

**特集1：職場のメンタルヘルスの新しい視点 — ストレス社会を生き抜く —****メンタルヘルスを支える栄養科学 — 食品成分の抗うつ様活性評価 —**

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栄養設計学講座食品機能学分野

(平成22年11月10日受付)

(平成22年11月19日受理)

**はじめに**

現代社会において精神的なストレスに由来する「こころ」の病の対策が急がれている。例えば、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ことから、抗ストレス作用をもつハーブ類のうつ病予防機能が期待された。ただし一部のハーブには薬物との相互作用が危惧されており、その利用は慎重にすべきである。一方で、炭水化物、脂質、タンパク質、ミネラルなどの各種栄養素をバランスよく摂取することは脳機能を維持するうえで必須であることはいうまでもない。さらに、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もメンタルヘルス維持の観点から注目される。脳機能を活性化する食品成分として脳内に多く存在するリン脂質であるホスファチジルセリンや高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)、神経伝達物質である $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)、神経伝達物質セロトニンやカテコールアミンの生合成前駆体であるトリプトファンやチロシンなどの研究が進んでおり、さまざまな報告がある。しかし、ヒトへの応用において決定的な証拠は得られていない。

徳島大学は平成16年度から20年度までの5年間、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」を実施した。筆者らのグループは食品栄養の観点から抗ストレス食品素材としてのポリフェノール類に着目し、それらの抗ストレス作用発現に関する研究を進めた。とくにポリフェノール類がもつ化学的特性を基盤として、脳内神経伝達物質セロトニンの代謝プロセスへの影響やストレスホルモン産生に関わる視床下部-下

垂体-副腎皮質軸(HPA軸)への影響を検討した。本稿ではその結果を紹介することにより、食品成分がどこまで抗ストレス作用を発揮できるかを考察したい。

**食品成分の抗うつ様活性評価**

抗うつ薬の代表的スクリーニングモデルとして動物(ラットやマウス)の強制水泳試験(Forced Swimming Test:FST)がよく用いられている。本法は臨床での薬効と相関性が高く、しかも簡便迅速である。具体的には動物を逃避不可能な水槽中で強制的に水泳させ、泳いでいない時間(無働時間)の短縮を指標として評価する。同時にオープンフィールド試験による自発運動活性に対する影響を比較検討することにより、強制水泳試験のみに影響した場合を「抗うつ様活性有り」とする。われわれはさまざまな食品成分・サプリメントについてFSTを行い、イチョウ葉エキス、オタネニンジン、牛肉抽出物、ホスファチジルセリンなどに抗うつ様活性をみとめた<sup>1,2)</sup>。とくに、日常摂取するタマネギの粉末投与に抗うつ様活性がみとめられたことは注目すべきことである<sup>3)</sup>。抗ストレス作用を有するハーブ類として知られるセントジョンズワートやイチョウ葉エキスの有効成分としてフラボノイド類であるケルセチンが推測されており、ケルセチン配糖体(イソケルシトリン、ヒペロシド)が抗うつ様活性を有することが報告された<sup>4)</sup>。タマネギはケルセチンを高含量含む野菜である。したがって、われわれのFST実験において、ケルセチンが有効成分として抗うつ様活性を発揮した可能性がある。最近の報告では、動物へ摂取させたケルセチンは消化吸收時に抱合体に代謝変換され、その代謝物が微量ではあるが脳組織を

含む全身に蓄積することが示された<sup>5)</sup>。作用機構は不明ながら、食事由来のケルセチンが血液脳関門を越えて中枢神経系で活性を発現することは十分に考えられる。

セロトニン代謝とケルセチン

シナプス間隙における神経伝達物質セロトニンの枯渇がうつ病発生に関わることから、中枢神経系におけるセロトニンの代謝調節は抗うつ作用の標的となりうる。実際、セロトニン代謝を担うモノアミノキシダーゼA (MAO-A) の阻害剤は、セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI) とともにうつ治療薬として用いられている<sup>6)</sup>。シナプス細胞のミトコンドリアに局在するMAO-Aの活性はうつ病患者では低いことも知られている<sup>7)</sup>。われわれはケルセチンおよびその代表的血中代謝物であるケルセチン3-グルクロニド (quercetin-3-glucuronide: Q3GA) のMAO-A阻害活性をHPLC法により測定した<sup>8)</sup>。その結果、マウス脳ミトコンドリア画分のMAO-A活性をMAO-A阻害薬であるクロリジンが100 nMで阻害したのに対し、ケルセチンアグリコンは100 μMで阻害した。代謝物Q3GAにMAO-A阻害活性はみとめられなかった。MAO-Aはフラビン酵素であり、反応副産物として過酸化水素を生じる。マウスにFSTのストレス負荷をかけると脳内MAO-A活性が上昇し、かつ脳内酸化ストレスも増加した。すなわち、精神的ストレス負荷がMAO-A反応を介して酸化ストレスを誘導したと推測される。MAO-A反応由来の過酸化水素産生をQ3GAが10μMで抑えたことから、本代謝物はMAO-A反応自体は阻害しないが、MAO-A反応由来酸化ストレス上昇の抑制に働くことが期待される (図1)。

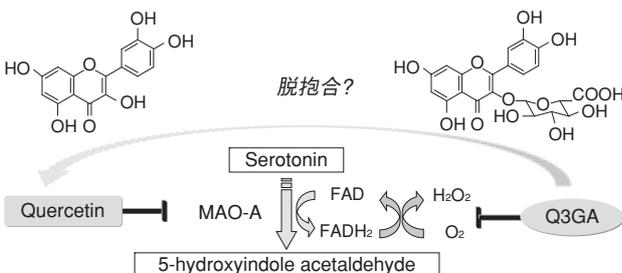
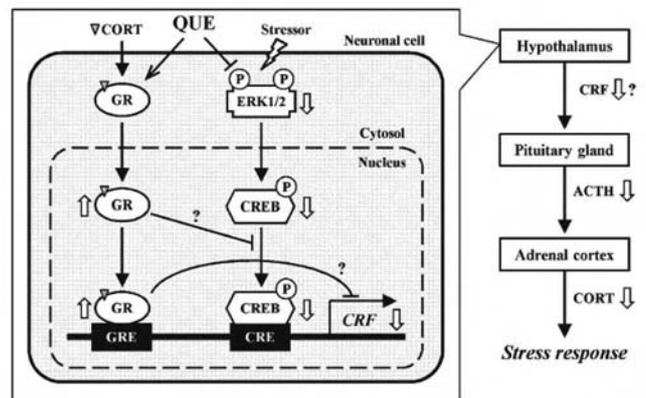


図1 MAO-A反応に対するケルセチンおよび代謝物Q3GAの作用点

HPA軸とケルセチン

うつ状態ではHPA軸が活性化し、ストレスホルモンであるコルチゾールの分泌が亢進することが知られている。われわれはストレスによるHPA軸の活性化に対するケルセチンの影響を評価するために、ケルセチンを摂取させたラットを水浸拘束 (water-immersion-restraint) ストレスに供した<sup>9)</sup>。視床下部から分泌する corticotropin-releasing hormone (CRH)、脳下垂体から分泌する adrenocorticotrophic hormone (ACTH)、および血中コルチコステロン濃度を測定した結果、ケルセチン摂取は全てのホルモン濃度を減少させるとともに、視床下部の extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 上昇抑制を介して転写因子 cyclic adenosine 3'5'-monophosphate (cAMP) response element binding protein (CREB) の活性化を抑えることが明らかになった。すなわち摂取したケルセチンは視床下部を標的部位とし、MAPK情報伝達系を制御することにより最終的にストレスによるCRHの発現上昇を抑えたと推測される。以上のことから、ケルセチン摂取はHPA軸に作用してストレスホルモンの分泌を制御する可能性が示された (図2)。



GR (Glucocorticoid receptor)  
 CREB (cAMP response element binding protein)

図2 HPA軸を介したケルセチンの抗ストレス作用推定機構  
 文献9より引用掲載

まとめ

本研究は、食品機能成分として注目されているポリフェノールのうちで野菜に特徴的に含まれるケルセチンを対象として、ケルセチンに富む食品摂取が抗うつ様活性を発揮する可能性があること、その作用機構として脳

神経細胞ミトコンドリアのセロトニン代謝および視床下部でのCRH分泌に対する調節を示唆した。ケルセチンのMAO-A阻害活性は抗うつ薬として用いられる選択的MAO-A阻害剤に比べて格段に弱く、HPA軸に対する作用も薬物に比べて低いものと推察される。しかし、食品因子に一義的に求められるのは安全性であり、その抗ストレス活性を薬物に近づける必要はない。むしろ食事から継続的に低用量摂取することにより、ストレスによる生体恒常性破綻の予防に寄与することが本来の役割であるといえよう(図3)。実証するのは容易ではないが、このアプローチに沿って食品成分の抗ストレス作用を詳細に評価していきたい。

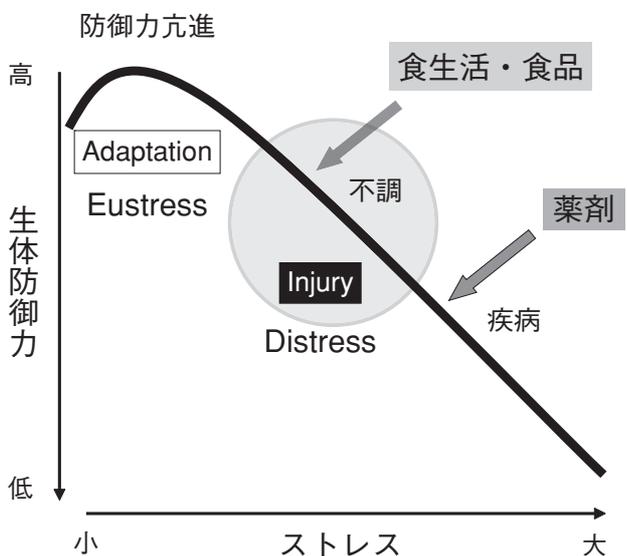


図3 ストレスに対する生物防御力と食生活・食品および薬剤の関係

文 献

1) 榑原啓之, 寺尾純二: 抗うつ様活性を有する食品成分および漢方薬の検索, FOODS & FOOD INGRE-

DIENTS JOURNAL OF JAPAN, 211 : 720-726, 2006  
 2) Sakakibara, H., Ishida, K., Grundman, O., Nakajima, J., *et al* : Antidepressant effect of extracts from Ginkgo Biloba leaves in Behavioral models. Biol. Pharm. Bull., 29 : 1767-1770, 2006  
 3) Sakakibara, H., Yoshino, S., Kawai, Y., Terao, J. : Antidepressant-like effect of onion (*Allium cepa* L.) powder in a rat behavioral model of depression. Biosci. Biotechnol. Biochem., 72 : 94-100, 2008  
 4) Butterweck, V., Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H. : Flavonoids from hypericum perforatum show antidepressant activity in the forced swimming test. Planta. Med., 66 : 3- 6 , 2000  
 5) Paulke, A., Noldener, M., Schubert-Zsilavec, M., Wurglics. : St John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses. Pharmazie., 63 : 296-302, 2008  
 6) Youdim, MBH, Edmondson, D., Tipton, K. F. : The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. Nat. Rev. Neurosci., 7 : 295-309, 2006  
 7) Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., *et al*. : Elevated monoamine oxidase A levels in the brain. Arch. Gen. Psychiatry., 63 : 1209-1216, 2006  
 8) Yoshino, S., Hara, A., Sakakibara, H., Kawabata, K., *et al* : Effect of quercetin and glucuronide metabolites on the monoamine oxidase-A reaction in mouse brain mitochondria. Nutrition, 2010 (in press)  
 9) Kawabata, K., Kawai, Y., Terao, J. : Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats. J. Nutr. Biochem., 21 : 374-380, 2010

*Nutritional science and mental health*  
*-antidepressant activity of food ingredients and its evaluation-*

*Junji Terao*

*Department of Food Science, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

**SUMMARY**

Nowadays anti-stress effect of food ingredients attracts much attention from the standpoint of maintenance of mental health. Nevertheless, definitive evidence on the effect is very few in human studies. The University of Tokushima proceeded the 21<sup>st</sup>-Century COE Program, “Human Nutrition Science on Stress Control”, from 2004 to 2008. In this program, we carried out the screening and evaluation of antidepressant-like effect of plant polyphenols. It is suggested that plant polyphenols are able to suppress brain mitochondrial monoamine oxidase-A (MAO-A) activity which is responsible for the serotonin metabolism in synapses. In addition, intake of quercetin, a representative plant polyphenol, seems to affect hypothalamus-pituitary gland-adrenal cortex axis (HPA axis) leading to the suppression of plasma cortisol. It is therefore likely that plant polyphenols act as anti-stress ingredients from foods to contribute mental health, although more studies including human trials are obviously required.

Key words : stress control, antidepressant activity, plant polyphenols, monoamine oxidase-A, HPA axis