

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 29 日現在

機関番号：37109

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500880

研究課題名(和文) 糖尿病に伴うストレス抵抗性の低下は何故起こるのか

研究課題名(英文) WHY DOES THE DECREASED RESISTANCE FOR STRESS WITH DIABETES HAPPEN?

研究代表者

青峰 正裕 (AOMINE, MASAHIRO)

中村学園大学・栄養科学部・名誉教授

研究者番号：60091261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ストレスに対しては視床下部-下垂体-副腎系が密接に関与している。しかし、糖尿病患者ではストレスに対する抵抗性の低下がしばしば報告されている。そこで本研究ではラットを糖尿病にし、さらに副腎を摘出してストレス負荷前後の行動や脳海馬神経伝達物質セロトニン放出を調べた。その結果糖尿病では総移動距離の減少傾向を示し、副腎摘出は多少行動の低下を引き起こしたが有意ではなかった。一方、セロトニン放出もストレス負荷前後での副腎除去の有意な影響はみられなかった。糖尿病プラス副腎除去は高い死亡率を引き起こし十分な実験例数を確保できなかったが、少なくとも今回の実験系では副腎の関与の程度は大ではないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is reported that the activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis is involved in stress response and diabetic patients have fragile response for stress. In this study, the behavioral activity and neurotransmitter serotonin release from brain after stress-loading were compared with the findings without stress-loading, using diabetic rat and diabetic adrenalectomized rat. Diabetes led to decrease the locomotor activity, and adrenalectomy further caused decrease of the activity. However, there was no significant difference between before and after stress-loading. No significant changes of serotonin release also occurred after adrenalectomy. Unfortunately as adrenalectomized operation produced very high mortality, especially in the diabetic rat, obtained experimental results were not sufficient. However, these findings, at least in part, suggest that adrenalectomy is not significantly responsible for the fragile response for stressors in diabetic patients.

研究分野：栄養生理学

キーワード：糖尿病 ストレス抵抗性 副腎除去 ラット

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は合併症の病気といわれている。糖尿病が非常に重大な病気として捉えられているのは、まさにこの合併症のためであるといっても決して過言ではない。しかも多くの合併症の病態と治療に関する研究が日々進歩しているにもかかわらず、まだ克服されたとはいえない状況にある。たとえば我が国での糖尿病性網膜症による失明者は毎年3,000名、腎症による透析療法導入例は毎年7,000名にのぼっている(厚生労働省の糖尿病調査研究報告書)。また、糖尿病は精神機能にも影響を及ぼす。たとえば2型糖尿病患者では抑うつ有病率が高く、またその逆に、うつ病患者においても2型糖尿病の罹患率が高いという両者の相互関係については、これまでの研究で知られてきている。つまり、2型糖尿病とうつ病は、双方向に関係していることになるが、最近、2型糖尿病の進行度によって抑うつの有病率も高くなるという新しいコホート研究の結果が報告(Golden et al., 2008)され注目されている。躁うつ病の発症原因として、さまざまな説があるが、その一つにモノアミン仮説がある。この仮説は「脳内のノルアドレナリン、セロトニン(5-hydroxytryptamine; 5-HT)やドーパミン(dopamine; DA)といったモノアミンが躁病では増え過ぎ、うつ病では減り過ぎている」という単純明快なものである。実際に臨床において抗うつ剤である選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)はシナプス間隙の5-HT濃度を上昇させ、抑うつ症状の改善をもたらしている。

研究代表者らは、1型糖尿病ラットや2型糖尿病ラットを用いて、脳海馬からの5-HT放出量をマイクロダイアリス法により詳細に検討した。マイクロダイアリス法はラット脳地図に基づいて脳内の所定の部位に透析プローブを埋め込み、自由行動下で種々の神経伝達物質濃度変化をほぼリアルタイム測定でき、脳機能研究に今や決して欠かせない画期的な実験手法である。その結果、ストレプトゾトシンにより膵臓細胞を破壊した1型糖尿病ラットでは脳海馬からの5-HT放出量は健常ラットと比べて、約6分の1に、遺伝性の2型糖尿病ラットでは約10分の1にまで低下していた。DAでも2型糖尿病ラットでは約半分にまで低下していた(Yamato et al., 2004)。これらの研究から糖尿病状態ではこれら脳モノアミンの絶対量の減少が示唆されたが、しかしその後、我々の研究室でNa⁺、Ca²⁺、K⁺チャンネル阻害剤や高K⁺液等を使用した実験から、脱分極を持続すると5-HTもDAも健常ラットと同程度放出されることがわかり、糖尿病脳においてはモノアミンの絶対量は減少しているのではなく、その放出機構の異状が考えられた(Misumi et al., 2007)。さらに、1型糖尿病ラットで脳海馬において5-HT放出をモニターしながら、インスリン投与で血糖値を下げるとそれと連動して逆に5-HT放出が増加した(Kino et al., 2004)。一方、行動実験においても1型糖尿病ラットでは、暗期(ラットは夜行性のため活動期)行動量が健常ラットの半分しかなく、行動量のサーカディアンリズム(日周期)の変容が示唆された。

つまり、1型糖尿病ラットでは精神機能の低下(抑うつ状態)をきたしている可能性があり、上昇した血糖値が5-HT放出量の減少と関連している可能性がある。これが結果として抑うつ症状を惹起していると思われる。つぎに糖尿病におけるストレス反応の低下の可能性を示唆する実験について述べる。健常ラットに100分間の拘束ストレスを負荷すると、海馬からの5-HT放出量は平均約3倍増加した。ラットを拘束するとしばらくは逃れようとしてもがくが、やがて回避不可能と悟ると無動状態となる。このような避けられない嫌悪刺激はストレスとなるため、脳内ノルアドレナリンなどとともに5-HTなどの神経伝達物質の増加が観察される。その後100分間の非拘束時間を経て再び100分間拘束すると2回目の拘束でもほぼ1回目と同様の増加が観察される。すなわち1回目と2回目拘束での5-HT放出量の比(通常ほぼ1)はストレス感受性を反映すると考えられる(Yamato et al., 2002)。それに対して、1型糖尿病ラットでは2回目拘束で5-HT放出量は著しく減少し、その比は約0.25と激減した。これはストレスに対する感受性の低下と考えることできる。健常ラットにグルコースを投与して血糖値を上昇させると1回目拘束と2回目拘束での5-HT放出量の比は1型糖尿病ラットでの結果に類似した(第23回日本糖尿病・肥満動物学会、岡山、2009.2.13-14)。「糖尿病とストレス反応」に関する研究はヒト、動物を問わずほとんどない。したがってこれらの過去の実験結果は、研究代表者をして、今回の「糖尿病とストレス反応」に関する研究をより系統的に、包括的に試みることを強く求めていると思われた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、糖尿病におけるストレス反応への内分泌系の関与を調べるために、健常ラットとともに副腎を摘出した副腎機能不全モデルラットを作成してこれを使用する。ラットに副腎摘出(adrenalectomized, ADX)を施す実験には次のような意義がある。ストレス反応は、交感神経系-副腎髄質(SAM)系と視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の賦活化により引き起こされる。ストレスは視床下部を刺激し、コルチコトロピン放出ホルモン(CRF)を分泌し、これにより下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)が分泌され、これが副腎皮質に働き糖質コルチコイド(GC)を分泌する。GCはヒトではコルチゾール(ラットではコルチコステロン)であり、タンパク分解、脂肪分解、糖新生を促進することにより身体を活性化して、ストレスを克服できると考えられる。また、慢性ストレスは中枢のCRFネットワークを賦活し、これによるGCの上昇は海馬や扁桃体における中枢CRF活性を賦活化し、すべてのモノアミン類の放出を刺激することになる。このように、ADXを行ったラットでは、当然内因性のGC分泌は消失することになり、SAM系やHPA系を介してのストレス反応が直接その影響を受けることになる。つまり、健常ラットとADXラットでの実験結果の差がストレス反応へのSAM系やHPA系による内分泌系の関与と考えることができる。さらにADXラットと糖尿病

で ADX 処理をしたラットでの結果の差が糖尿病の影響と考えることができる。これらと比較することにより、糖尿病におけるストレス反応の変容を調べることができる。

3. 研究の方法

本研究では、非糖尿病ラットの(a)Control ラット (N-C 群) n=5、(b)ADX 偽手術 sham ラット (N-S 群) n=5、(c)ADX ラット (N-A 群) n=4、とストレプトゾトシン (STZ) により糖尿病にしたラットの(d)Control ラット (D-C 群) n=5、(e)STZ 糖尿病 ADX 偽手術 sham ラット (D-S 群) n=5、(f) STZ 糖尿病 ADX ラット (D-A 群) n=5 の 6 群を使用する。これらのラットを用いて、(1) まず行動への影響を調べる。抑うつ状態は著明に行動に反映されるので、ビデオカメラを用いて Open field test、高架式十字迷路 (elevated plus maze) による不安行動解析を行う。(2) in vivo マイクロダイアリシス法により、身体的ストレス下での脳海馬 5-HT 放出実験を行う。身体的ストレスは拘束を採用する。前述のように拘束状態のように避けられない刺激は動物にとってストレスとなるため、このような状態では脳内セロトニン放出の増加とともに、摂食・摂水量の減少、脳内アドレナリンの増加などが認められる (大和ら、2002)。6 群ラットにおいて 100 分間の拘束ストレス負荷を 100 分間の自由行動を挟んで 2 回繰り返し、1 回目と 2 回目の 5-HT 放出量の比を求める。これをストレス反応の指標とする。つまりその比が 1 であることは 1 回目の拘束による 5-HT の増加と 2 回目でのそれが同じことを示し、1 未満では 2 回目では減少 (すなわちストレス緩和)、1 以上では増加 (すなわちストレス蓄積) を示す。これらにより糖尿病でのストレス感受性変容を、副腎除去による内分泌の影響の視点から調べる。

実験動物

本研究ではマイクロダイアリシス実験動物として、雄性の Wistar 系ラットを使用する。年齢は脳内マイクロダイアリシス実験の適用体重が 270~310g であるため (ラット脳地図を使用するため) 同実験時に 9~10 週齢のラットを使用する。また、ストレプトゾトシン (STZ) を 60mg/kg body weight 腹腔内に投与して糖尿病を誘発させる。空腹時血糖値と空腹時インスリン値で糖尿病と判定する。糖尿病誘発 2 週間後にマイクロダイアリシス実験を行うため、6~7 週齢のラットに STZ を投与する。

副腎摘出手術

一部の健常ラットおよび糖尿病ラットに副腎摘出手術を行い、副腎機能不全モデルラットを作成する。副腎は左右に 2 つあるが、両方切除する。切除術後回復のため、一時糖質コルチコイド (GC) を補充する。

脳定位手術

麻酔下のラットに透析膜を挿入するために、脳内に特定した部位 (左脳海馬体) を決定し、定位脳固定装置 (Narishige) に頭部を固定する。頭部剃毛後、interaural line (左右の耳孔を結んだ線) と矢状縫合の交点を基準点として、前 (A) へ 3.2mm、左 (L) へ 2.5mm に、直径 1.2mm の孔をドリルで開き、ガイドカニューレを埋め込み、

歯科セメントで固定。矢状縫合を挟んで右頭にも対称的にドリルで開き、左頭と同じ深度にガイドカニューレを埋め込む。

脳内神経伝達物質 (5-HT) レベルの測定 (マイクロダイアリシス実験)

5-HT レベルの測定はモノアミン分析システム (Eicom、DAM-300) を用いて行う。脳手術の約 1 週間後、ガイドカニューレに透析用プローブを挿入して、透析液 (組成: NaCl 147mM, KCl 4mM, CaCl₂ 2mM) を灌流して、脳内神経伝達物質 (5-HT) 量を測定する。移動相 [80% 0.1M リン酸緩衝液 (Na⁺) pH 6.0、300mg/ℓ 1-オクタンスルホン酸ソーダ、20% メタノール、50mg/ℓ EDTA(2Na)] は流速 0.23ml/min で灌流し、加電圧は 400~450mV vs Ag/AgCl とする。カラムは Eicompak CA-50DS を使用し、カラム温度は 25 とする。サンプリング間隔は 20 分とする。なお、今回の条件下で用いる I 字型透析プローブ (A-I-03、Eicom) の in vitro での 5-HT の回収率は約 20~25% である。5-HT レベルを測定した論文は、既に 10 編報告している。

身体的ストレス負荷実験

身体的ストレス負荷としては、行動実験では 0.5mA の電気刺激 (1 サイクル = 10 秒電気ショック、50 秒インターバル) を 30 サイクル (30 分間) 行った。マイクロダイアリシス実験では拘束ストレス (100 分間) を採用した。拘束により脳海馬から放出される 5-HT レベルは著しく増加する。上記 6 群にこの 100 分間の拘束を自由行動時間 (100 分間) を挟んで 2 回実施し、1 回目の拘束中に放出される 5-HT の最大量と 2 回目の拘束中に放出される 5-HT の最大量の比 (2 回目 5-HT 量 / 1 回目 5-HT 量) を測定する。

コルチコステロン測定

副腎摘出の是非を確認するためにコルチコステロン濃度を測定した。測定には手術 20 日後の結成を使用し、コルチコステロン測定 Kit (Abcom, ab108821) を使用した。

4. 研究の成果

(1) 行動実験

Open Field Test: 実験装置は、縦 45cm × 横 45cm × 高さ 42cm の Open Field を使用した。Open Field Test において、Corner/Side/Center の 3 区画を設定し、測定を 10 分間行った。この空間での移動距離や立ち上がり回数などを測定し、新規環境においての探索行動を評価した。なお、行動解析にはビデオ画像行動解析装置 (Smart, Panlab) を用いた。

糖尿病ラットでの 3 群 (D-C 群、D-S 群、D-A 群) を比較すると、どの群もストレス負荷により総移動距離が減少していた。区画別にみると、Corner の移動距離は特にストレス 2 回目でもどの群も減少し、D-C 群の Side の移動距離はストレス負荷により著しく減少していた。次に、C 群、S 群、A 群それぞれで N ラットと DM ラットを比較すると、総じてストレスの有無にかかわらず、糖尿病ラットにおいて総移動距離が減少する傾向を示した。非糖尿病ラットと糖尿病ラットの副腎摘出のそれぞれの A ラットではスト

レス前後で差はみられなかった。

高架式十字迷路 (elevated plus maze) 実験：高架式十字迷路において、Open/Close/Center の3区画を設定し、測定を10分間行った。これは壁のない走行路 (Open arm) と壁に囲まれた走行路 (Closed arm) を組み合わせてできた装置でラットの不安状態を評価するものである。糖尿病ラットの3群を比較すると、どの群もストレス負荷により Open Field Test と同様に総移動距離が減少していた。区画別にみると、Close で3群とも減少したが、特にD-S群とD-A群はストレス1回目でもD-C群よりも有意に減少した。次に、C群、S群、A群それぞれでNラットとDMラットを比較すると、D-S群とD-A群はNラットより減少傾向であった。ストレス前のN-C群とD-C群を比較するとD-C群で減少傾向を示したが、ストレス負荷した場合のNラットとDラットの総移動距離に差はなかった。(2) マイクロダイアリシス法による脳内神経伝達物質セロトニン放出測定実験

24年度は副腎摘出後STZ投与によって糖尿病にしたが死亡率が非常に高かったため、25年度は糖尿病にした後、副腎摘出をしたところ若干死亡率が改善した。そこで当マイクロダイアリシス実験も同様の順序でモデル作成を試みたが手術後あるいは実験中に死亡が相次ぎ、とくに糖尿病群でどういふわけか非常に高い死亡率(80~100%)となり糖尿病群についてデータが得られなかったのは不幸であった。そこで結果が得られたN-C群(n=5)、N-S群(n=3)、N-A群(n=4)からのデータを比較して副腎除去の影響を調べた。前述のようにストレスとして拘束ストレス(100分間)を採用し、非拘束時間(自由行動時間100分間)を挟んで2回繰り返し1回目拘束直前の5-HTレベル(A)と1回目拘束中最大放出レベル(B)との比 B/A をCとし、2回目拘束直前の5-HTレベル(A')と1回目拘束中最大放出レベル(B')との比 B'/A' をDとし、 D/C を比較し D/C が小であるほどストレス抵抗性を有するとした(Yamato et al., 2003)。その結果、 D/C はN-C群では 0.88 ± 0.22 、N-S群では 0.60 ± 0.51 、N-A群では 1.20 ± 0.90 となり、やや副腎除去群で1より値が高くストレス抵抗性の低下傾向がみられるが統計的有意差はなく、少なくとも本実験からは糖尿病でない状態では副腎除去の影響はあるとは言えなかった。

(3) コルチコステロン濃度

非糖尿病ラットと糖尿病ラットのストレス反応に關与する糖質コルチコイドのコルチコステロン濃度を比較すると、糖尿病ラットは非糖尿病ラットに比べてコルチコステロン量がA群すなわち副腎摘出群で有意に低かった。

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14件)

1. Yamato T., Matsuoka T., Nishimori A.,

- Nigo R., Aomine M. Effects of green tea beverage on the spontaneous locomotor activity and intakes of food and water in juvenile mice loaded with isolation stress, *The Journal of Physiological Sciences*, 査読無, 65, 2015, S236
2. 大和孝子, 松岡伴実, 西森敦子, 仁後亮介, 青峰正裕, 発達期における隔離飼育ストレス負荷マウスの自発運動量に及ぼす緑茶飲料の影響、中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要、査読有、47, 2015, 187-195
3. Nigo R., Nishimori A., Matsuoka T., Yamato T., Aomine M., The relevance between estrogen decrease and cold constitution, *The Journal of Physiological Sciences*, 査読無, 64, 2014, S255
4. 西森敦子, 松岡伴実, 仁後亮介, 大和孝子, 青峰正裕, 副腎摘出がストレス負荷ラットの行動に与える影響、中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要、査読有、46, 2014, 165-175
5. Yamato T., Nishiyama A., Hirayama H., Matsuoka T., Nigo R., Aomine M., Effects of a catechin-rich beverage on stress-loaded diabetic rats, *The Journal of Physiological Sciences*, 査読無, 63, 2013, S171
6. Nishiyama A., Hirayama H., Matsuoka T., Nigo R., Yamato T., Aomine M., Locomotor activity, memory and anxiety in diabetic rat with dementia, *The Journal of Physiological Sciences*, 査読無, 63, 2013, S145
7. 永田瑞生, 西山敦子, 大和孝子, 平山隼人, 仁後亮介, 青峰正裕, 実験的糖尿病ラットおよび非糖尿病ラットにおける自発運動量に及ぼすエタノールの急性効果、中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要、査読有、45, 2013, 157-165
8. 大和孝子, 松岡伴実, 西山敦子, 平山隼人, 仁後亮介, 太田英明, 青峰正裕, 高濃度カテキン含有緑茶飲料が青年期女性の精神的ストレスに及ぼす影響、中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要、査読有、45, 2013, 173-181
9. 西山敦子, 平山隼人, 仁後亮介, 大和孝子, 青峰正裕, 認知症モデルラットの自発運動量、記憶、不安に対する糖尿病の影響、中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要、査読有、45, 2013, 167-172
10. Nishimori A., Matsuoka T., Hirayama H., Nigo R., Yamato T., Aomine M., Catechin increases the serotonin release in the rat hippocampus, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 査読無, 63(supplement 1), 2013, 1596
11. Yamato T., Nishimori A., Matsuoka T., Hirayama H., Nigo R., Aomine M., Ameliorating effects of green tea on the diabetes-induced oxidative stress, *Annals of Nutrition and Metabolism*, 査読無,

- 63(supplement 1), 2013, 1597
12. 永田瑞生、西山敦子、大和孝子、平山隼人、仁後亮介、青峰正裕、高血糖はストレス抵抗性を減弱するか、福岡歯科大学・福岡医療短期大学紀要「自然と文化」、査読無、39、2012、1-11
 13. Yamato T., Nishiyama A., Hirayama H., Nagata T., Misumi Y., Aomine M., Ameliorating effects of catechin-rich beverage on the diabetes-induced oxidative stress, The Journal of Physiological Sciences, 査読無, 62, 2012, S188
 14. Nishiyama A., Hirayama H., Nigo R., Yamato T., Aomine M., The thermoregulation and the cutaneous sensory function in young females with cold constitution, The Journal of Physiological Sciences, 査読無, 62, 2012, S124
- [学会発表](計20件)
1. 大和孝子、松岡伴実、西森敦子、仁後亮介、青峰正裕、幼若期ストレス負荷マウスの摂食・摂水・運動量に及ぼす嗜好飲料の影響、第92回日本生理学会大会、2015年3月21-23日、神戸国際会議場・展示場(兵庫)
 2. Nigo R., Nishimori A., Matsuoka T., Yamato T., Aomine M., The relationships between estrogen decrease by ovariectomy and cold constitution, The 6th Asian Congress of Dietetics, August 21-24, 2014, Taipei (Taiwan)
 3. Yamato T., Matsuoka T., Nishimori A., Nigo R., Aomine M., Catechin - rich beverage reduces oxidative stress in stress-loaded diabetic rats, The 6th Asian Congress of Dietetics, August 21-24, 2014, Taipei (Taiwan)
 4. 仁後亮介、西森敦子、松岡伴実、大和孝子、青峰正裕、卵巣摘出によるエストロゲン減少と冷え症の関連、第68回日本栄養食糧学会大会、2014年5月30日-6月1日、酪農学園大学(北海道)
 5. 松岡伴実、西森敦子、仁後亮介、青峰正裕、大和孝子、青年期女性における緑茶飲料の精神的ストレス軽減効果に関する検討、第68回日本栄養食糧学会大会、2014年5月30日-6月1日、酪農学園大学(北海道)
 6. 仁後亮介、西森敦子、松岡伴実、大和孝子、青峰正裕、エストロゲンの減少と冷え症の関連、第91回日本生理学会大会、2014年3月16-18日、鹿児島大学(鹿児島)
 7. 仁後亮介、西森敦子、平山隼人、松岡伴実、大和孝子、青峰正裕、卵巣摘出がラットの血流量と体温に与える影響、第64回西日本生理学会、2013年10月18-19日、産業医科大学ラマツィーニホール(福岡)
 8. 仁後亮介、西森敦子、平山隼人、松岡伴実、大和孝子、青峰正裕、冷え症モデルラット作成の試み、平成25年度日本食品科学工学会西日本支部および日本栄養食糧学会九州・沖縄支部合同大会、2013年10月18-19日、九州大学(福岡)
 9. Yamato T., Matsuoka T., Nishimori A., Hirayama H., Nigo R., Aomine M., Ameliorating effects of green tea on the diabetes-induced oxidative stress, IUNS 20th International Congress of Nutrition, September 15-20, 2013, Granada (Spain)
 10. Nishimori A., Hirayama H., Matsuoka T., Nigo R., Yamato T., Aomine M., Catechin increases the serotonin release in the rat hippocampus, IUNS 20th International Congress of Nutrition, September 15-20, 2013, Granada (Spain)
 11. 大和孝子、松岡伴実、西森敦子、平山隼人、仁後亮介、青峰正裕、青年期女性における精神的ストレス緩和とカテキン含有緑茶飲料との関係、第67回日本栄養・食糧学会、2013年5月24-26日、名古屋大学(愛知)
 12. 西森敦子、平山隼人、仁後亮介、松岡伴実、大和孝子、青峰正裕、ストレス負荷ラットの行動における副腎摘出の影響、第67回日本栄養・食糧学会、2013年5月24-26日、名古屋大学(愛知)
 13. 西山敦子、平山隼人、松岡伴実、仁後亮介、大和孝子、青峰正裕、認知症を合併した糖尿病モデルラットの運動量、学習記憶および不安行動、第90回日本生理学会大会2013年3月27-29日、タワーホール船掘(東京)
 14. 大和孝子、西山敦子、平山隼人、松岡伴実、仁後亮介、青峰正裕、ストレス負荷糖尿病ラットにおける高濃度カテキン含有飲料の効果、第90回日本生理学会大会、2013年3月27-29日、タワーホール船掘(東京)
 15. 大和孝子、松岡伴実、西山敦子、平山隼人、仁後亮介、太田英明、青峰正裕、精神的ストレス負荷青年期女性に及ぼす緑茶飲料の影響、第22回日本清涼飲料研究会、2012年10月24日、日本教育会館 一ツ橋ホール(東京)
 16. 平山隼人、西山敦子、松岡伴実、仁後亮介、大和孝子、青峰正裕、実験的糖尿病ラットにおける脳海馬一酸化窒素とセロトニンの関係、第63回西日本生理学会、2012年10月19-20日、全労済ソレイユ(大分)
 17. 永田瑞生、西山敦子、平山隼人、仁後亮介、大和孝子、青峰正裕、糖尿病はエタノールにより増加したラット脳海馬セロトニン放出を低下させる、第63回西日本生理学会、2012年10月19-20日、全労済ソレイユ(大分)
 18. 平山隼人、西山敦子、松岡伴実、仁後亮介、大和孝子、青峰正裕、糖尿病ラットにおける脳海馬一酸化窒素とセロトニンの関係、平成24年度日本農芸化学会西日本支部および日本栄養食糧学会九州・沖縄支部合同大会、2012年9月28-29日、鹿児島大学(鹿児島)
 19. 大和孝子、西山敦子、平山隼人、仁後亮

介、三隅幸子、青峰正裕、高濃度のカフェイン含有緑茶飲料がストレス負荷糖尿病ラットに及ぼす影響、第 66 回日本栄養食糧学会大会、2012 年 5 月 18-20 日、東北大学（宮城）

20. 西山敦子、平山隼人、仁後亮介、永田瑞生、大和孝子、青峰正裕、アルツハイマー様ラットの運動、記憶、不安状態に対する糖尿病の影響、第 66 回日本栄養食糧学会大会、2012 年 5 月 18-20 日、東北大学（宮城）

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：脳内セロトニン増加剤

発明者：青峰正裕、大和孝子、西山敦子、磯村遼、菅野範、吉田圭司郎、志村進

権利者：株式会社ロツテ、学校法人中村学園

種類：特許

番号：2011-164454

出願年月日：2011 年 7 月 27 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青峰 正裕 (AOMINE, Masahiro)

中村学園大学・栄養科学部・教授

研究者番号：6 0 0 9 1 2 6 1

(2) 研究分担者

大和 孝子 (YAMATO, Takako)

中村学園大学・栄養科学部・准教授

研究者番号：7 0 2 7 1 4 3 4

西森 敦子 (NISHIMORI, Atsuko)

中村学園大学・栄養科学部・助手

研究者番号：9 0 4 6 1 4 7 5

仁後 亮介 (NIGO, Ryosuke)

中村学園大学短期大学部・食物栄養学科・

助教

研究者番号：2 0 5 6 5 7 6 7

松岡 伴実 (MATSUOKA, Tomomi)

中村学園大学・栄養科学部・助手

研究者番号：8 0 6 3 7 0 3 3