

脳・腸・皮膚の相互作用を利用した 精神的ストレスを緩和する機能性食品素材の開発

高山 喜晴

脳と腸および皮膚は機能的に相互作用しており、腸や皮膚の健康状態を改善することは、不安や抑うつなどの精神症状の緩和につながると期待される。本稿では、戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）「次世代農林水産創造技術」で見いだされた微生物の代謝産物である芳香族ピルビン酸および芳香族乳酸の腸と皮膚における炎症抑制機能について紹介する。

脳-腸-皮膚の機能的相互作用

脳-腸相関 脳と腸の機能はお互いに密接な関連があり、両者の双方向的な相互作用は「脳-腸相関」と呼ばれる（図1）。脳に加えられた精神的なストレスは、視床下部-下垂体-副腎軸（HPA軸）や交感神経系を介して腸に伝達され、腸管運動や腸管バリア機能などに影響を与える¹⁾。何らかの理由で脳の腸管調節機能が異常をきたし、腸に器質的な異常がないにもかかわらず、腹痛や便通の異常（下痢・便秘）がもたらされる疾患が、過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome：IBS）であり、腸機能が中枢神経系の制御を受けていることを示している。さらにIBSの患者では、不安や抑うつのような精神症状が健常者よりも高い頻度で認められる¹⁾。このことは、腹痛や便通の異常など腸が受けた不快な感覚刺激が脳に伝えられ、不安・抑うつなどの精神症状を悪化させることを示唆している。近年になり、精神的ストレスの負荷が腸管のバリア機能を低下させ高分子の腸管の透過を増大させること、腸内細菌の産生する神経伝達物質や細菌の代謝産物が、宿主の腸管神経系や内分泌系を刺激し、宿主の精神状態にまで影響を及ぼすことが明らかになりつつある¹⁾。これらの知見により、「脳-腸相関」を制御する因子として腸内細菌が着目され、「脳-腸相関」の概念が、「脳-腸-腸内細菌相関」へと拡張されつつある¹⁾。言うまでもなく、食品は腸内細菌叢に影響を与える最大の因子であり、腸内細菌叢を改変し、腸内環境を改善する食品成分には、精神的ストレス負荷による不安や抑うつなどの精神症状を緩和する効果を有すると期待できる。

脳-腸-皮膚相関 脳と皮膚の健康状態はお互いに

密接な関係があり（図1）、精神的ストレスがアトピー性皮膚炎などの皮膚疾患を悪化させることは、疫学的に明らかにされている²⁾。さらに、特定の皮膚疾患（にきび、アトピー性皮膚炎）の患者では、健常者と比較して、不安や抑うつなどの精神症状を示す割合が高いことが知られている²⁾。このような精神的ストレスと皮膚疾患の相関のメカニズムは解明されていないが、真皮の線維芽細胞と、表皮を構成する角化細胞（ケラチノサイト）は、HPA軸を構成するCRH（副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、corticotropin-releasing hormone）やACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の受容体を発現していることから、精神的ストレスの負荷によるHPA軸の活性化や、血中コルチゾール濃度の上昇に、線維芽細胞や角化細胞の生理機能は影響を受けると考えられる。

表皮の持つ重要な機能がバリア機能であり、アレルゲンの生体への侵入や、物理的あるいは化学的な侵襲から生体を防御する機能を担っている。すなわち、表皮、特に角質層のバリア機能が低下すると、微生物やアレルゲンなど外来の異物が侵入し、炎症性皮膚疾患が引き起こされる。また、皮膚の受けた刺激は中枢神経系に伝えられることで、さらにストレス反応を増幅させる悪循環を

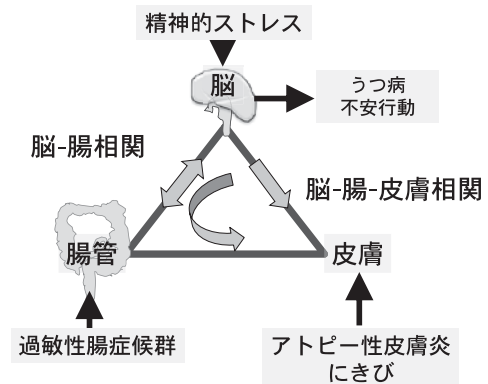


図1. 脳-腸-皮膚の機能的な相互作用。脳の受けた精神的ストレスは腸を介して、あるいは直接的に皮膚に伝達される。異物やアレルゲンにより引き起こされる腸管や皮膚の刺激は脳に伝達されて、不安や抑うつなどの精神症状を悪化させる。腸や皮膚の健康状態を改善することで、精神症状の緩和が期待できる。

もたらす。表皮のバリア機能を保持し、皮膚の炎症を予防・軽減することで、精神的ストレス負荷による諸症状が緩和されると期待される。

芳香族アミノ酸代謝物

芳香族ピルビン酸と芳香族乳酸 芳香族アミノ酸(フェニルアラニン・チロシン・トリプトファン)の脱アミノ酸反応により、芳香族ピルビン酸(フェニルピルビン酸, ヒドロキシフェニルピルビン酸, インドールピルビン酸)が産生される(図2)。生成された芳香族ピルビン酸は芳香族乳酸(フェニル乳酸, ヒドロキシフェニル乳酸, インドール乳酸), 芳香族酢酸, 芳香族アルコールなどに代謝される(図2)。

乳酸菌などの発酵微生物は、芳香族アミノ酸から芳香族ピルビン酸・芳香族乳酸への変換酵素を発現している。乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* が生産する芳香族乳酸およびその中間代謝物の芳香族ピルビン酸に抗酸化作用があることが見いだされた³⁾。これらの食品中の含有量を測定したところ、主に酵母を用いるアルコール飲料では芳香族ピルビン酸が、乳酸菌を用いる発酵食品では芳香族乳酸が多く含まれる結果となった(論文投稿中)。

神経細胞死抑制効果 解糖系の最終産物であるピルビン酸は抗酸化物質としても知られている⁴⁾。神経細胞や骨芽細胞などの酸化ストレスを軽減し、細胞死を抑制する作用を持つ。そこで神経細胞に対する芳香族ピルビン酸の保護作用を検討した。ヒト神経芽腫に由来する神経細胞であるSH-SY5Yはドパミン代謝能を持ち、ドパミン作動性ニューロンのモデルとして広く用いられてい

る。6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)は、ドパミン作動性ニューロンに対する選択的な神経毒である。SH-SY5Yを6-OHDAで処理すると同時に、ヒドロキシフェニルピルビン酸を培養液に添加すると、SH-SY5Yのアポトーシスが抑制され、ピルビン酸と同様に芳香族ピルビン酸の神経保護作用が明らかになった。

皮膚機能改善効果 皮膚組織の炎症モデルとして、ヒト由来株化角化細胞(HaCaT)への紫外線B波(UVB)照射の系を用いた。皮膚に照射されたUVBは、活性酸素を発生させるとともに、炎症性サイトカインやプロスタグランジンのような炎症メディエーターの産生を誘導する⁵⁾。炎症はあくまでも生体防御反応の一環であるが、過剰な炎症反応は細胞にダメージを与え、組織を損傷する。

UVBが照射されたHaCaTの培養液にヒドロキシフェニルピルビン酸またはインドールピルビン酸を添加すると、HaCaTの細胞死が抑制された⁶⁾。インドールピルビン酸とヒドロキシフェニルピルビン酸は、ピルビン酸よりも低い濃度で抑制効果を示し、インドールピルビン酸の効果は、ヒドロキシフェニルピルビン酸のそれよりも顕著であった⁶⁾。また、炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-1 β , IL-6や、プロスタグランジンE₂産生の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2(Cox-2)のUVB照射による遺伝子発現誘導も、インドールピルビン酸やヒドロキシフェニルピルビン酸により抑制された⁶⁾。

UVB照射による皮膚障害を軽減する方法の一つが、サンスクリーン剤による紫外線の吸収である。インドールピルビン酸とヒドロキシフェニルピルビン酸は、その構造にベンゼン環を含むことから、これらの細胞死抑制は紫外線の吸収作用による可能性がある。しかしながら、UVB照射後のHaCaT培養液への芳香族ピルビン酸添加

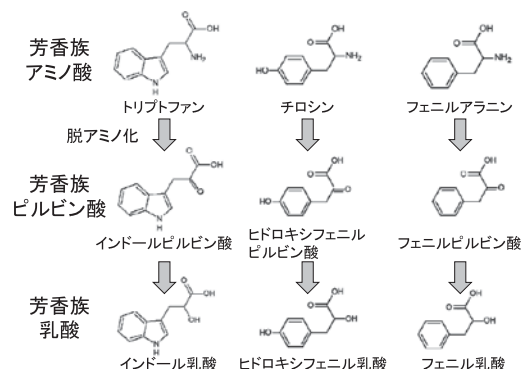


図2. 芳香族アミノ酸から芳香族ピルビン酸・芳香族乳酸の産生。芳香族アミノ酸(トリプトファン, チロシン, フェニルアラニン)の脱アミノ反応によって芳香族ピルビン酸(インドールピルビン酸, ヒドロキシフェニルピルビン酸, フェニルピルビン酸)が産生される。さらに脱水素酵素の逆反応で芳香族乳酸(インドール乳酸, ヒドロキシフェニル乳酸, フェニル乳酸)が生じる。

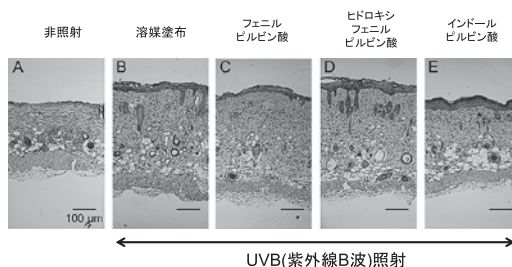


図3. 紫外線B波(UVB)照射による真皮の肥厚に対するインドールピルビン酸塗布の抑制効果。ヘアレスマウスの背中の皮膚切片をヘマトキシリン・エオジンで染色した染色像を示す。UVB照射による真皮の肥厚(B)は、皮膚へのインドールピルビン酸溶液塗布(E)により軽減された(参考文献6より改変して引用)。

で細胞死抑制効果が認められることから、芳香族ピルビン酸の細胞死効果は、単純な紫外線の遮断ではなく、炎症を抑制する機能などによると考えられるが、その詳細なメカニズムは不明であり、今後の解明が待たれる。

芳香族乳酸について、UVB照射されたHaCaTを3-インドール乳酸または4-ヒドロキシフェニル乳酸で処理することにより、芳香族ピルビン酸と同様に、IL-6の産生と細胞死が抑制された⁷⁾。この結果から、芳香族乳酸もUVB照射による角化細胞の炎症反応を軽減する効果を持つことが示唆された。

さらに動物実験レベルでも、ヘアレスマウス(HR-1)の背中への皮膚にインドールピルビン酸溶液を塗布することにより、UVB照射に伴う発赤(皮膚炎症)と表皮の壊死、真皮の肥厚が抑制された(図3)⁶⁾。また、炎症性サイトカインの遺伝子発現誘導が、HaCaTの場合と同様に抑制された⁶⁾。さらに、UVB照射による皮膚バリア機能の損傷を、経皮水分蒸散量の測定により定量化したところ、インドールピルビン酸の塗布は、UVB照射による水分蒸散量の増加を抑制した。このことから、UVB照射による皮膚バリア構造の破壊をインドールピルビン酸が抑制する機能を持つことが明らかとなった⁶⁾。

大腸炎抑制効果 C57BL/6Jマウスにデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を投与することで、実験的に潰瘍性大腸炎を誘導することができる。このマウスにインドールピルビン酸を経口投与することで、大腸炎の指標である腸管壁の肥厚が抑制された。また、切片の組織像を観察した結果、腸管炎症の指標である好中球の組織浸潤や、ゴブレット細胞の消失が認められた。さらに、SCIDマウス(T細胞・B細胞欠損による免疫不全マウス)にナイーブT細胞を移入する大腸炎モデルにおいても、インドールピルビン酸の経口投与は、腸管炎症の指標である腸管壁の肥大化を抑制し、下痢の症状を緩和することが明らかとなった(図4)⁸⁾。また、大腸炎の誘導に伴う体重の減少も、インドールピルビン酸の経口投与により、コントロールと同程度まで回復した⁸⁾。さらに、大腸炎症にかかわるTh1細胞系のサイトカインであるIFN- γ とTNF- α および炎症性サイトカインであるIL-12p40やIL-1 β の遺伝子発現は、インドールピルビン酸の投与により有意に抑制された⁸⁾。逆に抗炎症性サイトカインであるIL-10の遺伝子発現は有意に増強された⁷⁾。また、TGF- β とIL-27の共刺激によるTr1細胞分化誘導条件においてナイーブT細胞をインドールピルビン酸で刺激することで、誘導後の生細胞数およびIL-10産生細胞の割合が増加するとともに、培養上清中に産生されるIL-10が増加することが明らかになり、インドール

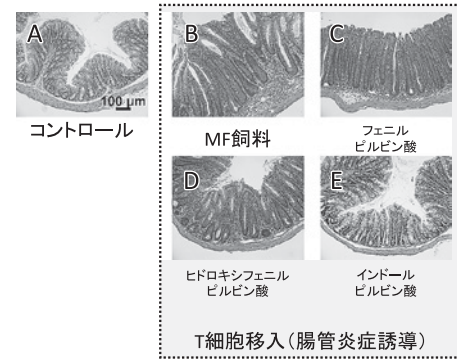


図4. SCIDマウスへのT細胞移入により誘導される大腸炎に対するインドールピルビン酸投与の抑制効果. T細胞移入により大腸炎を誘導したマウス(B-E)に芳香族ピルビン酸を経口投与した. 大腸炎の指標として大腸壁の肥厚を観察するため、切片をヘマトキシリン・エオジン染色に供した. T細胞移入による大腸壁の肥厚(B)は、インドールピルビン酸の経口投与(E)により軽減された(参考文献8より改変して引用).

ルピルビン酸のTr1分化誘導作用が明らかになった⁸⁾。これらの結果から、インドールピルビン酸の大腸炎抑制効果は部分的には、T細胞の分化誘導制御によるものと考えられる。

今後の検討課題

本稿では、芳香族ピルビン酸の神経細胞保護効果や炎症抑制効果について概説したが、その「脳-腸相関」「脳-腸-皮膚相関」における役割や、精神的ストレス軽減作用については、今後、動物試験などでさらに解明する必要がある。

謝 辞

本稿で紹介した研究の一部は、内閣府 戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)「次世代農林水産創造技術」の一環として行われたものです。共同研究者である鈴木チセ博士(農研機構)、青木玲二氏(農研機構)、鈴木義人教授(茨城大)、木村優花氏(茨城大)、青木綾子博士(農研機構・現日本女子大)に感謝いたします。

文 献

- 1) Mohajeri, M. H. *et al.*: *Nutr. Rev.*, **76**, 481 (2018).
- 2) Bowe, W. P. and Logan, A. C.: *Gut Pathog.*, **3**, 1 (2011).
- 3) Suzuki, Y. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 1299 (2013).
- 4) Das, U. N.: *Nutrition*, **22**, 965 (2006).
- 5) 小林静子: 薬学雑誌, **126**, 677 (2006).
- 6) Aoki, R. *et al.*: *PLoS One*, **9**, e96804 (2015).
- 7) Aoki-Yoshida, A. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 1766 (2013).
- 8) Aoki, R. *et al.*: *J. Immunol.*, **201**, 3683 (2018).