

# 平成26年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	脳神経系に有効性を発揮する食品成分の探索	
研究者所属・氏名	産業理工学部・大貫宏一郎	

## 1. 研究目的・内容

日本では、うつ病や心身症といった精神疾患は深刻な社会問題であり、市場には、抗不安、抗うつといった機能性を謳ったサプリメントや食品が出回っているが、確たるエビデンスを持った食品はほとんどないのが現状である。本研究では、ストレスやうつを改善する、エビデンスをベースとした食品の開発への寄与を目指し、マウスの行動テストバッテリー及びヒトの総合的な生理心理解析システムを用いて、脳神経系の機能に影響を与える機能性食品成分の探索を行う。

## 2. 研究経過及び成果

本研究では、不安やうつ行動を評価するマウスの行動テストバッテリーを用いて、さまざまな食品成分の脳神経系への機能性をスクリーニングする。具体的には、マウスにターゲットとなる食品を摂取させ、行動テストによりその影響を測定した。まず、トリプトファンに着目し、リジン、ロイシンを同時に摂取させることによりトリプトファン過剰摂取による社会行動の低下が抑制されるかを検討した。

トリプトファンは必須アミノ酸である他、様々な有用性をもっており、人間には必要不可欠な物質である。だが、トリプトファンを過剰に摂取すると鬱や不安、記憶学習能力さらに社会行動能力に障害がみられるのではないかと考えられてきた。今回は実験動物であるマウスの行動を解析し障害が見られるかを検討した。また、トリプトファン過剰摂取による社会行動の低下がリジン、ロイシンを添加することにより抑制されるかを検討した。

トリプトファン過剰摂取による行動障害実験方法として、バーンズ迷路試験を用いた。

バーンズ迷路：円盤に等間隔で穴が開いており、そのうち1か所には円盤の下部にマウスが好む暗い箱を設置してある。マウスがその穴に入るまで時間、穴に入るまでに他の穴をのぞいた回数を計測することにより、空間学習能力、空間記憶能力を評価した。



次に、恐怖条件付け実験を行った。

恐怖条件付け実験：恐怖の古典的条件付けは、音や光など、それ自体では恐怖の指標となる反応を喚起しない条件刺激と、電気ショックなどの恐怖反応を喚起する非条件刺激付けである。動物に音を聞かせると同時に電気ショックを与えて聴覚による条件付けを行なうと、条件刺激（音）を提示しただけで血圧上昇やフリージング反応が起こるようになる。扁桃体が破壊されると、この恐怖聴覚条件づけ学習は障害される。この恐怖条件づけによって成立する情動反応の発現は、動物一般にみられるもので、その成立の機制はヒトと動物で基本的に違いはなく、自律神経反応および副腎皮質ホルモンの上昇などを伴う「恐怖症状」や「パニック発作」が観察される。

また、リジン・ロイシンによるトリプトファンに過剰摂取行動障害の抑制実験として、オープンフィールドを用いた行動試験方法を行った。

データを解析した結果、バーンズ迷路試験で初回の選択間違いの回数、時間ともに有意差があった。これにより、空間記憶が低下していることが考えられる。また、恐怖付け実験では無動化率に有意差が見られた。無動化とは、逃避不可能な刺激を与えた際に自分が無力であることを理

解し、逃避行動を起こさなくなる状態のことをいう。うつ状態であると無動化を起こす確率が高くなるといわれている。トリプトファン過剰摂取群の無動化率が高いことからうつの傾向があると考えられる。以上のことからトリプトファンを過剰摂取した場合に記憶学習能力、社会的行動能力が低下することがわかった。

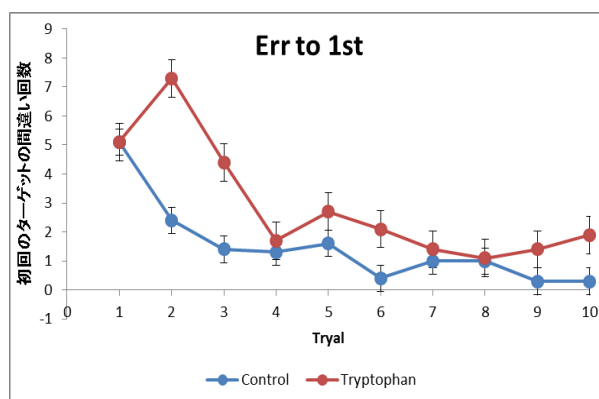


図2. バーンズ迷路による空間記憶の評価 (マウスがエラーした回数)

上記のような障害がみられた理由としてキヌレン酸が影響していると考えられる。キヌレン酸はキヌレン酸経路を通じて生成されたトリプトファンの代謝物質であり、キヌレン酸の増加はドーパミン放出抑制を介して高次脳機能を低下させる。ドーパミンは認知や空間記憶など高脳機能に関与している神経伝達物質であり、脳神経疾患、接触行動をなどの様々な行動と関係がある。キヌレン酸は生理的濃度で $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体のアンタゴニストとして作用するため、キヌレン酸濃度の増減により、ドーパミンの放出が変動する。トリプトファンを過剰に摂取すると、キヌレン酸が通常より多くに存在する。そのため必要以上にドーパミンの放出が抑制され、機能学習や空間記憶が障害され物事の前後関係や自分の周囲の状況が正しく理解できなくなったと考えられる。

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

今後は、作用メカニズムについても、マウスの行動テストバッテリー及びヒトの総合的な生理心理解析システムを用いて探索を行う。その他、ストレスやうつを改善する、エビデンスをベースとした食品の開発に寄与することを目指し、一般食品や新規物質の精神機能性を評価する研究拠点となるだけでなく、ストレスの軽減やメンタルヘルスの向上をターゲットとした食品・創薬開発の支援を行うコアラボラトリー（特定の技術に特化した共同利用施設）として機能することを目指す。この総合的システムの成果が社会に還元されることにより、画期的な新薬、特定保健用食品、機能性食品などの創出が期待されるとともに、国民一人一人が主体的に心の健康管理を行う社会作りに貢献することが期待される。

### 4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)