

平成 22 年 6 月 25 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20780097
 研究課題名（和文）精神機能性を評価する総合的システムの構築
 研究課題名（英文）The establishment of the encompassing screening system for mental functional chemicals and genetics.

研究代表者：
 大貫 宏一郎（Koichiro Ohnuki）
 九州栄養福祉大学・食物栄養学部・講師
 研究者番号：50378668

研究成果の概要（和文）：マウスの行動テストバッテリーを用いて、一般食品やその中に含まれる新規物質が精神に与える影響を探索し、その成果をヒトで検証することを試みた。その中で、鬱や不安傾向を低下させる食品由来ペプチドの効果を動物行動でスクリーニングすることができ、そのペプチドが神経新生を亢進させる結果が得られた。また、ヤマブシタケを含有する食品の効果をヒトで確認することができ、不安感を軽減する効果があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：This research proposes an establishment of encompassing screening system which brings to discover substances with mental function to support healthy brain function and mental clarity, and to prevent and improve stress-induced mental diseases in modern society. We found that the lower molecular weight peptide from collagen decreased anxiety like behavior and increased neurogenesis in mice. We also found that Hericium erinaceus decreased anxiety in human.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|----------|-----------|---------|-----------|
| 平成 20 年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 平成 21 年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品化学

キーワード：食品機能

1. 研究開始当初の背景

わが国の健康増進施策として 2000 年から開始された健康日本 21 において、身体や心の健康の維持が重要な課題とされている。さ

らに、2004 年には厚生労働省から「こころのバリアフリー宣言」が発表され、精神疾患に対する個人の理解を進め、個人が主体性を持って心の健康管理に努める社会作りが進

められている。その背景として、中高年以前、特に 20～40 歳頃の死因としては自殺が最も多く、平成 10 年以降毎年合計 3 万人以上に上っている。自殺の原因としては、特に鬱病との関連が指摘されており、ストレスの軽減やメンタルヘルスの向上が急務であると考へた。

2. 研究の目的

前述のような社会情勢を踏まえ、精神機能に影響を与える機能性食品成分などをスクリーニングする総合的な実験システムを構築することを目的とした。マウス行動テストバッテリーとはマウスの情動行動・不安様行動・鬱様行動などを総合的に評価する手法である。近年、この種の行動テストバッテリーは、遺伝子改変マウスを被験体として精神疾患関連遺伝子の検索や精神疾患の病態解明に用いられ、とりわけ欧米でその研究が活発になりつつある (Tecott LH, Nestler EJ. Neurobehavioral assessment in the information age. Nat Neurosci. 2004 ;7(5): 462-6)。

マウスの行動テストバッテリーを用いて、一般食品やその中に含まれる新規物質が精神に与える影響を探索し、その成果をヒトで検証するという試みはほとんど行われていないのが現状である。また、ヒトへの応用の際に、脳波・心拍変動自律神経解析・唾液分析・血流量センサー・NIRS といった、既に多くの実績を持ち、信頼性が高い手法を総合的に用いて精神機能性を評価する研究は皆無である。研究代表者(大貫)の研究戦略は、既に整備・構築した行動テストバッテリーをより系統的、より大規模に、より効率的に推進し、ヒトでの統合的な精神機能性評価と組み合わせることにより、食品や新規物質の精神機能性を、マウスとヒトの両面より包括的・網羅的に評価する総合的システムの構築を目標としている。

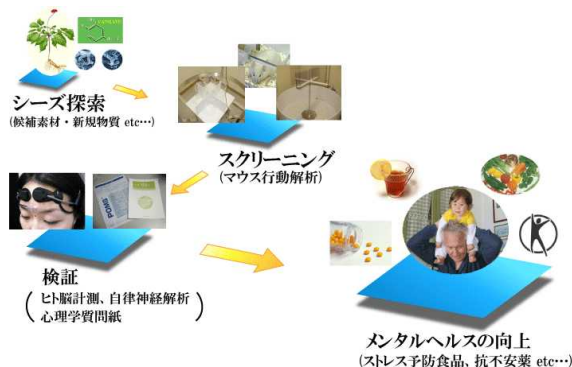


図 1 . 本研究課題の概念図。精神機能性に影響を与える可能性のあるシーズを探索し、マウスの網羅的な行動解析 (マウス行動テストバッテリー) により効率的なスクリーニング

を行う。マウスで何らかの精神機能性が見られた食品や新規物質に関して、ヒトによる脳計測、自律神経解析、心理学質問紙により検証を行う。最終的に、ストレスを予防する食品や抗鬱薬などの機能性成分が創出されると期待される。

3. 研究の方法

マウスの行動テストバッテリーを用いて、一般食品やその中に含まれる新規物質が精神に与える影響を探索し、その成果をヒトで検証した。ヒトへの応用の際には、脳波・心拍変動自律神経解析・NIRS といった、既に多くの実績を持ち、信頼性が高い手法を総合的に用いて精神機能性を評価した。

マウスの行動テストバッテリーとして、オープンフィールド (情動行動)・明暗選択テスト (不安様行動)・高架十字迷路 (不安様行動)・社会行動測定テスト (社交性)・ポーソルト強制遊泳テスト (鬱様行動) を用いた。また、ヒトの生理心理評価手法として、脳波、心電図自律神経解析、NIRS (脳血流量) 質問紙法 (POMS, GHQ, STAI, 不定愁訴質問紙) 等を用いて実験を行った。

評価対象として、まずはコラーゲンを酵素で処理したペプチド混合溶液を試料とした。このコラーゲンペプチドは血液脳関門を通過することが知られており、脳神経にも影響を及ぼすことが考えられる。この食品成分については、試料の量がヒト試験に十分確保することが困難な精製ペプチドであるため、マウスを用いて検討した。その対照群としては、タンパク質摂取量を揃えるために、酵素処理していない水溶性コラーゲンをマウスに摂取させた。それらのコラーゲン飲料を自由摂取で 3 週間摂取させた後に、行動実験および解剖を行った。

もう一つの評価対象として、ヤマブシタケ含有食品が精神機能に与える影響を検討した。ヤマブシタケに含まれるヘリセノンやエリナシンといった成分は、神経成長因子の分泌を亢進させることが知られており、ヒトでも認知機能が改善する結果が得られている。情動や気分尺度といった精神機能にも影響を与えると考へて、このヤマブシタケ含有食品の効果も検討を行った。被験者には、ヤマブシタケ含有食品と、含有していないプラセボ食品を 2 週間摂取してもらい、その前後にいくつかの質問紙を解答してもらった。

4. 研究成果

酵素分解したペプチドを摂取しないマウスは対照群に比べて、有意な不安様行動の低下を示した (図 2)。

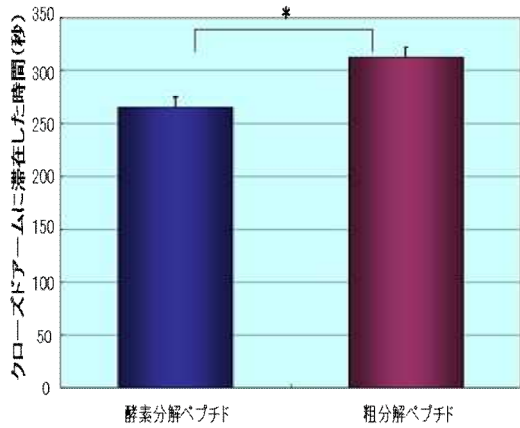


図2 . 高架十時迷路のクローズドアーム滞在時間。クローズドアームに滞在時間していた時間が短いほど、不安傾向が低いと言われる。

さらに、海馬の神経新生を BrdU 染色で評価したところ、ペプチドを摂取したマウスの神経新生が対照群に比べて高くなっている結果が得られた。

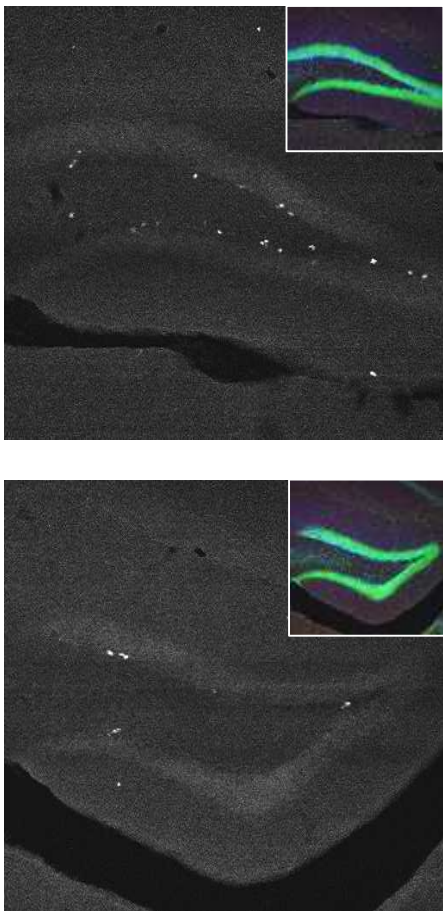


図3 . 海馬の BrdU 染色写真。上がペプチド摂取群、下が対照群。ペプチドを摂取したマウスの方が BrdU により多く染色されている結果が得られた。

以上の結果より、酵素分解ペプチドは神経新生を高めて不安傾向を低くすることが示唆された。

ヒトによる精神機能性の評価事例として、ヤマブシタケの効果検証を行った。ヤマブシタケ含有食品摂取群はプラセボ食品摂取群に比べて、集中力やモチベーションが有意に高くなる結果が得られた。

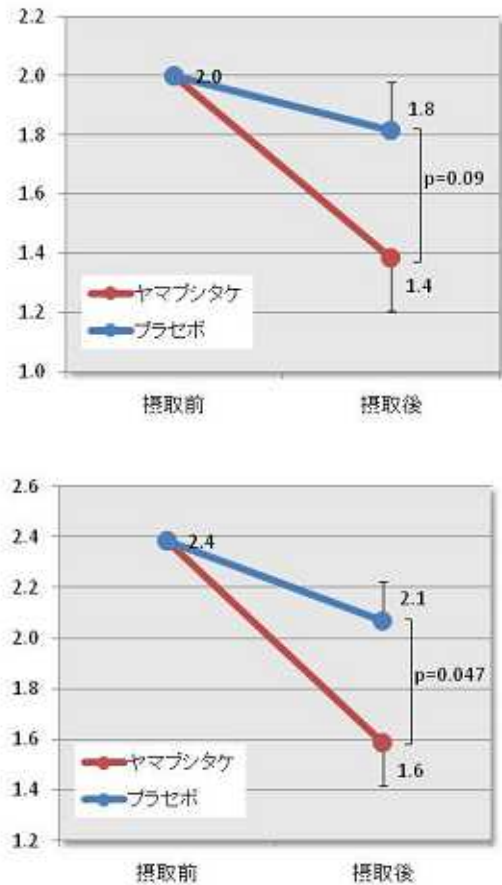


図4 . 質問紙の解答結果。上が「やる気が起きない」下が「集中力できない」という尺度。ヤマブシタケ含有食品摂取群が有意に低下を抑制する結果が得られた。

以上のように、食品成分には、不安の低下や集中力の向上などの精神的な機能性を有することが示唆された。また、マウスの行動テストバッテリーやヒト生理心理評価といった手法が、これらの精神機能性を検出できる実験系であることが確認された。今後、これらの実験システムが精神機能性の評価に利用され、ストレスの緩和などといった機能性食品の開発に利用されることが期待される。

[雑誌論文] (計 2 件)

Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Hericium erinaceus* intake.

Mayumi N., Kuniyoshi S., Ryuichiro K., Chickako H., Daigo S., Katsuyuki K., Koichiro O., Biomed. Res., Accepted. 査読有り

Enhanced adult neurogenesis and angiogenesis, and altered affective behaviors in mice overexpressing vascular endothelial growth factor 120.

Udo H., Yoshida Y., Kino T., Ohnuki K., Mizunoya W., Mukuda T., Sugiyama H. J. Neurosci., 28(53) 14522-14536 (2009). 査読有り

[学会発表] (計 1 件)

モミ (*Abies sibirica*) 精油が精神負荷作業時の生理的变化に及ぼす効果

松原恵理・清水邦義・大貫宏一郎・近藤隆一郎 第 53 回 TEAC 大会 2009 年 11 月 8 日

[産業財産権]

出願状況 (計 2 件)

名称：抗ストレス剤

発明者：大貫宏一郎他 8 名

権利者：UHA 味覚糖株式会社

種類：特許

番号：2008 - 282533

出願年月日：2008 年 10 月 30 日

国内外の別：国内

名称：神経細胞分化促進剤

発明者：大貫宏一郎他 6 名

権利者：UHA 味覚糖株式会社

種類：特許

番号：2009 - 272229

出願年月日：2009 年 11 月 30 日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ：<http://www.uls-labo.jp/>

6. 研究組織

(1) 大貫 宏一郎 (Koichiro Ohnuki)

九州栄養福祉大学・食物栄養学部・講師

研究者番号：50378668