

課題番号 42

ルテオリン抗鬱作用～脳神経活動からの検討～

[1] 組織

代表者：加藤 守匡

(山形県立米沢栄養大学・健康栄養学部)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：なし

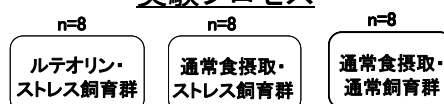
研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

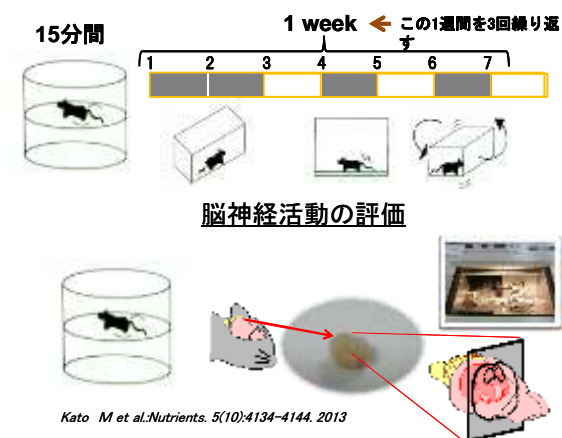
生活習慣の変容（運動不足や栄養過多など）に関連した慢性的ストレス環境にさらされた場合、それらが中枢神経機能の低下を引き起こし鬱病などの精神的疾患の発症要因となりうることもある。山形県特産の食用菊にモッテノホカがあり、これまでの研究からその含有成分であるクロロゲン酸とイソクロロゲン酸によるコレステロール低下作用や発がん抑制作用などが報告されている。Nishina らは神経機能への影響を検討するために、細胞培養実験から神経モデルとして広く利用されている、ラット副腎髄質細胞(PC12) を用いて、モッテノホカの成分には微弱ではあるものの、細胞軸索を伸長させる作用があることを確認している(eCAM 2013)。その後の実験よりこの成分にはルテオリンやアカセチンが関与することを推察している。我々は、Ito ら (eCAM 2013)の手法に沿い慢性的ストレス環境でマウスを飼育しモッテノホカ摂取の影響を検討した結果、行動実験である尾懸垂試験時の不動時間が短縮し、モッテノホカに抗鬱作用が内在することを推察している。

慢性的ストレス環境でルテオリンを摂取した場合、中枢神経系にどのような作用を及ぼすかについては、未だ不明な点が多い。これまでの実験から推測し、ルテオリン摂取は、ストレス環境における中枢神経機能の低下を抑制するという仮説も設定できる。本共同研究では、慢性的マイルドストレス環境から誘発される、うつ病モデルマウスを作成し、ルテオリン摂取による抗鬱作用について研究を行った。以下、研究活動状況の概要を記す。

実験プロセス



[3] マイルドストレス環境飼育について 成果



上記の実験プロセスを実行するために、4月から6月までは東北大学加齢医学研究所にある凍結マイクロトーム CM1900 を用いて予備の脳サンプルを用いて切片作成と染色手順を確認した。9月より本実験を開始し、ルテオリン及びコントロールの餌で慢性的マイルドストレス環境で飼育したマウスを用いて水泳運動を行い、その後に脳サンプルを摘出し凍結保存した。1月、2月は凍結脳サンプルを東北大学加齢医学研究所の凍結マイクロトーム CM1900 を用いて40μmの厚さで視床下部領域の脳切片を作成した。脳切片にはc-fos染色を行い神経活動の評価を行った。

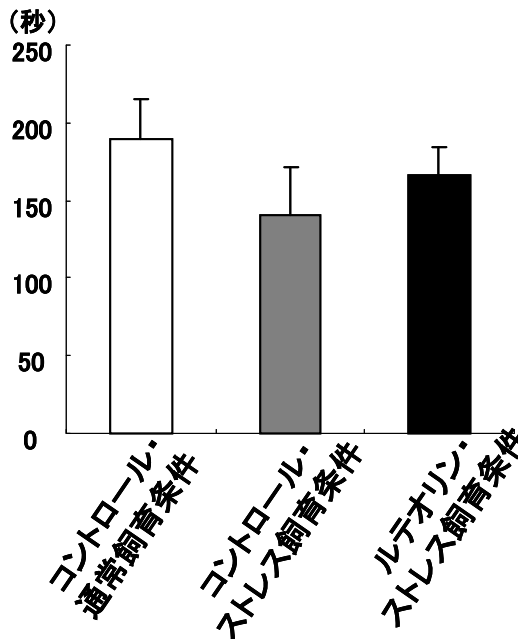
(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

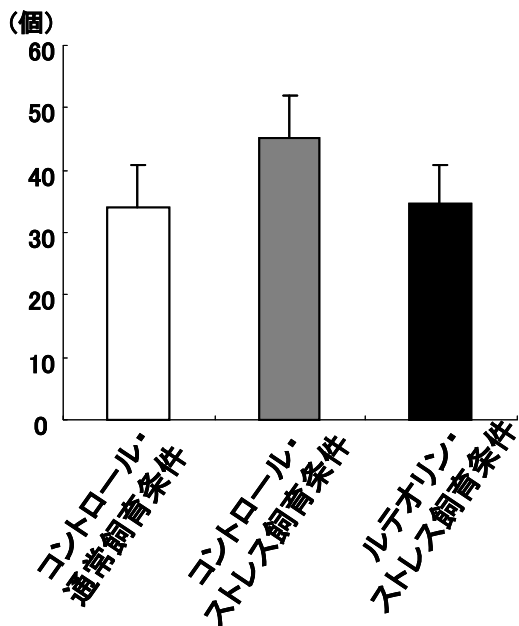
まず第1に飼育期間中の各群の3群間の体重、摂取量、飲水量には差異は認められず、本研究は3条件群において同条件で行動実験及び水泳運動が実施できた。

尾懸垂試験ではマウスが動かなかった時間を解析した。この尾懸垂試験においてマウスが動かない状況は、マウスが活動をあきらめている状態を指す。

そのため、この数値が高いほどマウスのうつ傾向が高いことを示す。本研究の結果、コントロール・通常飼育条件では不動時間が 189.8 秒、コントロール・ストレス飼育条件では 141.0 秒、ルテオリン・ストレス飼育条件では 165.9 秒であった。コントロール条件に比較して、ルテオリン条件では不動時間が短縮する傾向が確認された。



神経活動のマーカーである c-fos 染色を行い顕微鏡にてストレスに関連深い視床下部・外側野の c-fos 発現数をカウントした。その結果、コントロール・通常飼育条件では不動時間が 33.9 個、コントロール・ストレス飼育条件では 45.3 個、ルテオリン・ストレス飼育条件では 34.5 個であった。



ルテオリン・ストレス飼育条件ではコントロール・ストレス飼育条件よりも c-fos の発現量が少ない傾向が示された。

以上の結果から、ルテオリンは、脳内ストレス関連部位の神経活動を減弱し、抗うつ作用を促すことが示唆された。今後は、継続的ルテオリン摂取の影響も加え、脳機能を中心に運動と栄養との相乗効果を検討していく。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が活性化し今後は食品工学分野の担当者も含め共同研究を行う。また、本共同研究で明らかになった成果は、非薬物的手法による抗ストレス作用の可能性を示すものである。今後は、運動など他の手法とも併用しその相乗効果の有無などの検討へと発展が期待される。

[4] 成果資料

本研究成果は今後、栄養及び神経科学系の学会に発表等を行っていく。