

令和4年度

研究課題：パーキンソン病モデルラットの運動機能に及ぼす

焙煎ムクナ豆添加味噌投与の影響

東京農業大学国際食料情報学部
国際食農科学科

古庄 律

【研究背景】

(1) 超高齢化社会を迎える日本の現状

日本人の平均寿命は、2020年現在で男子81.41歳、女子87.45年で、名実共に世界一の長寿国である。平均寿命だけでなく、高齢者数、高齢化のスピードという三点においても、世界一である。一般的に高齢化率（65歳以上の人口が総人口に占める割合）によって高齢化社会（高齢化率7%・14%）、高齢社会（同14%・21%）、超高齢社会（同21%・）と分類されており、日本は2007年（平成19年）から超高齢社会となったとされる。1935年（昭和10）の高齢化率は4.7%と最低であったが、1950・1975年は出生率低下によって、それ以降は、死亡率の改善により高齢化率が上昇した。先進諸国の高齢化率を比較してみると、日本は1980年代までは下位、90年代にはほぼ中位であったが、2010年（平成22年）には23.1%となり、日本の高齢化は世界に例をみない速度で進行しているといえる。今後の予測で平均寿命が男子83.67歳、女子90.34歳へ延びると仮定すると、約35年後の2055年は高齢化率が約40%となり、これは2.5人に1人が65歳以上であることになる。高齢化の進行は、社会に様々な影響を与えることが予測されるが、その中でも生活習慣病や認知症患者が増加することで、生産年齢人口が減少するに伴い、労働力人口も減少する。そのことにより、技術革新や資本増加にも影響を強く及ぼし、産業界だけでなく日本の国際競争力が低下していくことは免れない。したがって、生産年齢人口減少の影響をカバーしていくためには、今後、すべての人の意欲と能力が最大限発揮できるような環境整備に努めることによって、若者、女性、高齢者の就業を促進し、労働人口減少の緩和を図ることが必要である。特に、高齢者の健康QOLを向上させることはSDGsの目標としても重要な課題と考えられる。

(2) 超高齢化社会における高齢者のQOLの低下

その一つとして、高齢者に多く発症する認知症に対する対策を確立する必要がある。「認知症」とは、「知能が後天的に低下した状態」のことで、医学的には「知能」の他に「記憶」「見当識」の障害や人格障害を伴った症候群として定義される。従来、非可逆的な疾患にのみ使用されていたが、近年、正常圧水頭症など治療により改善する疾患に対しても認知症の用語を用いることがある。単に老化に伴って物覚えが悪くなるといった誰にでも起きる現象は含まず、病的に能力が低下するもののみをさす。従来、日本では血管性認知症が最も多いといわれていたが、最近ではアルツハイマー型認知症が増加している。認知症の原因となる主な疾患には、脳血管障害、アルツハイマー病、パーキンソン病などが上げられる。パーキンソン（PD）病は、高率に認知症を合併することが知られており、幾つかのメタアナリシスによると、パーキンソン病の約30-40%に認知症が合併していたと報告されている。パーキンソン病患者は、認知症を発症するリスクは、健常者の約5-6倍と見積もられており、パーキンソン病患者を8年間追跡調査した研究では、78%が認知症を発症したとの報告もある。パーキンソン病は、脳内のドーパミン不足とアセチルコリンの相対的增加を病態とし、錐体外路系徴候を示す疾患である。おもな症状は、運動症状として振戦、無動、筋固縮、非運動症状として自律神経症状として便秘、垂涎などの消化器症状、起立性低血圧、食後性低血圧、発汗過多、あぶら顔、排尿障害、勃起不全などがある。精

神症状としては、感情鈍麻 (apathy)、快感喪失 (anhedonia)、不安、うつ症状、精神症候 (特に幻視) などが上げられる。パーキンソン病の病因には、遺伝子異常やミトコンドリア機能障害 (説) が考えられているが、それらには、少なからず活性酸素による酸化障害が関与していることが推測される。

(3) パーキンソン病の治療方法

パーキンソン病の治療には、種々の薬物投与療法が試みられているが、そのもっとも知られているものの一つに、ドーパミンの前駆物質である **L-dopa** を投与がある。主に 3 主徴 (振戦、無動、筋固縮) に対して、きわめて有効に働くとされ、振戦の改善はその他の抗パーキンソン病薬に比べると比較的温和である。ドーパミンを直接投与しない理由は、ドーパミンが血液脳関門を通過できないためである。ドーパミン脱炭酸酵素阻害薬であるカルビドパやベンセラジドとの合剤が用いられている。しかしながら、服用によりオン・オフ現象 (突然薬の効果がきれ体が動かなくなる) やウェアリング・オフ現象 (内服直後や時間がたった時に効果が突然切れる)、ジスキネジアといった副作用 (運動合併症) が現れる。また、**L-dopa** やドーパミンアゴニストを投与すると悪心・嘔吐の副作用が出ることが多いが、これに対する治療としての制吐剤には、パーキンソニズムを悪化させるものが多い。**L-dopa** は、アミノ酸の一つであるチロシンから合成することが可能であるが、自然界にも産生され、ある種の食品や薬草中に見出すことができる。

(4) ムクナ (八升) 豆とは

Mucuna pruriens (和名：八升豆) とは、その名にも由来するように収量が多く、西アジア地域では、煮豆やカレーの具材として食されている一方で、インド古典医学であるアーユルヴェーダでは古来より抗うつ作用、リウマチ薬、喘息薬、解熱剤、強壯剤として利用されている。日本では、江戸時代頃までは栽培されていた記録もあるが、近年では食用としてはあまり利用されておらず、むしろムクナの根から放出される **L-dopa** によるトウモロコシなどの農作物に対する病害虫の忌避作用 (アレロパシー) が期待されている。しかし、ムクナには、4~5%程度の **L-dopa** を含有していることが明らかになり、最近では、サプリメントとして筋肉増強剤や強壯剤、催淫剤として販売されるようになった。また、**L-dopa** は体内でドーパミンに変換されることから、パーキンソン病の改善薬として用いられていることから、ムクナをパーキンソン病患者用の補助食品として利用しようとする動きも活発になってきた。ムクナは **L-dopa** の副作用が少ないという報告もあることから、食品としての有効利用は十分可能と考えられる。さらに、**L-dopa** はフェノールアミン類の 1 種であり抗酸化性物質でもあることから、ムクナは抗酸化機能食品としても活用が可能と考えられる。

これらのことから、本研究ではムクナがパーキンソン病の治療に有効かつ副作用の少ない安全な食品となりえることを仮説として、実験動物を用いて、その有効性と安全性について検証すると同時に、抗酸化性機能食品としての有効性についても検討し、超高齢化社会において健康 QOL を向上させる一助となる食品として確立することを目指した。

研究概要

本研究は、ムクナに含まれる L-dopa に着目してムクナを添加して製造した味噌乾燥品の摂取がパーキンソン病モデルラットの運動機能に及ぼす有効性について検証した。我々はすでに、蒸煮後に凍結乾燥して可食性を付与したムクナを粉末化して飼料中に添加し、パーキンソン病モデルラットに与えると運動傷害が改善されることを観察している（平成 23-25 年度科研費 基盤研究 (C)）。また、加工食品として麹菌を用いて味噌様発酵食品の製造も試みている。しかしムクナ豆で製造した味噌様食品は、発酵・熟成に伴い L-dopa の含有量が著しく低下することが判明したため、製造方法の改良が必要と考えられた。そこで、今回は乾燥粉末にした味噌に焙煎後に粉碎したムクナ粉末を混合することで L-dopa の重合・分解を抑制した製品を開発し、これをモデル動物に投与し有効性を評価した。また、DPPH ラジカル消去反応により抗酸化性機能についても検討した。

(方法)

(1) パーキンソンモデルラットを用いたムクナ味噌の機能評価

パーキンソンモデルラットは右脳線条体を 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) 処理することで誘導される。SD 系雄性ラット 8 週齢を 6-OHDA 処理してパーキンソン病を誘導し、5 週間後納品後、2 週間馴化して、処置群 (PD)、処置群の飼料中に L-dopa を添加する LD 群、ムクナ粉末を添加する MU 群、ムクナ添加粉末味噌を添加する MU+M 群に群分けし、各飼料を Pair-Feeding で給餌した。給餌開始から 2 週間ごとに以下の 3 種類の方法で運動機能を評価した。

① ビーム歩行試験：本試験は運動協調性を評価する。長さ 100cm の平均台の端に箱を設置し、ラットが暗所を好む性質を利用し、スタート地点から箱に到達するまでの時間を記録し、各群の平均値を算出した。

② ぶら下がり試験：本試験は運動能力の評価をする。ラットを水平なグリッド（網）上へのせ、180°反転すると、グリッドを掴んだままぶら下がる。そこから、落下するまでの時間を計測し、各群の平均値を算出した。

③ 旋回試験：本試験は歩行機能を評価する。ラットにドーパミン受容体のアゴニストであるアポモルフィンを腹腔内投与し、パーキンソン病の症状を強制的に抑制したオン状態にした後、直径 40cm の円筒状の運動場の中心にラットを配置し、行動の様子をビデオカメラで記録した。

(2) DPPH ラジカル消去活性試験による抗酸化能の検討

無処理ムクナ、焙煎ムクナを L-dopa を対照として DPPH ラジカル消去活性を Trolox 相当量で表し抗酸化能を評価した

(結果)

(1) ビーム歩行試験

4 週目までは各群ともに 40 秒から 120 秒程度の時間でビームを渡りきることができたが、PC 群は 6、8 週目では制限時間の 180 秒間、スタート地点から移動しなかった。しかし、他の 3 群は歩行時間が長くなるものの渡り切りが可能であった。このことから、PC 群

と比較し他の3群はパーキンソン病の症状の進行が緩和される傾向が見られた。

(2) ぶら下がり試験。

全ての試験週において、MU群のぶら下がり時間が20秒前後でPC群に比べると長い傾向が見られたのに対して、LD群およびMUM群はPC群とほぼ同等の15秒程度で落下した。

(3) 旋回試験

撮影した動画を解析した結果、PC群は、装置内の中心部貼り付けた白い円内部に後肢を留め前肢のみで左回転した。LD群は、円筒の淵に沿って勢いよく四肢を使って左回転をした。MU群は、LD群と同程度に円筒内を歩行することが認められた。MUM群はLD群と比べるとやや旋回歩行が不安定であったが、PC群と比較すると高い歩行機能が見られた。

(4) DPPH ラジカル消去活性試験

DPPH ラジカル消去活性試験を行った結果、L-dopa 単体では $50.3 \mu \text{ mol Trolox}$ 相当量、焙煎ムクナは $93.7 \mu \text{ mol Trolox}$ 相当量、無処理ムクナは $81.9 \mu \text{ mol Trolox}$ 相当量となり、L-dopa 濃度が同じであってもムクナの方が抗酸化能は優れていた。ムクナには L-dopa 以外にもポリフェールやトコフェロールなどの抗酸化作用を示す成分が含まれていることから、このような結果が得られたものと推察された。

(総括)

本研究では、パーキンソン病モデルラットにムクナを投与した際の、運動機能を検討した。その結果、ビーム歩行試験において、PC群と比較してムクナの投与は、運動協調性の向上を示した。次に、ぶら下がり試験において、PC群と比較してムクナの投与は、運動能力の向上を示した。最後に、旋回試験において、PC群と比較してムクナの投与は、歩行機能の向上を示した。以上のことから、ムクナはパーキンソン病による運動機能低下を緩和する効果が明らかとなった。このことは、ムクナはパーキンソン病治療の補助食品として利用することによりパーキンソン病患者のQOL（クオリティオブライフ）の向上が期待されるものである。