも、成長ホルモン投与以外の方法で、インスリン様成長因子-Iを増加させる方法を見出す必要がある。

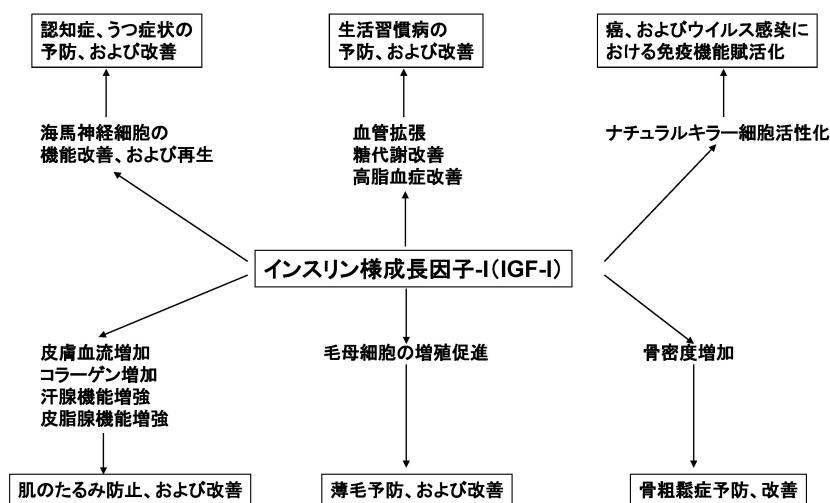


図1 インスリン様成長因子-Iの生物学的効果

インスリン様成長因子-Iの新たな産生促進機序

我々は、20年間行ってきた血液凝固学の研究成果から、温痛覚を伝達する知覚神経を刺激すると、インスリン様成長因子-Iが増加することを見出した(図2)。カプサイシンなどの知覚神経刺激作用を持つ物質を投与すると、知覚神経末端からカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が放出される。CGRPは、血管内皮細胞を刺激して、NOやプロスタグランジンの産生を増加させ、血管拡張を起こすと同時に、近傍の未分化な細胞に作用してインスリン様成長因子-Iの産生を高める。

侵害刺激が加わった局所では、カプサイシンのような知覚神経刺激作用を有した多くの物質が産生される。その結果、知覚神経末端から、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が放出され、CGRPは、血管内皮細胞に作用して、NO、およびプロスタグランジンの産生を増加させる。産生されたプロスタグランジンは、さらに知覚神経刺激作用を有しているので、CGRP放出はさらに増加し、結果として、増加したCGRPが、近傍の未分化な細胞に作用して、インスリン様成長因子-Iの産生を増加させる。産生されたインスリン様成長因子-Iは、未分化な細胞自らに作用してその分化増殖を促進し、また、インスリン様成長因子-Iを産生できない分化した細胞に作用して、それらの細胞の機能を維持し、細胞死を抑制する。さらに、組織の幹細胞に作用すると、その分化、増殖を促進して、組織の再生に寄与する。

実際に生体内では、知覚神経は、胃、および皮膚などの外界と接した部位に密に分布しており、食べたもの、また、皮膚へのさまざまな物理化学的刺激で、CGRPを放出する。刺激局所で放出されたCGRPは、そこで、インスリン様成長因子-Iを増加させ、胃では、胃潰瘍抑制作用を、皮膚では、炎症抑制の他に、コラーゲン産生を増加させ、たるみやしわを改善する。一方、その刺激情報は、痛覚伝達系を経て、中枢へも伝達され、脳幹を経て、全身の臓器へ伝達され、インスリン様成長因子-Iを増加させる。結果として、図3に示す効果を発揮する。

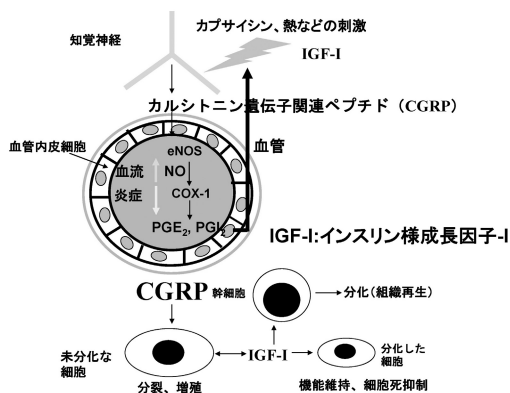


図2 知覚神経刺激による
インスリン様成長因子-I産生機序

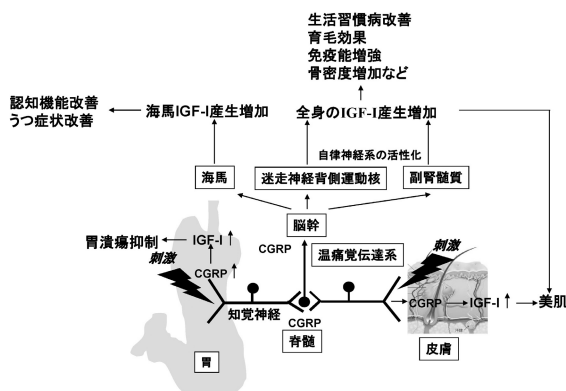


図3 生体内での知覚神経刺激によるインスリン様成長因子-I産生増加を介した効果

更年期障害とは

エストロゲンは、知覚神経細胞内のCGRPの産生を増加させることが明らかになった。すなわち、エストロゲンは、インスリン様成長因子-Iの産生に重要に寄与していることになる。

更年期になり、エストロゲンの産生が低下すれば、インスリン様成長因子-Iの産生が低下して、更年期障害の症状が発現します。更年期障害とは

閉経前後の5年間（更年期：日本では45-55歳）に出現する多様な自律神経失調に起因すると考えられる不定愁訴で、自律神経失調症状（血管運動神経症状）：顔のほてり、のぼせ、異常発汗、めまい、精神神経症状：倦怠感、不眠、不安、うつ、記憶力低下、泌尿生殖器系異常：萎縮性陰炎、外掻痒症、性交障害、尿失禁、心血管系症状：高脂血症、動脈硬化、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害、骨粗鬆症：腰痛、脊椎後湾、骨折などが認められる。その原因は、卵巢機能低下に伴うエストロゲン産生低下と卵胞刺激ホルモン増加によると考えられている。現在の治療は、ホルモン補充療法が行われるが、副作用として、乳癌、血栓症などが知られている。

一方、エストロゲン産生低下に伴い、エストロゲンのフィードバック作用がなくなるために、脳下垂体から、卵胞刺激ホルモンが大量に分泌される。卵胞刺激ホルモンは、全身の脂肪組織にテストステロンからエストロゲンを作る酵素であるアロマターゼの誘導を起こし、卵胞以外の末梢組織でエストロゲンの産生を増加させる。このメカニズムにより、エストロゲンの代償的な産生が起こるが、乳腺の脂肪組織でエストロゲンが作られると、もしエストロゲンに反応するがん細胞が乳腺で発生すると、これは、がん細胞の増殖を促進することになる。肥満（つまり、脂肪組織が多い）が乳癌のリスクファクターであることのメカニズムのひとつがこれであると考えられる。インスリン様成長因子-Iには、卵胞刺激ホルモンによるアロマターゼの誘導を抑制する作用がある。すなわち、このような更年期障害の患者さんで、知覚神経を刺激して、インスリン様成長因子-Iの産生を増加させれば、更年期障害の症状の改善のみならず、アロマターゼの発現を抑制して、乳癌の発症予防にも寄与する可能性が高い。

カカオポリフェノールによるインスリン様成長因子-I産生促進

カカオ豆に含まれるカカオポリフェノールが、知覚神経を刺激してインスリン様成長因子-Iを増加させるかどうかを検討した。マウスから分離、培養した脊髄後根神経節細胞にカカオポリフェノールを加えて、CGRPの放出が増加するか否かをまず、検討した。その結果、カカオポリフェノールは知覚神経からのCGRPの放出を増加させることが判明した。また、その強さは、重合度の高いカカオポリフェノールで、より顕著であった。

カカオポリフェノールは、インスリン様成長因子-Iの産生を増加させることで、様々な生物効果を発揮する。さらに、インスリン様成長因子-Iは、生体内でsuperoxide dismutase (SOD) を誘導するので、カカオポリフェノールは、抗酸化作用をも発揮する。カカオポリフェノールは、消化管から吸収されにくく、そのものが持つ抗酸化作用は、生体内で発揮されない可能性が示されていた。ここに示したように、カカオポリフェノールは、インスリン様成長因子-Iを増加させることで、抗酸化作用を発揮することが判明した。これらの事実は、カカオポリフェノールは、更年期障害の症状改善や、アロマターゼの誘導を阻害して乳癌の発症予防に寄与する可能性を示している。

カカオポリフェノールの卵巣摘出によるマウスの海馬インスリン様成長因子-I産生低下、および認知機能低下に対する影響

カカオポリフェノールが、インスリン様成長因子-Iの産生を増加させて、更年期障害の症状を改善する可能性を、マウスの卵巣摘出モデルを用いて検討した。認知症の発症頻度は、高齢になると男性より、女性で高くなる。これは、エストロゲンがインスリン様成長因子-I産生に寄与して、海馬の神経細胞の機能維持、およびその再生を促進するので、エストロゲン欠乏症状とも言える。男性では、女性のエストロゲン産生低下の程度に比べて、エストロゲンの材料になる男性ホルモンであるテストステロンの産生の加齢による低下の程度が小さいために、女性よりも認知症を発現しにくいと考えられている。カカオポリフェノールが、海馬のインスリン様成長因子-Iの産生を高めて、卵巣摘出によるマウスの認知機能低下を抑制しうるかを検討した。

野生型マウス、およびCGRPノックアウトマウスに、偽手術、および卵巣摘出を行い、0.5%カカオポリフェノールを混ぜた餌を4週間投与した。そして、海馬インスリン様成長因子-I濃度と水迷路試験による認知機能を評価した。その結果、海馬インスリン様成長因子-I濃度は、卵巣摘出により、有意に低下しましたが、カカオポリフェノール投与で、その低下は抑制された。CGRPノックアウトマウスでは、カカオポリフェノールによる海馬インスリン様成長因子-I濃度の低下は抑制されなかった。

また、野生型マウスで認められた卵巣摘出によるIGF-I mRNA濃度の低下も、カカオポリフェノール投与で抑制された。

水迷路試験では、卵巣摘出により、野生型マウスの空間認知機能は低下したが、カカオポリフェノール投与で、その低下は抑制された。CGRPノックアウトマウスでは、カカオポリフェノールによる効果は認められなかった。空間認知能力を評価するもうひとつの方法、すなわち、ゴールを取り除いた後、マウスが、ゴールがあった付近にどの位長く滞在するか（滞在時間）を測定するプロブテストでも、カカオポリフェノール投与は卵巣摘出による認知機能低下を抑制した。

海馬のインスリン様成長因子-Iを増加させれば、抗うつ作用が発現されることも知られている。そこで、tail suspension試験により、卵巣摘出による海馬濃度低下に起因するうつ様症状がカカオポリフェノール投与で軽減されるかを検討した。この試験では、マウスがもとの体勢に戻ろうとするために動く時間が多い程、元気で意欲に満ちた状態と判断する。すなわち、動かない時間（無動時間）が短い程、元気でうつ傾向ではないと判断する。その結果、カカオポリフェノール投与で、野生型マウスに認められた卵巣摘出による無動時間の増加（うつ様症状）は軽減された。

カカオポリフェノールの卵巣摘出によるマウス体重増加に対する影響

消化管の知覚神経を刺激すれば、食欲が低下することが判明している。また、インスリン様成長因子-Iは、脂肪を燃焼させる作用を有している。そこで、カカオポリフェノールが、野生型マウスにおける卵巣摘出に伴う食欲増加や体重増加を阻害するか否かを検討した。対照マウスに比べて、卵巣摘出マウスでは、4ヶ月後に有意に体重増加が認められました。一方、カカオポリフェノールを投与したマウスでは、卵巣摘出による体重増加が有意に軽減された。

カカオポリフェノールの卵巣摘出によるアロマターゼ誘導に対する影響

さらに、卵巣摘出に伴うアロマターゼの誘導をカカオポリフェノールが抑制するかどうかを検討

した。その結果、卵巣摘出に伴う海馬のアロマターゼのmRNAの増加は、カカオポリフェノール投与で有意に抑制された。

まとめ

本解析の結果、知覚神経のCGRP濃度を増加させ、インスリン様成長因子-I産生を増加させるエストロゲンの、卵巣での産生が急激に低下する更年期には、インスリン様成長因子-I産生低下と卵巣刺激ホルモン増加によるさまざまな不定愁訴が出現する。カカオポリフェノールは、知覚神経刺激によりインスリン様成長因子-Iの産生を増加させるので、更年期障害に伴う不定愁訴を改善する可能性がある。解析の結果、カカオポリフェノール投与は、卵巣摘出に伴うマウスの海馬のインスリン様成長因子-Iの産生低下とそれに伴う認知機能低下を改善した。また、卵巣摘出に伴う、乳癌の進展の原因のひとつである卵巣刺激ホルモンによる組織アロマターゼの誘導も、カカオポリフェノール投与で抑制された。チョコレートを毎日食べる事は、更年期障害や乳癌の発症を抑制しうる可能性が示された (図4)。

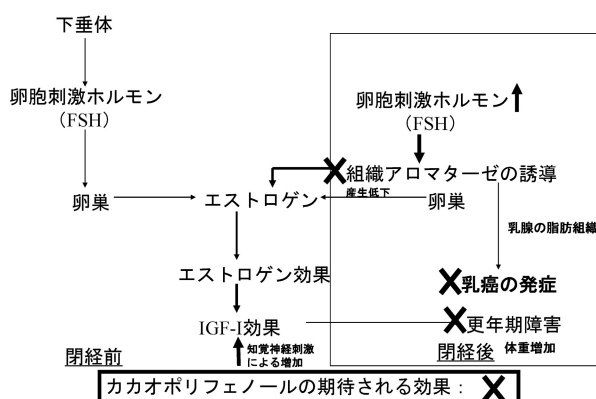


図4 生期待されるカカオポリフェノールによる更年期障害の改善効果

参考文献

1. Okajima K, Harada N.

Promotion of insulin-like growth factor-I production by sensory neuron stimulation; molecular mechanism (s) and therapeutic implications
Curr Med Chem 2008; 15:3095-3112.

1. Harada N, Zhao J, Kurihara N, Nakagata N, Okajima K.

Resveratrol improves cognitive function in mice by increasing production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus
J Nutr Biochem 2010 (in press) .