

平成 26 年 6 月 30 日現在

機関番号：51601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700896

研究課題名(和文) 男性更年期諸症状の予防改善食品開発を目指した新規天然アミノ酸の多面的作用機構解析

研究課題名(英文) Multifaceted study of the new natural amino acid aiming at development of food for preventing or ameliorating symptoms associating male climacteric disorder

研究代表者

柴田 公彦 (SHIBATA, Kimihiko)

福島工業高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：10369928

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、男性更年期のテストステロン減少によって見られる諸症状を予防・改善する食品の開発を目指し、天然アミノ酸の経口投与が予防・改善に有効である具体的な男性更年期の諸症状を明らかにすることを目的とした。精神的なストレスモデルとして拘束ストレス負荷マウスおよび糖尿病モデルマウスであるKK-Ayマウスを用いた検討を行ったが、一定の効果を見いだすには至らなかった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the efficacy of N-methyl-D-aspartate (NMDA) to symptoms associating male climacteric disorder. NMDA was administered to a mouse restraint stress model and a KK-Ay mouse model. There were no differences between NMDA-treated and-untreated mice, for both models.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

(1) 男性更年期障害は、40歳前後から60歳代前半の男性において、加齢や過度のストレスなどが原因となってテストステロン分泌量が減少し、集中力や意欲の低下、筋力、排尿機能、男性機能の衰えなどの症状があらわれる減少である。またそのようなテストステロンの減少は、動脈硬化をはじめとする内科疾患のリスクを高めることが明らかとなっており、さらに最近ではメタリックシンドロームへの関与も示唆されている。高齢化社会を迎え、女性のみならず男性更年期障害は今後患者数が増大することが予想される。

(2) *N*-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) は1900年代に有機合成された人工化合物である。その後、内因性アミノ酸「L-グルタミン酸」の興奮性神経伝達物質としての働きを研究する過程で、この人工合成されたNMDAの強い興奮作用が明らかとなり、それ以降、神経関係の研究に盛んに利用し続けられている。しかし、天然物としてのNMDAの分布や代謝・機能については、長年報告がなかった。

我が国の M. Sato らにより NMDA が赤貝から単離・同定され、天然に存在する化合物であることが初めて示されたのは1987年のことである。しかし分析の困難さからその後も天然物としての本化合物の報告が見あたらない状況が続いたため、研究代表者らは本化合物の簡便な分離定量法を1999年に確立し (J. Chromatogr. B, 728, 41-47)、2001年には本法を用い赤貝以外の多くの海産無脊椎動物に広く本化合物が存在することを明らかにした (Comp. Biochem. Physiol. Part B, 130, 493-500)。この研究代表者らの報告などにより、我々が普段から食品として口にしてきた生物にも NMDA が広く含まれていることが明らかとなったが、現時点での食品成分としての NMDA の知見は乏しい。

(3) NMDA 摂取が精巣および血中テストステロン量を増加させることから、男性更年期のテストステロン減少によって見られる諸症状を予防・緩和・改善させる可能性が期待されるが、現時点でそれを詳細に検討するには至っておらず、またこの新規アミノ酸がテストステロンを増加させるメカニズムも未だ詳細になっていない。

2. 研究の目的

本研究では、男性更年期のテストステロン減少によって見られる諸症状を予防・改善する食品の開発を目指し、NMDA が有するテストステロン増加作用の詳細なメカニズムを解明するとともに、この天然アミノ酸の経口投与が予防・改善に有効である具体的な男性更年期の諸症状を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 経口投与した NMDA の組織への取り込み・蓄積の確認と NMDA およびテストステロン代謝系酵素活性の変化

正常な雄ラットへ NMDA を経口投与し、NMDA の各組織への取り込み・蓄積、排泄などの確認を行った。また NMDA 合成酵素および分解酵素活性の変動およびテストステロン合成系の酵素活性の変動等の把握にも努め、NMDA によるテストステロン増加作用の発現メカニズムの解明を目指した。

(2) 病態モデルラットを用いた NMDA の有効性試験

男性更年期障害の典型的な症状を人為的に誘発させた動物や病態モデル動物等を用いて NMDA が有効である具体的な症例を明らかにすることを目指した。

精神的なストレスモデルとして拘束ストレス負荷マウスおよび糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウスへ NMDA を経口投与し、NMDA の各組織への取り込み・蓄積、排泄などの確認を行った。また NMDA 合成酵素および分解酵素活性の変動等の把握にも努め、NMDA の各症状の緩和作用の解析を行った。

4. 研究成果

(1) 経口投与した NMDA の組織への取り込み・蓄積の確認と NMDA およびテストステロン代謝系酵素活性の変化

本研究の過程でより精度の高い NMDA の分析法の必要性が考えられたため、まず新たな分析法の確立を行った。LCMS を用いることで、以前に開発した分析法と同等の検出感度でより高精度に NMDA を分析可能となった (図 1, 2)。

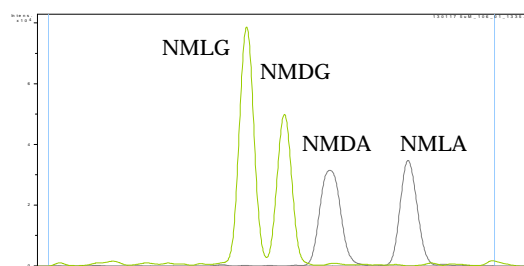


図1 *N*-メチル-D,L-アスパラギン酸(NMDA および NMLA)、*N*-メチル-D,L-グルタミン酸 (NMDG および NMLG) 標準品のマスクロマトグラム

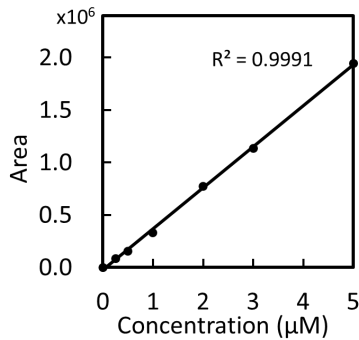


図2 NMDAの検量線

この方法を用いてラット組織を分析したが、内因性のNMDAは確認できなかった(表1)。しかし、NMDAを経口投与することで、特に内分泌組織へNMDAが蓄積することが明らかとなった。その際、その他のN-メチルアミノ酸およびD-アスパラギン酸を含む一級アミノ酸の含有量に有意な変動は見られなかった。また、この検討によりNMDAのテストステロン増加作用について再現性を確認した。

なお、体重、摂餌量、摂水量、各臓器重量などについてはNMDA投与群と非投与群(対照群)の間に有意差は認められなかった。

表1 正常ラット組織におけるN-メチルアミノ酸含有量

組織	含有量(nmol/g)			
	NMDA	NMLA	NMDG	NMLG
精巢	nd	nd	nd	nd
大腦	nd	nd	nd	nd
腎臓	nd	nd	nd	nd
肝臓	nd	nd	nd	nd
膵臓	nd	nd	nd	nd

(2)病態モデル動物を用いたNMDAの有効性試験

NMDAの抗ストレス試験について実施した。精神的なストレスモデルとして拘束ストレス負荷マウスを用い、NMDAを経口投与した。ストレスにより生じる胸腺萎縮に対してNMDAが萎縮抑制効果を示すか確認したが、有意な変化は観察されなかった。

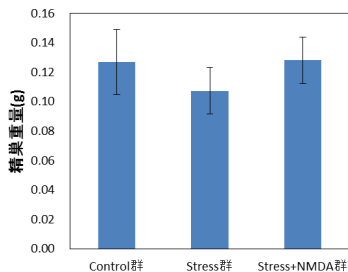


図3 NMDA投与が拘束ストレスマウスの精巣重量に与える影響

そのほか、体重、摂餌量、摂水量、各臓器重量(一例として図3に精巣重量の比較を示した)などについてもNMDA投与群と非投与群の間に有意差は認められなかった。

(3)病態モデル動物を用いたNMDAの有効性試験

糖尿病モデルマウスであるKK-Ayマウスに、NMDAを含む飼料を自由摂食させ、2週間飼育した。NMDA投与群と非投与群(対照群)を比較したとき、体重、摂餌量、摂水量、各臓器重量などに有意差は認められなかった(一例として図4に体重比較を示した)。

また、血糖値、血漿および膵臓のインスリン濃度にも有意差は見られず、NMDAの血糖上昇抑制効果を確認することはできなかった(一例として図5に血糖値の比較を示した)。

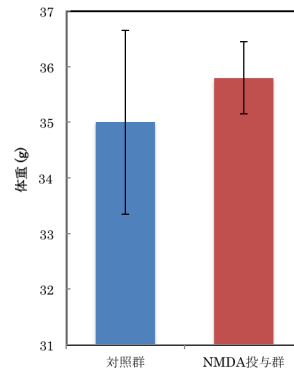


図4 NMDA投与がKK-Ayマウスの体重に与える影響

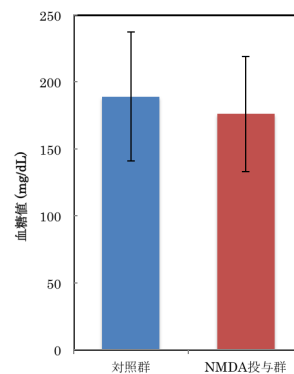


図5 NMDA投与がKK-Ayマウスの血糖値に与える影響

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

菅谷典子、柴田公彦、小野和佳奈、阿部勝

正、高橋祥司、解良芳夫：ヒトデに存在する
D-アスパラギン酸 N-メチルトランスフェラ
ーゼ活性の直接的測定法の確立
第 7 回 D-アミノ酸研究会学術講演会，東京，
2011 年 9 月 9 日

柴田公彦、菅谷典子、小野和佳奈、阿部勝
正、高橋祥司、解良芳夫：ヒトデに存在する
D-アスパラギン酸 N-メチルトランスフェラ
ーゼ活性の直接的測定法の確立
第 84 回日本生化学会大会，京都，2011 年 9
月 23 日

6 . 研究組織

(1)研究代表者

柴田 公彦 (SHIBATA, Kimihiko)
福島工業高等専門学校・物質工学科
・准教授

研究者番号：10369928