

(様式5)

	主	副	副
指導教員 承認印	㊟	㊟	㊟

学 位 (博 士) 論 文 要 旨

論文提出者	生物システム応用科学府 共同先進健康科学専攻 (博士課程)				
	平成 <u>23</u> 年度入学				
	氏名 <u>芦田 則之</u> ㊟				
主指導教員 氏 名	稲田 全規	副指導教員 氏 名	柴田 重信	副指導教員 氏 名	
論文題目	天然物質による炎症・疼痛・行動の制御に関する研究				

働く世代は、社会や家庭で重要な役割を担い、活動的な生活を送っている一方、生活習慣に起因した健康障害を抱える世代でもある。また、日本人の平均寿命は延び、高齢化社会を迎えている。高齢化の影響で、若い世代への負担が大きくなり、日々の生活の肉体的あるいは精神的余裕が少なくなってきている。働く世代にとって、日常生活での健康と将来へ向けての健康を保つことは大きな課題となっている。

健康の維持には、規則正しい生活、適度な運動と休養、喫煙や飲酒など健康に影響する嗜好品の摂取への考え方など、日々の暮らしの改善が必要である。しかし、平坦な生活を維持することは困難で、時には無理を強いられることも致し方ない。その際、サプリメントや機能性食品の摂取も選択肢のひとつとなり得る。どのような食品あるいは食品成分が、健康維持に寄与できる可能性があるかについての情報の提供は、これらからの健康増進のために有益である。本研究では、天然物質による生活の質の向上を目指し、ストレス、炎症、痛みに焦点を絞り検討した。

第2章では、先行研究で明らかとなったウリジンの抗ストレス作用から展開し、ウリジン一リン酸(UMP)の日常のストレスを感じている健常人に対するストレスに対する有効性を検討した。隔離飼育ストレス負荷マウスを用いた実験で、ウリジンの慢性投与は、ストレス負荷による多動あるいは攻撃行動を正常化した。ウリジンの抗ストレス効果を動物実験で見出した。ウリジンは生体成分のひとつであり、トマトなどの食品に含まれている。しかし、ウリジンは、食品あるいは食品添加物となっていないため、ヒトに摂取してもらうことはできなかった。そこで、ウリジンの誘導体であり、乳児用粉ミルクにも添加されている安全性の高い食品添加物である UMP に着目し、UMP がウリジンの前駆体となり抗ストレス効果を示すのではないかと考え、ヒトでの効果について検証することにした。日常生活で、ストレスを感じている健常人に UMP を1日1回1g摂取させると、PHRF-SCL-SF、Chalder Fatigue Scale、POMS 短縮版による評価で、ストレスが軽減されることが明らかとなった。また、1週間摂取後の精神作業負荷条件下で、UMP は作業能率の低下を抑制する効果を有することが ATMT による評価により示唆された。また、加速度脈波による評価により、UMP が精神作業負荷による自律神経機能の乱れを調節することも明らかとなった。UMP が、ストレスを軽減する天然素材として有望であることを示した。

第3章では、抗炎症性の天然物質について検討した。柑橘類に多く含まれるカロテノイドであるベータクリプトキサンチンは、抗炎症作用を有し、かつ骨形成の促進と骨吸収の抑制効果が知られている。そこで、炎症に起因する骨破壊性の疾患である歯周炎に対するベータクリプトキサンチンの効果を検討した。in vitro の検討により、初代骨芽細胞と骨髄細胞との共存培養系において、LPS 誘導性の破骨細胞形成をベータクリプトキサンチンは、1 μM 以上の濃度から濃度依存的に抑制することを示した。また、歯槽骨の器官培養系を用いた検討で、1 μg/ml の LPS 処理により誘導した骨吸収活性を 2.5 μM のベータクリプトキサンチンで抑制することを示した。さらに、実験的歯周炎モデルを用いた in vivo の検討で、ベータクリプトキサンチンが下顎の歯槽骨の骨吸収を抑制することを示した。ベータクリプトキサンチンが、歯周病などの炎症性骨

疾患に有効である可能性が示唆された。

第4章では、炎症と密接に関係する痛みについて検討した。痛みは、軀の損傷のシグナルとなることから、安易に抑制してはならないとの考え方もあるが、痛み自体が健康を害する場合もあり、緩和ケアの領域などで重要な位置を占めている。痛みに対して、しばしば非ステロイド性の抗炎症剤が使用される。その作用機序は、プロスタグランジン合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害と考えられている。先行研究で、玉ねぎに特に多く含まれるケルセチンに、COX 阻害効果が知られている。しかし、その痛みに対する報告はほとんどない。マウスの足底部のカラゲニン誘発浮腫モデルで、浮腫部位への熱刺激に対する感受性が亢進していることを示した。浮腫モデルにおける温熱性疼痛過敏に対し、ケルセチンの経口投与は、痛みに対する閾値を低下させた。初代骨芽細胞を用いた実験で、1 ng/ml の IL-1 処理で誘発される PGE2 の産生亢進をケルセチンは、濃度依存的に抑制した。また、プロスタグランジン合成酵素を欠損し、PGE2 を産生できない mPGESKO-1 マウスでは、カラゲニン浮腫における疼痛過敏が抑制された。これらのことは、カラゲニン誘発の浮腫に関連した痛みへの感受性の亢進には、プロスタグランジンが関与していることを示唆する。ケルセチンのカラゲニン浮腫における痛覚過敏に対する抑制効果の少なくとも一部は、プロスタグランジンの産生を抑制することによるものと考えられた。

ストレス緩和、炎症抑制および痛みの緩和は生活の質を向上できる。これらの効果を有する天然物質について検討した。UMP については、ヒトでの検証を実施したが、スケールの小さな検討であった。抗炎症素材であるベータクリプトキサンチン、疼痛抑制物質であるケルセチンについては、その効果をヒトで検証できていない。今後、さらなる検討が必要である。また、ストレス、炎症および痛みには、共通した要因が絡んでいる。いずれかの効果を有する物質の他の効果について、関連付けた研究も期待できる。細胞内の分布や標的分子の同定など、これら天然物質の作用機序を明らかにするとともに、詳細な *in vivo* 解析が今後の課題である。