

論文の内容の要旨

論文題目 鰹だしの抗疲労作用に関する研究

氏名 野沢与志津

鰹だしは、日本人にとって古来馴染み深く、料理の風味増強作用に利用されてきた一方で、心身機能を賦活化する働き、すなわち疲労に陥りにくい作用を期待させる伝承記録が残っている。疲労とは、過度の肉体的および精神的活動により認められる心身の活動能力・能率の減退状態であり、独特の不快感と休養の願望に紐づく自覚感覚が伴うと定義される。過度の身体活動を避け、十分に休養できる状況であれば疲労状態には至らないと考えられるが、現代社会においてその実現は難しい。生活の質に大きな影響を与える疲労に対して、医薬品ではなく日々の食生活においてその解決策を提供できれば、その社会的意義は大きい。そこで、本研究は、鰹だしが身体活動の持続や回復に関する活動能力、及び活動能に伴い変動する精神状態に与える影響に関して、複合的な研究アプローチにより定量化し、鰹だしと疲労の関連性の解明を試みたものである。本論文は5章から構成されており、第1章では前述のような研究テーマの背景と目的を論じた。第2章と第3章では、動物モデルを用いて、鰹だしが末梢組織と中枢組織のそれぞれを主とした身体活動能に与える影響とその作用発現に関して検討した。第4章では、鰹だしが心理状態に与える影響に関して、実際にヒトを対象として検討した結果を示した。最後に、第5章において総合的な考察を述べた。

1. 鰹だしの身体活動能に与える影響とその機序解析

鰹だしが身体活動能に与える影響を、身体活動の継続と低活動状態からの回復という二つの視点から動物モデルを選定し、強制遊泳モデルでは活動持続時間を、強制歩行モデルでは自発行動量を身体活動能として検討を重ねた。鰹だし 0.86 g/kg 量を投与し、1時間後に運動を負荷した結果、活動持続時間が有意に長期化することが分かった。鰹だし中のどの成分群が活動持続に影響を与えているかの特定を目的に、鰹だしを分子量により分けた3分画物 (LMF、MMF、HFM) を調製した。LMF はアミノ酸・有機酸・核酸・ミネラル及び分子量 1000 以下の低分子量ペプチド、MMF は分子量 1000-6000 のペプチドあるいはタンパク質、HMF は分子量 6000 以上のタンパク質あるいは褐変物質などを含み、各々、約

64/26/10% の割合で鰹だしを構成している。3分画物をそれぞれ同量投与し、遊泳運動を負荷した結果、MMF あるいは HMF 投与群は、溶媒投与群と同等の運動継続時間を示したが、LMF 投与群で有意な運動時間の延長を示した。これらの結果は、鰹だしの低分子画分中に身体活動を継続させる成分が含まれている可能性を示す。

身体活動中には、糖質や脂質がエネルギー基質となり、活動持続のためのエネルギーが供給される。LMF が身体活動の持続を可能にさせることが分かったため、LMF 投与後の運動中のエネルギー代謝の変化に着目し、解析することとした。LMF を投与した 1 時間後、遊泳運動を負荷し、経時的に糖質及び脂質代謝の関連指標を測定した。運動開始 30 分時点、脂肪組織由来のエネルギー基質である血清遊離脂肪酸と脂肪酸の代謝物である血清ケトン体では、LMF 投与群は溶媒投与群に対して有意に高値を示す一方、糖質代謝産物である血清乳酸や骨格筋中乳酸が低値を示すことが分かった。LMF 投与群では、運動開始 40 分と 50 分後においても脂質酸化利用が継続し、骨格筋中の ATP 含量は運動中のいずれの時点においても高値を示した。これらの結果から、LMF 投与により、身体活動に必要なエネルギー基質としては脂質が選択されたことを示すと共に、その結果として身体活動の持続が可能となり、活動能を向上させていた可能性が考えられた。

2. 鰹だしの中枢機能に与える影響

人は、作業効率や記憶力の低下などの認知機能の低下によって、自身の身体活動能の低下すなわち疲労状態を認識することが多い。本研究では、前述の骨格筋による活動能のみならず、脳活動を担う中枢神経系と鰹だしの関連性の観点からも身体活動能に与える影響を検討した。脳機能維持に重要な役割を担う脳内神経伝達物質ヒスタミンは、唯一ヒスチジンを原料として生合成されることが知られている。鰹だしは遊離態ヒスチジンを豊富に含有しており、その特徴的な成分組成はヒスタミンの生理活性の発現を期待させたことから、鰹だし投与後のマウスの脳内ヒスタミン変化と認知記憶能評価モデルにて仮説検証を試みた。鰹だし投与後に脳内ヒスタミン産生細胞である結節乳頭核を含むように視床下部を切り出し、視床下部中のヒスチジン及びヒスタミン濃度を経時的に測定した結果、いずれも投与後に有意に上昇し、ヒスタミン代謝物であるテレメチルヒスタミンも有意に増加することが分かった。このことは、鰹だし投与によりヒスタミン神経系が賦活化する可能性を示し、当該神経系が関与する認知記憶能への影響を示唆した。

そこで、認知記憶能への影響検証を目的に、げっ歯類の特性を利用した認知記憶モデルを二つ選定し、鰹だしを評価に供した。新奇性を好む特性を利用した新奇物体探索モデルでは、新奇物体に対する探索行動を記憶能として測定した。その結果、溶媒投与群が 2 物体に対してほぼ均等な探索行動を示したのに対して、鰹だし投与群では新奇物体に対して

の探索時間の比率が有意に増加することが見いだされた。このことは、溶媒投与群では事前に獲得した物体に対する記憶が48時間後の測定時には失われていたが、鰹だし投与群では獲得された物体に対する記憶が正確に保持され、その結果として認識経験のある物体と新奇な物体を識別したことを示唆する。

アセチルコリンは、認知記憶能に深い関連を有することが知られる神経伝達物質である。Y字型迷路試験では、このアセチルコリンの受容体阻害剤であるスコポラミン投与により、アセチルコリンの学習記憶障害を誘発させた。その上で、通路選択の特性（直前に選択した通路とは異なる通路を選ぶ）を利用し、Y字型迷路における進路探索行動の変化を空間的短期作業記憶の指標として評価した。その結果、スコポラミン投与群では、溶媒群に比べて有意な自発的交替行動率の減少が認められたが、鰹だし併用群ではスコポラミン群に対して有意な交替行動率の増加を示すことが分かった。本結果は、鰹だし経口摂取がY字型迷路でのスコポラミン誘発健忘障害を改善する、すなわち鰹だしはアセチルコリン以外の機序で認知記憶能の発現に関与する可能性を示唆する。

本事象が、鰹だし中のヒスチジンがヒスタミンに変換されることに起因するのであれば、ヒスタミンの生合成に必要なヒスチジン脱炭酸酵素の阻害剤である α -フルオロメチルヒスチジン(α FMH)を前投与すれば、確認された影響が消失すると考えられた。そこで、 α FMHを用いて鰹だしの作用をY字型迷路試験にて検証した結果、予想通りに鰹だしで見出されたスコポラミン誘発健忘障害の改善作用が消失した。このことは、鰹だしの空間的な短期作業記憶の改善作用がヒスタミン生合成を介していることを示唆する。すなわち、鰹だしの経口投与は、脳内ヒスタミン量を増加させ、中枢ヒスタミン神経系を介して認知記憶能に影響を与え、脳機能を賦活化させる可能性が示唆された。

3. 鰹だしの心理状態に与える影響

身体活動能の低下に付随し、当然ながら心理状態も変化する。ヒトを対象に、鰹だしが疲労関連症状の自覚変化及び心理状態へ与える影響を検討した。第一に、二重盲検群間比較試験にて、鰹だしの疲労関連症状に対する影響を評価した結果、鰹だし摂取群では肩こりや目の疲れという身体症状を自覚する頻度が減少することが分かった。改善が見られたこれらの症状は、いずれも局所的な血流循環の異常が発症の一機序としてあげられていることから、末梢循環の改善を介した疲労関連症状の軽減が起きている可能性が推測された。実際に鰹だしあるいはプラセボを摂取し、摂取直後からの末梢血流量を経時的に測定した結果、鰹だし摂取時にのみ血流量が増加することが確認された。これらの結果は、鰹だし中に末梢血管を拡張させる成分が含有されている可能性を示す。本事象は鰹だしの単回摂取で見出されたが、摂取継続により末梢血管への影響が持続する可能性も考えられた。そ

ここで、鰹だし継続摂取前後での末梢血流量の変化と、末梢循環改善によってもたらされる主観的変化の両方に対する影響を検討した。心理状態の変化検出には臨床現場で利用されている主観調査票を、末梢循環状態の評価にはレーザードップラー方式の血流量測定法を選定した。二重盲検交差試験での検討の結果、鰹だし摂取時にのみ末梢血流量が有意に増加し、心理状態も有意に改善することが分かった。興味深いことに、それらの変化量には、有意な相関性があることも確認され、鰹だしが末梢循環の改善を通じて、心理状態に影響を与える可能性が示唆された。

以上、本研究を通じて、鰹だしが抗疲労作用を発現することを示した。また、その作用発現の機序として、1) 脂質分解によるエネルギー基質の利用促進、及び末梢血管拡張による末梢組織への栄養供給路の拡大に基づく円滑なエネルギー供給、2) 脳内ヒスタミン神経の賦活化とそれに起因する認知記憶能及び覚醒感の変化、の二つの経路の可能性を示した。これらの知見は、鰹だし摂取が末梢と中枢の両方向から抗疲労作用を発現するというユニークさを表すと共に、抗疲労作用のみならず多様な生理調節作用を有する可能性を同時に示唆するものであり、我々の食文化に広く定着している食素材が貢献しうる領域は大きい。また本研究により、鰹だしが脳内ヒスタミン神経系に対して影響を与えることが明らかとなったが、今後の脳機能研究の進展とともに、中枢ヒスタミン神経系に着目した疲労の発現機序解明にもつながると考えている。