

令和6年度豆類振興事業調査研究（雑豆需要促進研究）成果概要

1 課題名

うつ病に対するあずき由来ポリフェノールの作用分析

2 研究者

研究代表者 名寄市立大学保健福祉学部栄養学科 教授 山本達朗

共同研究者 ホクレン農業協同組合連合会 特任技監 加藤 淳

3 成果概要

（1）研究目的

うつ病性障害（うつ病）は、一般的な精神障害の一つであり、うつ病の治療には抗うつ薬が用いられる。しかし、即効性がないこと、薬物服用のコンプライアンスが良くないこと、そしてうつ病患者のうち3-5割の患者が十分に回復しないなどいくつかの問題が指摘されており、より有効な薬の開発と同時に、うつ病の予防や症状軽減に対する他のアプローチの提案が求められている。本研究は、うつモデルマウスを用いてうつ病の発症要因である体内の酸化ストレスの軽減に対するあずきポリフェノールの作用を分析し、あずきの有効性を証明すると同時にうつ病に対する新しい食事療法を提起することで我が国の豆類普及の振興に資することを目的とした。

（2）研究方法及び手法

本研究では、社会的敗北モデルマウス（うつ病モデルマウス）を作出した。作出したうつモデルマウスおよび野生型マウスをエサの種類（通常食、渋切りあずき食（低ポリフェノール含有）、新煮熟あずき食（高ポリフェノール含有））とストレス負荷の有無で6群に分け試験飼育を行った。本研究では、実験1として飼育期間の体重や摂食量について観察記録した。また試験飼育終了後に解剖を実施して脂肪重量（腸間膜、腎周囲、精巣周囲）を測定するとともに、血液を採取し、ELISA法を用いた分析（受託分析：フィルジェン株式会社）により血液中の炎症性サイトカイン発現量を検討した。また、解剖時に盲腸内容物を採取し、短鎖脂肪酸濃度について液体クロマトグラフィーを用いた分析を行った。次に、実験2として実験1と同様の試験飼育を行い、試験飼育終了後、3日間にわたって各群のマウスに対してうつ病の指標となる行動学的解析（オープンフィールド試験、高架式十字路試験、社会的相互作用試験）を行った。行動分析はAny-maze video tracking system (Stoelting Co. USA)を用いた。各結果の統計解析は、GraphPad Prism (ver. 10.4.0; GraphPad Software)を使用し、Two-way ANOVA (* $p < 0.05$) および Tukey-Kramer test を行った。

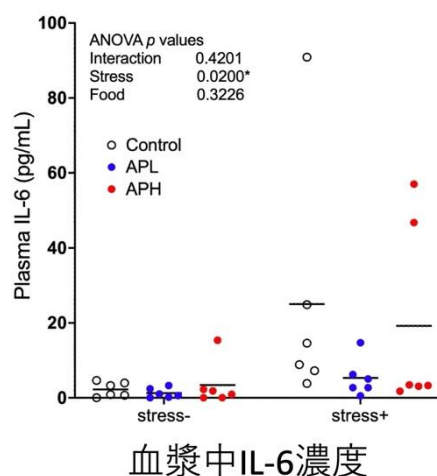
(3) 研究成果

実験1において、試験飼育期間中の総摂食量について各群間に差は認められなかったが、体重については、試験飼育初日と最終日の増加量を比較した結果、ストレス負荷による有意な体重増加が観察されたが、あずきポリフェノール摂取による影響は観察されなかった。このストレスによる体重増加の要因について、脂肪重量（腸間膜、腎周囲、精巣周囲）を比較した結果、脂肪重量はストレス負荷群において有意に低下していた。これらのことは、先行研究（Goto *et al.*, *Behavioural Brain Research*, 2014）において報告されているように、ストレス負荷による飲水量の増加が要因として考えられる。

実験1 試験飼育後の血液中の炎症性サイトカインに関する分析では、ストレス負荷時に増加することが報告されている IL-6 について、ストレス負荷群における有意な増加が観察され、本研究においてストレスが十分に負荷されていることが証明された。しかし、あずきポリフェノールによる IL-6 産生抑制は認められなかった。

また、実験1において腸内細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸について盲腸内容物中の濃度を分析した結果、ストレスに関して有意差があり、食餌因子との間に相互作用が認められた。

次に実験2では、オープンフィールド試験等の不安様行動に係わる指標においてストレス負荷群に有意な差が認められたが、それらの指標においてあずきポリフェノールを摂取することによる影響は観察されなかった。一方、社会的相互作用試験では、総移動距離や社会的相互スコアで、ストレス負荷による有意な差が観察された。特に、社会的相互作用比率の結果では、ストレスと食餌因子との間に相互作用が認められ、高あずきポリフェノール摂取群のうち非ストレス負荷群とストレス負荷群の間に有意な差が観察された。

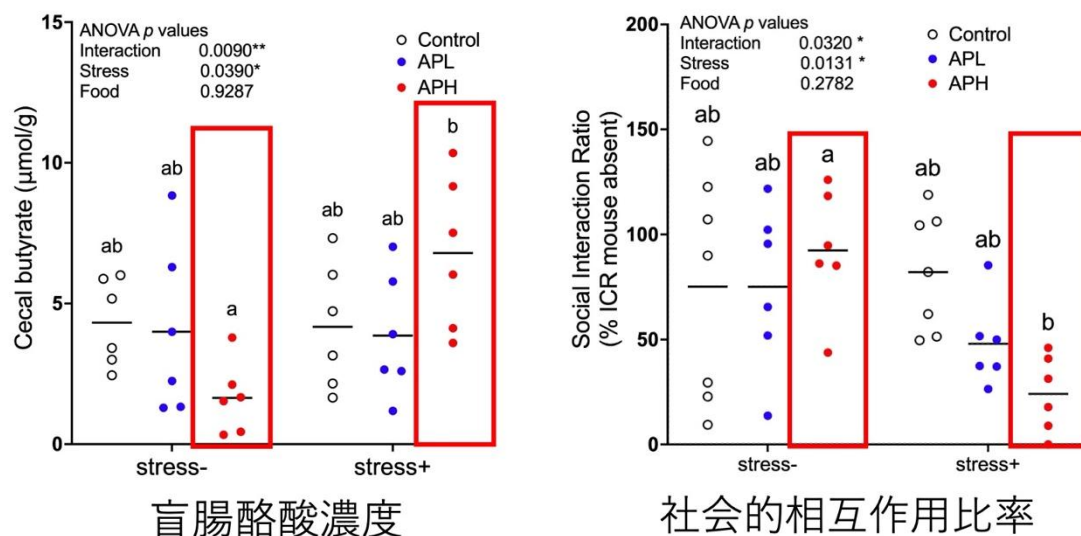


(4) 今後の課題及び対応

本研究では、社会的敗北ストレス環境下において、新煮熟法により得られた高あずきポリフェノール含有食を摂取したマウスは、盲腸内容物中の酪酸濃度に差が認められた。また、行動分析の社会的相互作用試験において、高あずきポリフェノール摂取群間で社会的相互作用比率に差が認められ、ストレス負荷群では相互作用比率が低下していた。酪酸は、大腸内の酪酸生成菌により生成され、大腸で吸収された後、血液脳関門を通過し脳に対して抗うつ作用や脳内の炎症軽減に寄与していることが報告されている。社会的相互作用比率の結果では、高あずき食ストレス負荷群において数値が低下していたことから、酪酸濃度増加がストレス感受性の回復に短期的に効果のある物質として機能しているとは考えにくい。しかし、上述したように酪酸には脳腸軸を介して脳の働きに影響を与える

可能性が示されていることから、ストレス負荷後の長期的な脳機能の回復において本研究で得られた酪酸濃度の増加は有用であると考えられる。今後は、新煮熟法により得られた高ポリフェノール含有あずきが腸内細菌叢に与える影響や、体内の酪酸生成量と各種行動変容の相関性などを追求し、あずきの健康維持増進における有用性を示していきたい。

(図の説明)



図は、左が盲腸内容物中の短鎖脂肪酸のうち酪酸濃度を示したものである。左側3群が非ストレス負荷群、右側3群がストレス負荷群を示す。3群は左から通常食、低あずきポリフェノール群（渋切り食群：APL）、高あずきポリフェノール食群（新煮熟食群：APH）の順に配置している。統計解析の結果、四角で囲まれた APH 食群間で有意な差が観察された。