

研究課題：静岡産機能性食品で更年期うつや物忘れを予防する

静岡県立大学大学院 薬学研究院

講師 南 彰

女性の更年期障害には、骨粗鬆症やホットフラッシュの他にうつや物忘れがある。更年期障害の治療には、減少した女性ホルモン（エストロゲン）を補うホルモン補充療法が利用されている。このホルモン補充療法はうつや物忘れの改善効果は乏しく、発癌リスクも報告されている。収穫量、出荷量ともに全国一位を占める温州みかんにはフラボノイドが多く含まれており、エストロゲン様活性が期待される。特にフラボノイドの中でもノビレチンは極性が低く、脳への移行性が高い。静岡県で育成されている太田ポンカンには特に豊富にノビレチンが含まれる。そこで本研究では、ノビレチンの更年期神経症状に対する改善効果を検証した。更年期モデルラットが示す記憶能の低下やうつ様行動は、ノビレチンを3か月間摂取させることによって改善された。エストロゲン受容体は男性の神経細胞にも発現していることから、男女を問わない精神症状の改善効果も期待される。今後は、静岡県を拠点とする地元企業との共同研究を通じて機能性表示食品の認可取得を目指すとともに、地域産業の活性化を目指す。

【目的】

更年期には卵巣機能が低下し、女性ホルモン（エストロゲン）が減少することによって更年期障害が惹起される。女性の更年期障害には、骨粗鬆症やホットフラッシュの他にうつや物忘れがある（図1）。閉経後の卵巣機能の低下に伴うエストロゲン欠乏により、抑うつの発症リスクは2.5倍増加する（Arch. Gen. Psychiatry, 2006）。更年期障害の治療にはホルモン補充療法が広く使用されているが、精神症状や認知機能の低下に対しては十分な効果が期待されていない。また、2002年のWHIによる報告以降、ホルモン補充療法の発がん性が問題になっている。特に本邦ではホルモン剤に対する心理抵抗が強く、生活習慣の改善が従来に増して見直されている。このような背景から、安全で有効性の高いホルモン補充療法の代替薬を食品由来成分から探索することは意義深い。抑うつや物忘れなどの神経症状に対して高い効果を示すためには、エストロゲン受容体の活性化作用に加えて、血液脳関門の高い透過性が求められる。

閉経後の女性ホルモン（エストロゲン）の減少により… ホットフラッシュ 骨粗鬆症



物忘れ



うつ



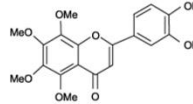
うつの発症リスクは閉経前と比較して、閉経後で2.5倍増加する。E. W. Freeman et al., Arch Gen Psychiatry. 2006

図1：更年期障害の症状

静岡県が収穫量、出荷量ともに全国一位を占める温州みかんにはフラボノイドが多く含まれている。温州みかんやポンカンなどに含まれるフラボノイドのうち、ノビレチンには強い抗酸化作用があり、免疫力増強、血糖値の上昇抑制、高血圧などの生活習慣病の予防などの効果が報告されている。フラボノイドには大豆イソフラボンなどに代表されるように、エストロゲン様活性を有する化合物が多く、温州みかんに含まれるフラボ

ノイドにもエストロゲン様活性が強く期待される。静岡県で育成されている太田ポンカンには特に豊富にノビレチンが含まれる。とりわけ、静岡県で育成されている太田ポンカンには特に豊富にノビレチンが含まれる（**図2**）。

ノビレチン



- ・ 柑橘類の皮から単離されるフラボノイド
- ・ 認知症予防（アミロイドβの沈着抑制）
- ・ 閉経後の骨量減少に対する改善効果



太田ポンカン

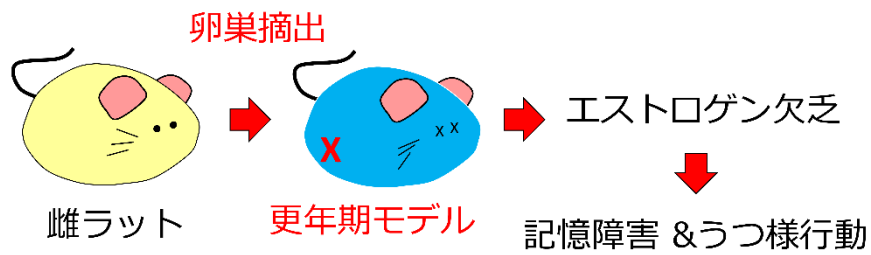
静岡市清水区庵原町で庵原ポンカンの枝変わりとして発見。ノビレチンを多く含む。

図2：ノビレチンについて

抑うつや物忘れなどの神経症状に対して高い効果を示すためには、エストロゲン受容体の活性化作用に加えて、血液脳関門の高い透過性が求められる。ノビレチンは極性が低く、血液脳関門の高い透過性が予想される。そこで本研究では、温州みかんを含む静岡産機能性食品を活用し、癌のリスクを伴わない更年期うつや物忘れに特化した予防法の確立を目的とする。エストロゲン受容体は男性の神経細胞にも発現していることから、男女を問わない精神症状の改善効果も期待される。静岡県を拠点とする地元企業との共同研究を通じて機能性表示食品の認可を取得し、地域産業の活性化を目指す。

【方法】

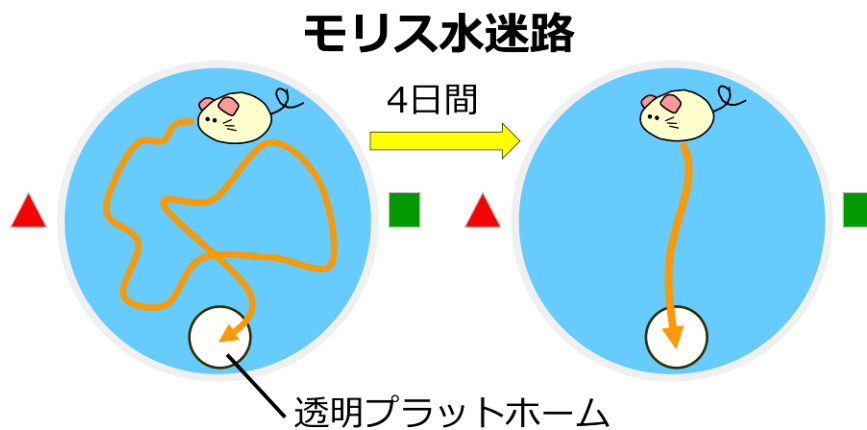
12週齢のWistar系雌性ラットの両側卵巣を麻酔下で摘出し、通常食（更年期モデル群）、またはノビレチンを0.5%含む特餌（ノビレチン投与群）を、毎日連続で給餌した。また、偽手術群（正常群）には通常食を同様に給餌した（**図3**）。投与開始から11週間後に、モリス水迷路を利用して海馬依存性の記憶能を評価した（**図4**）。また、強制水泳試験を利用してうつ傾向を判定した（**図5**）。投与開始から12週間後に体重を測定した。



更年期モデルラットにノビレチン
(餌に0.5%含有) を82日間投与

記憶：モリス水迷路
うつ様行動：強制水泳試験

図3：更年期モデルラットの作製



実験方法

1. ラットを透明なプラットホームを設置したプールに入れた。
2. プラットホームに到達すると、位置を覚える。
3. 1日4トライアルを4日間連続で行った。
4. プラットホームへの到達時間を最大40秒間測定した。
5. プラットホームの位置を覚えていると短時間で到達する。

図4：モリス水迷路（記憶能の評価）の方法

強制水泳

実験方法

1. ラットをシリンダーに15分間入れた。
2. 24時間後、ラットを再びシリンダーに入れた。
3. うつ様行動の指標である無動時間を5分間測定した。

製薬会社などで、うつ^uの薬の開発に利用されている。



図5：強制水泳の方法

【結果】

更年期モデルラットが示す記憶能低下は、ノビレチンの投与によって改善した(図6)。また、更年期モデルラットが示すうつ様行動は、ノビレチンの投与によって改善した(図7)。以上、ノビレチンは更年期うつや物忘れの改善効果を有すると考えられる。

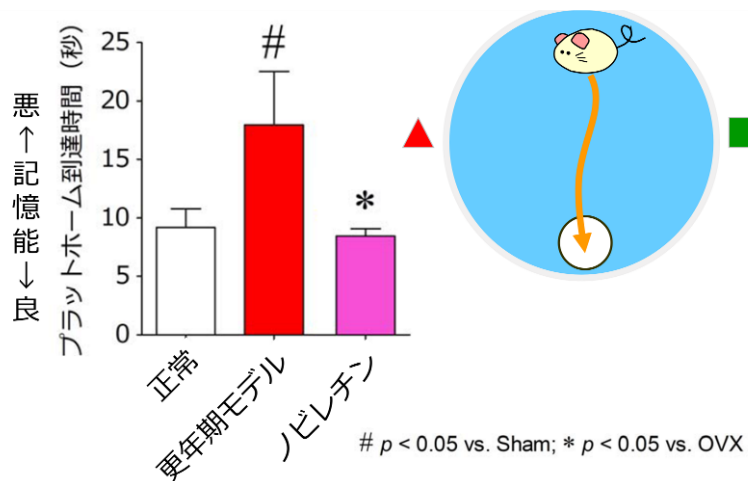


図6：ノビレチンによる記憶能の改善

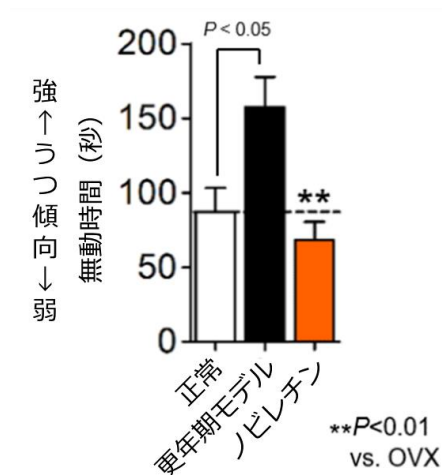


図7：ノビレチンによるうつ様行動の改善

エストロゲン受容体のうち、 α 型受容体は乳腺や子宮などに多く発現するが、受容体の過剰な活性化により、乳癌や子宮体癌を発症することが報告されている。一方、 β 型受容体は脳に多く発現する。閉経後のエストロゲン欠乏によって β 型受容体の活性化レベルが低下した場合に、閉経後うつや物忘れに至る。ホルモン補充療法で利用されているエストラジオールは、 β 型受容体のみならず α 型受容体も活性化することから、乳癌や子宮体癌、心臓血管系疾患などのリスクを伴う（図8）。従って、神経症状に特化したホルモン補充療法代替薬には β 型受容体に選択制が高いことが求められる。

エストロゲン α 受容体がスイッチON



↓ 体重（閉経後は体重が増加する）



正常な生殖機能を発揮



↑ 乳癌、子宮癌、卵巣癌のリスク増加

エストロゲン β 受容体がスイッチON



更年期のうつや物忘れの改善

ホルモン補充療法で利用されるエストラジオールは α 受容体と β 受容体の両方を活性化する。

図8：エストロゲン受容体

更年期障害モデルラットにおける体重の増加は、ノビレチンの投与によって影響を受けなかった。このことから、ノビレチンは癌の発症に関わる α 型受容体の活性化作用がほとんど無いと考えられる (図9)。

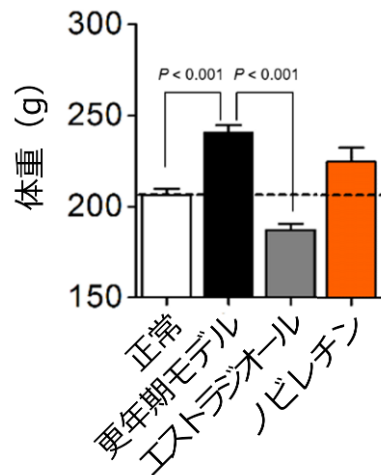


図9：ノビレチンが体重に及ぼす影響

【結論】

以上、ノビレチンは卵巣摘出ラットにおけるうつ様症状や記憶能低下に対し、改善効果を示すことが示唆された。また、ノビレチンにはエストロゲン α 受容体の活性化による発がん性が無いことが確認された。エストロゲン受容体は男性の神経細胞にも発現しており、エストロゲン受容体を介したうつや物忘れの改善は女性のみならず、男性にも効果が期待できる。今後は、本研究成果を基盤に静岡県を拠点とする地元企業との共同研究により、静岡産柑橘類を利用した健康増進を図るとともに、地域産業の活性化を目指す。

最後に、本研究をサポートしていただいた公益社団法人ふじのくに地域・大学コンソーシアム、および静岡県立大学東洋医学研究部の皆さまには、この場をお借りして感謝申し上げます。