

要約

豚肝タンパク質酵素分解物は豚の肝臓を酵素と熱処理によって加水分解したもので、低分子ペプチドを主成分として、各種アミノ酸、ヌクレオチド、ビタミン、ミネラルなどを含む。これまで豚肝タンパク質酵素分解物は、肝臓機能障害を起こした患者への肝臓含有成分の補充を目的として投与されていて、古くから肝臓疾患の治療薬として用いられてきた。また、豚肝タンパク質酵素分解物は、肝再生促進作用、アルコール代謝促進作用を有することが報告されている。本研究では、豚肝タンパク質酵素分解物の肉体疲労のみではなく病的疲労に対する効果の評価および作用機序の解明や活性成分を同定する目的で研究を行った。

本論文の第1章は、肉体的疲労モデルである強制歩行負荷マウスを使用し、疲労に関する豚肝タンパク質酵素分解物の影響を検討した。肉体的疲労モデルマウスに対して、豚肝タンパク質酵素分解物が肉体的疲労を改善することを証明した。また、肉体的疲労の改善の作用機序として、肝臓および筋肉 AMP 活性化プロテインキナーゼ

(AMPK) 活性化と筋肉のグリコーゲン維持が示唆された。

一般に感染症や炎症時に食欲の低下、体重の減少、疲労感、うつ、気分の落ち込みなどの精神的な変化 (Sickness behavior, 病的行動) が誘発されることが知られている。第2章では Sickness behavior の自発運動量減少に着目し、豚肝タンパク質酵素分解物の影響を検討した。豚肝タンパク質酵素分解物が Concanavalin A 誘発マウスの Sickness behavior の軽減作用を有することを明らかにした。その病態改善の作用機序として、線条体の脳内の側坐核および尾状核においてチロシン水酸化酵素の発現量を増加させ、ドーパミン神経を保護することで Sickness behavior の改善作用を示すことが示唆された。

第3章では、嗅球摘出マウスで認められるうつ様行動に対する豚肝タンパク質酵素分解物の影響を検討した。豚肝タンパク質酵素分解物が嗅球摘出モデルマウスに対して、うつ改善作用を有することを明らかにした。その病態改善の作用機序としては、豚肝タンパク質酵素分解物の摂取が海馬における AMPK/脳由来神経栄養因子(BDNF)/サイクリック AMP 応答配列結合タンパク質 (CREB) 経路の活性化を介した抗うつ作用が示唆された。

潰瘍性大腸炎(UC)は、腸管の炎症状態であるが、うつ病がこの疾患患者に頻繁に認められることから、脳と腸の関連性が指摘されている。デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 投与動物は特異的に大腸炎を誘発し、うつ様行動も認められることからヒトの UC を反映している。そこで、第4章では DSS 誘発性大腸炎のうつ様行動に対する豚肝タンパク質酵素分解物の影響を検討した、その結果、豚肝タンパク質酵素分解物の摂取がうつの改善を有することを明らかにした。その病態の作用機序として、大腸炎の改善による症状の改善の他、海馬の AMPK/BDNF シグナル経路を介した海馬歯状回での神経新生促進が関与していることが示唆された。

第5章では、前章で炎症が病態の進行に重要な働きを持つ疾患でのうつ様行動を豚肝タンパク質酵素分解物が抑制したため、豚肝タンパク質酵素分解物の抗炎症作用をリポ多糖 (LPS) -処理した RAW 264.7 マクロファージを用いて検討した。その結果 LPS 刺激により発現が増加する炎症性の IL-1 β mRNA が豚肝タンパク質酵素分解物の添加により抑制されることを見出し、抗炎症作用を持つことが示された。また、その機序として、NF- κ B シグナル伝達経路の阻害が関与していることが示唆された。慢性疲労症候群患者では、炎症

性サイトカインの上昇が報告されていることから、豚肝タンパク質酵素分解物が抗炎症作用を介して慢性疲労症候群の改善に活用できる可能性があると考えられた。

第6章では、エタノール誘発肝炎ラットモデルを用い、豚肝タンパク質酵素分解物がアルコール性肝障害に対して肝障害抑制作用を有することを明らかにした。その肝障害改善の機序として、8-OHdG が減少するためエタノール摂取により生じる抗酸化作用の関与が示唆された。

第7章では、健常人に豚肝タンパク質酵素分解物（600 mg/日）およびプラセボを4週間投与し、投与前後に最大漸増運動試験を付加し、投与前後の筋肉量、体脂肪、酸化ストレスマーカー（d-ROMs および BAP）を測定した。その結果、豚肝タンパク質酵素分解物の摂取が筋肉量を維持し、体脂肪増加を抑制した。さらに、運動誘発性酸化ストレスを減弱したので、運動後の疲労を改善させる可能性があると考えられた。

第8章では、第1章で用いた肉体的疲労モデルマウスを用いて、豚肝タンパク質酵素分解物に含まれている疲労に効果があるペプチドを明らかにした。豚肝タンパク質酵素分解物のペプチドを疎水性、親水性ペプチドに分画し、腹腔内に投与したところ、疎水性ペプチドが 0.03 mg/kg と低用量にて強制歩行後の自発運動を有意に増加させた。その中から、L β -Asp-Leu、L α -Asp-Phe および D α -Asp-Phe は他のペプチドよりも低用量（0.03 mg/kg）で抗疲労効果を示した。また、L α -Asp-Phe は AMPK のリン酸化も増加させた。そのためこれらの Asp イソペプチドが抗疲労効果を持つペプチドであることを明らかにした。

慢性疲労症候群の治療法は、まだまだ確立されておらず、有効な薬も見つかっていない。豚肝タンパク質酵素分解物には、肉体疲労、精神的疲労および病的疲労に効果があり、疲労に対して多面的に効果があることを明らかにした。豚肝タンパク質酵素分解物は、既存の疲労の対処方法とは異なり、肉体的疲労をはじめとする「広範囲にわたる」疲労を軽減する新しいソリューションとして期待される。