

カフェインによるうつ様症状改善効果についての検討

栗脇 淳一・亀岡 美仁・田村 由衣

美作大学・美作大学短期大学部紀要（通巻第63号抜刷）

報告・資料・研究ノート

カフェインによるうつ様症状改善効果についての検討
Effects of Caffeine on Depression-Like Behavior in Rats

○栗脇 淳一^{1†}・亀岡 美仁²・田村 由衣²

キーワード：うつ病 カフェイン 強制水泳

序 論

コーヒーは、世界の人々にとって親しみのある飲料であるが、近年コーヒーによるうつ様症状改善効果についての論文¹⁾が報告され、コーヒー摂取による健康への影響について関心が高まっている。

例えば、アメリカ国立衛生研究所の研究グループは、コーヒーを1日当たり4杯以上摂取している人は、コーヒーを一度も飲んだことのない人に比べ、うつ病になる可能性が約10%低くなることを報告している。^{2) 3)} また、韓国の全南大学校医学部の研究グループは、コーヒーをほとんど飲まない人を基準とした場合、1週間あたりに1~6杯摂取の人でうつ病発症の割合が約10%減少、1日当たり1杯摂取の人で約40%減少、1日当たり2杯摂取の人で約30%減少、1日当たり3杯以上摂取の人で約40%減少となることを報告している。⁴⁾

しかしながら、コーヒーにはカフェイン (caffeine) やジテルペン(diterpenes)、クロロゲン酸 (chlorogenic acids)、メラノイジン (melanoidins) など健康に影響を及ぼすような多くの物質が含まれている⁵⁾。本研究では、その多くの成分の中からアルカロイドの1種であるカフェインに注目し、カフェインの精神症状への影響について検討を行った。

方 法

1. 材料および方法
- 1.1 動物
- 実験には10週齢雄ラット (306.3±16.8 g, Wistar) 9匹を用いた。動物は個別のケージで飼育し、室温24±2℃、湿度50±10%、12時間の明・暗サイクル(明期; 8時-20時、暗期20時-8時)の条件下で飼育し、飼育期間中の飼料および水の摂取は任意とした。また、動物の飼育および動物実験は美作大学・美作大学短期大学部動物実験に関する指針に基づいて行った。
- 1.2 薬物投与
- 全ての動物は7日間の馴化期間を経た後、8日目から対象群には生理食塩水を、適量群にはカフェイン3.0 mg/kg、過剰群にはカフェイン80.0 mg/kgを生理食塩水に溶解し、1日1回の腹腔内投与を行った(図1)。生理食塩水およびカフェインの投与期間は8日

日数(日)														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
馴化期間							生理食塩水5ml/kg腹腔内投与							
							カフェイン3.0mg/kg腹腔内投与							
							カフェイン80.0mg/kg腹腔内投与							

図1. 実験スケジュール 馴化期間1週間の後、生理食塩水投与群 (n = 3)、カフェイン3.0mg/kg投与群 (n = 3) およびカフェイン80.0mg/kg投与群 (n = 3) にグループ分けを行った。薬物等の投与期間は、馴化期間後8日間とした。

*1美作大学短期大学部 栄養学科
*2美作大学 生活化学部 食物学科

間で、1回あたりの投与量は5.0 ml/kgとした。14日目(投与後7日目)には強制水泳試験の予備試験を行った。この予備試験は実験環境に慣れさせ、本試験時に無動時間の個体差を小さくするために行った。実験最終日の15日目(投与後8日目)には、本試験を行った。予備試験、本試験ともにカフェインの腹腔内投与した1時間後に強制水泳試験を行った。

1. 3 強制水泳試験^{6), 7), 8)}

実験は、直径 18.0 cm、水深 30.0 cm、水温 24.0 ± 2.0 °Cの水槽を用いて、連続した2日間で行った。1日目(予備試験)は薬物投与1時間後に15分間、2日目(本試験)は薬物投与1時間後に6分間の強制水泳試験を行った。予備試験および本試験中は、動物の行動をビデオ録画した。

実験終了後撮影した動画をもとに実験時間中の無動時間をストップウォッチにより計測し、各群の平均値を比較・検討した。

結 果

○強制水泳試験における無動時間の比較・検討(図2、3)

強制水泳試験を行った後、撮影した動画を用いて無動時間の計測を行い、各群間の無動時間について比較・検討を行った。しかし、各群間に有意な差はみられなかった。

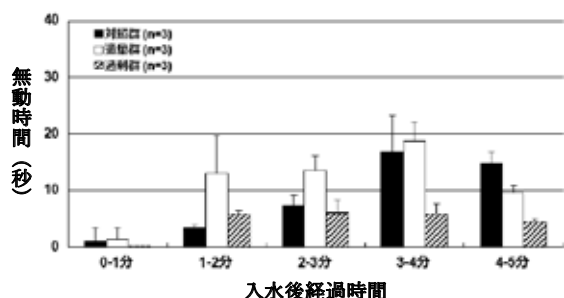


図2. 強制水泳試験における無動時間(毎分)の測定
 平均値±標準誤差。縦軸:無動時間(秒)、横軸:
 入水後の経過時間(分)(Duncan's test following ANOVA)

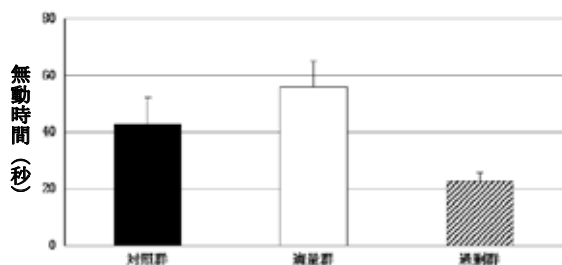


図3. 強制水泳試験における無動時間(5分間)の測定
 平均値±標準誤差。縦軸:無動時間(秒)(Duncan's test following ANOVA)

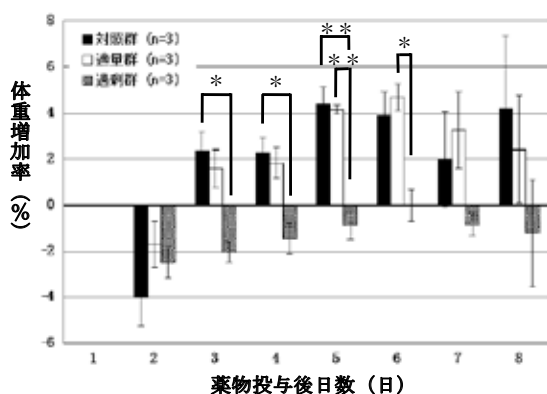


図4. カフェイン投与期間中の体重増加率
 平均値±標準誤差。縦軸:投与初日を基準としたときの体重増加率(%),横軸:投与日(日)、
 * ; p<0.05、* * ; p<0.001 (Duncan's test following ANOVA)

○薬物投与期間中の体重変化(図4)

薬物投与期間中の体重増加率について各群間の比較・検討を行ったところ、投与3日目、4日目、5日目に対照群に比べ過剰群で有意な体重増加率の減少が、また投与5日目、6日目に適量群に比べ過剰群で有意な体重増加率の減少が見られた。

考 察

本研究において、カフェイン投与による抗うつ効果は確認できなかった。しかしながら、強制水泳試験における無動時間(5分間)の測定(図3)において、過剰群において無動時間の減少傾向が見られた。2015年に公表された欧州食品安全機関(EFSA)のカフェ

インの安全性に関する科学的意見書⁹⁾によると、「カフェインの単回用量が200mg（体重70kgの成人で約3mg/kg体重に相当）以下では、安全性の懸念は生じない。」また、「習慣的カフェイン摂取量が400mg/日(体重70kgの成人で約6mg/kg体重に相当)以下であれば、妊婦を除く成人に安全性の懸念は生じない。」とある。今回過剰群で動物に投与した80.0mg/kgの投与量は、ヒトで安全上の懸念は無いとされる1日摂取量の10倍以上の量であるため、無動時間が短縮傾向を示した要因についてさらに詳しく検討する必要があると思われる。

一方、薬物投与期間中の体重増加率については、過剰群において有意な減少が見られた。これはカフェインの継続投与により、過剰群のカフェイン感受性が高まったことにより、このような結果が出たのではないかと考えられる。¹⁰⁾ また、高濃度のカフェイン摂取により代謝上昇させ体重減少を引き起こすという報告もあり¹³⁾、今回の結果から過剰群の代謝量が上昇し、他の群と比べて体重が減少傾向になった可能性も考えられる。さらに、慢性的なカフェインの摂取は、脳内におけるセロトニン量の減少¹¹⁾ や骨芽細胞におけるビタミンD受容体発現の減少¹²⁾、ストレスホルモンの増加など、疲労に対しネガティブな影響が多くみられるという報告もある¹⁴⁾。また、カフェイン投与期間中の動物の行動観察からも過剰群は他の群に比べて活動性の低下が見られた。これは慢性的なカフェインの過剰投与による影響であることが推測された。

まとめ

本研究からカフェインの精神症状への影響を確認することはできなかった。しかし、適量群と比べ過剰群では無動時間が短かったこと、過剰群の体重増加率が他の群に比べ低かったことを考慮すると、カフェインの投与量を見直す必要があると思われる。今後は、カフェインについて投与期間および投与量の再検討を行うことが必要である。また、コーヒーに含まれる他の成分についても、それらのもつ精神症状への影響について検討を行う予定である。

参考文献

- 1) Wang L, Shen X, Wu Y, Zhang D. Coffee and caffeine consumption and depression: A meta-analysis of observational studies. *Aust N Z J Psychiatry*. 50(3): 228-42, 2016
- 2) NIH study finds that coffee drinkers have lower risk of death. NIH news release, 2012
- 3) Guo X, Park Y, Freedman ND, Sinha R, Hollenbeck AR, Blair A, Chen H. Sweetened beverages, coffee, and tea and depression risk among older US adults. *PLoS One*. 9(4): e94715, 2014
- 4) Park RJ, Moon JD. Coffee and depression in Korea: the fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Clin Nutr*. 69(4): 501-4, 2015
- 5) Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, Buscemi S, Li Volti G, Galvano F, Grosso G. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int J Food Sci Nutr*. 65(8): 925-36, 2014
- 6) Matt Carter and Jennifer Shieh. *Guide to Research Techniques in Neuroscience*. Canada, Academic Press, 59-61, 2009
- 7) 蜂須貢, 甚目陽子, 内山一成, 榊原潤一郎, 山元俊憲. 抗うつ作用評価時の強制水泳試験における水温の無動時間および脳内BDNF量におよぼす影響, *昭和大学薬学雑誌*, 4(2): 169-177, 2013
- 8) Borsini F. Role of the serotonergic system in the forced swimming test. *Neuroscience and Biobehav. Rev.*, 19: 377-395, 1994
- 9) European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the safety of caffeine, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Parma, Italy, *EFSA Journal*, 13(5): 4102, 2015
- 10) Ammon, H.P. Biochemical mechanism of caffeine tolerance. *Archiv der Pharmazie*

(Weinheim), 324: 261- 267, 1991

- 11) Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res.*, 13(7): 1195-204, 2005
- 12) Górska AM, Gołembiowska K. The role of adenosine A1 and A2A receptors in the caffeine effect on MDMA-induced DA and 5-HT release in the mouse striatum. *Neurotox Res.*, Apr; 27(3): 229-45, 2015
- 13) Rapuri PB, Gallagher JC, Nawaz Z. Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)2D3 stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 103(3-5): 368-71, 2007
- 14) Spaeth AM, Goel N, Dinges DF. Cumulative neurobehavioral and physiological effects of chronic caffeine intake: individual differences and implications for the use of caffeinated energy products. *Nutr Rev.*, 72 Suppl. 1: 34-47, 2014