

トリプトファンとビタミンB₆の投与割合が抑うつ改善効果に及ぼす影響

栗脇 淳一・藤村 典加・船曳 羽南

美作大学・美作大学短期大学部紀要（通巻第68号抜刷）

トリプトファンとビタミンB₆の投与割合が抑うつ改善効果に及ぼす影響

Effects of Tryptophan and Vitamin B₆ Dosing Ratio on Depression Improvement

○栗脇 淳一^{†1}・藤村 典加²・船曳 羽南²

キーワード：抑うつ トリプトファン ビタミンB₆ 強制水泳

序 論

2019年頃から新型コロナウイルス感染症に関する情報が連日メディアで取り上げられるようになった。2021年5月12日に公開された経済協力開発機構(OECD)のメンタルヘルス(心の健康)に関する国際調査において、新型コロナウイルス感染症の感染拡大の影響により、日本国内でうつ病・抑うつ状態の人の割合が2倍以上に増加したことが報告された¹⁾。調査によると、日本国内におけるうつ病や抑うつ状態の人の割合は、新型コロナウイルス感染症拡大前には7.9%(2013年調査)であったが、2020年の調査においては17.3%と新型コロナウイルス感染症拡大前に比べおよそ2.2倍であった。特に若い世代や失業者、経済的に不安定な人の間で深刻化しているという結果であった。

うつ病患者では脳内のセロトニン含量が減少しているという報告がある²⁾。脳内のセロトニン濃度を上昇させるには、セロトニン前駆物質であるトリプトファンの血中濃度を上昇させることが重要である³⁾。トリプトファンは、まずトリプトファンヒドロキシラーゼ(水酸化酵素)によって5-HTP(5-hydroxytryptophan)と呼ばれる中間産物に変換される。トリプトファンヒドロキシラーゼは、脳の松果体や中枢神経で発現する。第2段階目で、5-HTPは同脱炭酸酵素(5-

HTP decarboxylase)によって5-HTに合成される⁴⁾、⁵⁾。ピリドキサルリン酸(ビタミンB₆)は5-HTP decarboxylaseの補酵素として働くため、ビタミンB₆はセロトニン合成に欠かせない。

そこで本研究では、トリプトファン(セロトニン前駆物質)と必須アミノ酸であるトリプトファンからセロトニンを合成する際に必要となるビタミンB₆の投与割合が抑うつ症状改善にどのような影響を及ぼすかについて検討を行った。

材料および方法

1. 動物

実験には10週齢雄ラット(334.2±29.9g, Wistar)9匹を用いた。搬入後、動物は飼育用ケージに移され、室温24±2℃、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。

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。

2. 薬物投与

試薬は、L-トリプトファン(L-Trp; 富士フィルム)とビタミンB₆(富士フィルム)を使用した。

動物は、搬入後1週間(馴化期間)1日1回体重を測定し、その体重をもとに1グループ3匹ずつ3つのグループに分けた。薬物投与を行う2つのグループに

¹美作大学短期大学部 栄養学科

²美作大学 生活科学部 食物科学

は、次の割合で薬物を投与した。グループ① (L-Trp0群) L-Trp 0mg/kg、ビタミンB₆ 10mg/kg。グループ② (L-Trp75群) L-Trp 75mg/kg、ビタミンB₆ 10mg/kg。すべての薬物は、生理食塩水にて希釈を行い 2 mL/kg の容量で投与した。また、対照群には薬物投与群と投与量が同じになるように生理食塩水を投与した。薬物等の投与は、挿管カニューレ (先玉径 2.8mm、チューブサイズ 1.79×100mm長) を用いた胃内投与とした。なお、投与回数は強制水泳テスト試行前の 1 回とした。投与時間はトリプトファン投与 1 時間後に血中のトリプトファン濃度が最大になったという先行研究の報告⁶⁾から、薬物投与 1 時間後に行動試験を開始した。

3. 強制水泳試験^{7)、8)、9)}

実験は、直径 18.0cm、水深 45.0cm、水温 24.0±2.0℃ の水槽を用いて、連続した 2 日間で行った。1 日目 (プレテスト試行) は 15 分間、2 日目 (テスト試行) は薬物投与 1 時間後に 6 分間の強制水泳試験を行った (図 1)。プレテスト試行およびテスト試行中は、動物の行動をビデオ録画した。

4. 統計解析

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た。

データは平均±標準誤差で示し、統計解析には t 検定 (t-test) を用いて各群の平均値を比較・検討した。

搬入後日数	day1	day2	day3	day4	day5	day6	day7	day8	day9	day10
行動試験	馴化期間							グループ分け	プレテスト試行	テスト試行

図 1 動物搬入から行動試験までのタイムテーブル
各油脂群から 1 匹ずつ 1~3 グループに分け行動実験を行った。行動実験は、プレテスト試行は 15 分/匹、テスト試行は 6 分/匹とした。

結 果

1. 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

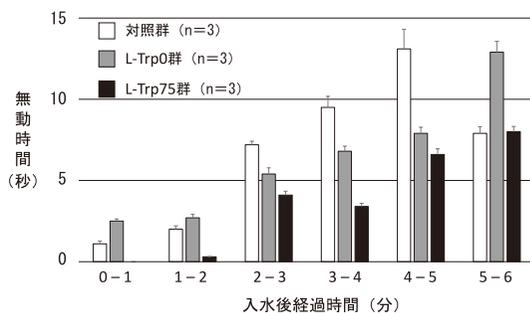


図 2 強制水泳試験における無動時間 (毎分) の測定平均値±標準誤差。縦軸：無動時間 (秒)、横軸：入水後の経過時間 (分) (t-test)

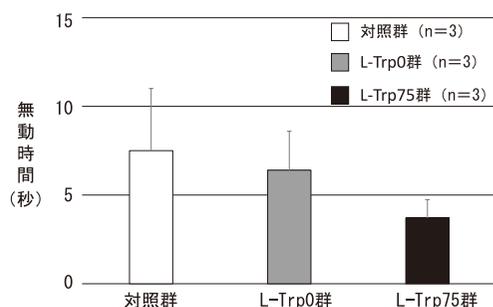


図 3 強制水泳試験における無動時間 (5 分間) の測定平均値±標準誤差。縦軸：無動時間 (秒)。(t-test)

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、対照群と薬物投与群との間に有意な差はみられなかった。

考 察

大豆などに多く含まれるトリプトファンはアミノ酸の一種であり、ヒトにおける必須アミノ酸の 1 つである。側鎖にインドール環を持ち、芳香族アミノ酸に分類される。肝臓・腎臓で分解され、エネルギー源として利用される一方、脳に運ばれてセロトニンが作られる。神経伝達物質であるセロトニンは鎮痛・催眠・精神安定などの効果があることが知られている¹⁰⁾。また、過剰摂取で出現する副作用としては、無気力、吐き気、頭痛が報告されている¹¹⁾。

ビタミンB₆は、水溶性ビタミンの一種で、動物体内の脂肪及びアミノ酸の代謝に重要な働きを持つ¹²⁾。ピ

リドキシンやピリドキサミン、ピリドキサールリン酸とも呼ばれている。このうち、ピリドキサールリン酸 (PLP) は補酵素型として知られている。アミノ酸の分解は、アミノ基とカルボキシ基が個別に脱離する。アミノ酸のアミノ基の反応には、アミノ基転移反応と酸化脱アミノ基反応がある。アミノ基転移反応は、アミノ基がケト基に転移する反応であり、この反応にビタミンB₆由来のピリドキサールリン酸 (PALP) がアミノ基の担体として使われる¹³⁾。本研究において、トリプトファンとビタミンB₆の投与割合の違い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 (6分間) の測定 (図3) において、対照群およびL-Trip 0群に比べL-Trip75において無動時間の減少傾向が見られた。強制水泳において、動物を十分な深さのある水槽に入れると、入水直後は逃避行動 (水泳、よじ登りなど) を盛んに行い、その後次第に動きが少なくなり受動的ストレス対処行動である無動の状態が多くなる。しかし、既存の抗うつ療法をあらかじめ行うと無動時間が短縮することが知られている¹⁴⁾。本研究においては、抗うつ効果を持つトリプトファンの投与濃度が高いL-Trip75において無動時間の減少傾向が見られたと考えられる。また、L-Trp150 (L-Trp150mg/kg、ビタミンB₆10mg/kg) 群についても行動試験を行ったが、生理食塩水での希釈の際に十分に試薬が溶解せず懸濁状態での投与となった (データ非掲載)。トリプトファンとビタミンB₆の投与割合の違いによる抗うつ効果を検討するために今回用いたトリプトファンの投与濃度よりも濃度の高いグループについても検討する必要があり、そのために薬物の投与方法の再検討が必要である。

まとめ

本研究からトリプトファンとビタミンB₆の投与割合の違いによる抗うつ効果は確認できなかった。しかし、対照群に比べL-Trip75群では無動時間が短い傾向であったことから、トリプトファンとビタミンB₆の同時摂取で抑うつ症状改善の傾向がみられた。トリプトファンの投与濃度およびビタミンB₆の投与濃度そ

れぞれについて検討し、また薬物の投与方法、投与期間についても再検討を行う予定である。

参考文献

- 1) OECD. “Tackling the mental health impact of the COVID-19 crisis: An integrated, whole-of-society response”. (最終閲覧日: 2022年10月23日) <https://www.theconsumergoodsforum.com/wp-content/uploads/2021/06/OECD-Tackling-Coronavirus.pdf>
- 2) Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, Serotonin and Tryptophan. Review. *Curr Pharm Des.* 22(8):949-54. 2016.
- 3) 横越英彦『アミノ酸栄養と脳機能に関する研究』日本農芸化学会誌 63巻 6号 p. 1151-1152. 1989.
- 4) 小西正良, 吉田愛実『セロトニン分泌に影響を及ぼす生活習慣と環境』Journal of Osaka Kawasaki Rehabilitation University. Vol.5. pp.11-20. 2011.
- 5) 須田和裕『はじめて学ぶ健康・スポーツ科学シリーズ2 生化学』(株)化学同人 p.25. 2015.
- 6) 扶桑薬品工業株式会社『医薬品インタビューフォーム』(最終閲覧日: 2022年10月23日).
- 7) Matt Carter and Jennifer Shieh. Guide to Research Techniques in Neuroscience. Canada, Academic Press, 59-61, 2009.
- 8) 蜂須貢, 甚目陽子, 内山一成, 榎原潤一郎, 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.
- 9) Borsini F. Role of the serotonergic system in the forced swimming test. *Neuroscience and Biobehav.Rev.*, 19: 377-395, 1994.
- 10) 富士フィルム 和光純薬株式会社『L-トリプトファン』73-22-3・L-トリプトファン・L-Tryptophan・206-03381・202-03383・204-03382・208-03385【詳細情報】 | 【分析】【常用試薬・ラボウェア】【合成・材料】 | 試薬-富士フィルム和光純薬 (fujifilm.com) (最終閲覧日: 2022年10月23日).

- 11) 内閣府 食品安全委員会 食品安全総合情報システム『フランス食品衛生安全庁 (AFSSA)、サプリメントにトリプトファンを1,000mgまで使用することについて意見書を提出』(最終閲覧日: 2022年10月25日) [食品安全関係情報詳細 \(fsc.go.jp\)](https://www.fsc.go.jp/).
- 12) 富士フイルム 和光純薬株式会社. 『ピリドキシン塩酸塩』(最終閲覧日: 2022年10月23日) [58-56-0・ピリドキシン塩酸塩・Pyridoxine Hydrochloride・165-05401・163-05402・161-05403【詳細情報】 | 【分析】【ライフサイエンス】 | 試薬-富士フイルム和光純薬 \(fujifilm.com\)](https://www.fujifilm.com/).
- 13) 岡純, 田中進『人体の構造と機能および疾病の成り立ちⅡ 生化学』中山書店 p.92. 2016
- 14) 大橋綾子, 柳田諭, 林美穂, 本村啓介. 特集2 精神疾患モデル動物の妥当性 強制水泳の神経科学 Japanese Journal of Biological Psychiatry Vol.22, No.2, 2011.