

令和5年9月14日

各報道機関文教担当記者 殿

未熟トマト成分の抗うつ効果を発見！

金沢大学医薬保健研究域薬学系の出山諭司准教授，金田勝幸教授，医薬保健学域薬学類6年の杉江莉奈子，大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程1年の田畑仁紀らの研究グループは，トマトの茎葉や未熟果実に豊富に含有されるトマチジン（※1）および α -トマチン（トマチン）（※2）にうつ病予防および治療効果があることを発見しました。

うつ病の患者数は世界で約2.8億人と推計されており，深刻な社会的・経済的損失をもたらします。しかし，現在治療に用いられている抗うつ薬は，効果発現までに長期服用が必要で，3分の1以上の患者が治療抵抗性を示すことが問題となっています。一方，2000年代の臨床研究により，全身麻酔薬のケタミン（※3）が，治療抵抗性うつ病患者に即効性の抗うつ効果を示すことが明らかになりました。その後の基礎研究により，ケタミンの抗うつ効果に内側前頭前野（mPFC）（※4）という脳部位でのmTORC1（※5）シグナルの活性化が重要であることが見出されています。しかし，ケタミンには重大な副作用（依存性，幻覚，妄想など）があり，本邦では麻薬に指定されています。そのため，ケタミンより安全な新規うつ病予防・治療法の確立が求められています。

本研究グループは，mTORC1活性化作用を有する食品由来成分の中から抗うつ効果を示す化合物を探索し，その過程でトマトの未熟果実や茎葉に豊富に含有されるトマチジンがmTORC1シグナル活性化作用を有する点に着目しました。そして今回，うつ病モデルマウスを用いて，トマチジンとその前駆体であるトマチン（図1）の抗うつ効果について調べ，トマチジンとトマチンが，mPFCにおけるmTORC1活性化を介して，うつ病予防・治療効果を示すことを発見しました（図2）。

これらの知見は将来，うつ病の予防や補助療法に使用できる機能性食品の開発につながることを期待されます。 また，トマトの生産過程で廃棄される摘果果実や茎葉の有効活用につながるため，SDGsの推進にも貢献できる可能性があります。

本研究成果は，2023年9月14日2時（英国時間）に国際学術雑誌『*Nutritional Neuroscience*』のオンライン版に掲載される予定です。

【研究の背景】

うつ病は、非常に身近な精神疾患（患者数は世界で約 2.8 億人：世界保健機関（WHO）ウェブサイト、2023 年 3 月 31 日更新版）であり、自殺やひきこもりの要因となり甚大な社会的・経済的損失をもたらしています。本邦で現在治療に用いられているモノアミン仮説（※6）に基づく抗うつ薬は、効果発現までに長期服用が必要で、3 分の 1 以上の患者が治療抵抗性を示すことが問題となっています。一方、2000 年代の臨床研究により、全身麻酔薬のケタミンが、治療抵抗性うつ病患者に即効性の抗うつ効果を示すことが明らかになりました。その後の基礎研究で、ケタミンの抗うつ効果に mPFC での mTORC1 シグナル活性化が重要であることが見出されています。しかし、ケタミンには重大な副作用（依存性、幻覚、妄想など）があり、本邦では麻薬に指定されています。そのため、ケタミン自体の抗うつ薬としての臨床応用には制約があり、ケタミンより安全性の高い新規うつ病予防・治療法の確立が求められています。

【研究成果の概要】

本研究グループは、mTORC1 活性化作用を有する食品由来成分の中から抗うつ効果を示す化合物を探索し、その過程でトマトの未熟果実や茎葉に豊富に含有されるトマチジンが mTORC1 シグナル活性化作用を有する点に着目しました。そして今回、リポポリサッカライド（LPS）誘発うつ病モデルマウス（※7）を用いて、トマチジンとその前駆体トマチン（図 1）の抗うつ効果に関する検討を行いました。その結果、トマチジンとトマチンが、うつ病予防および治療効果を示すことを見出しました。トマチジンとトマチンのうつ病予防効果は、mTORC1 を阻害する薬物（ラパマイシン）を mPFC 内に局所投与することで消失しました（図 2）。同様に、トマチジンとトマチンのうつ病治療効果も mPFC 内ラパマイシン投与によって抑制されました。これらの結果から、トマチジンとトマチンは、mPFC における mTORC1 活性化を介して、うつ病予防および治療効果を示すことが明らかになりました。

うつ病は女性に多い疾患（※8）で、特に閉経移行期はうつ病の発症頻度が高いため、本研究グループはさらに、閉経移行期うつ病モデルとして卵巣を摘出したマウスを用いた解析を行いました。その結果、トマチジンとトマチンが、卵巣摘出マウスのうつ病様行動を改善することを見出しました。

【今後の展開】

本研究成果と、トマチジンの方がトマチンと比べ安全性が高い点（※2 参照）を考慮すると、トマチジンを主成分とする機能性食品が、うつ病の予防や補助療法に応用できる可能性が期待されます。また、トマトの生産過程で廃棄される摘果果実や茎葉からトマチジンを抽出することで農業廃棄物の有効活用につながるため、SDGs の推進にも貢献できる可能性があります。

本研究成果に関して、金沢大学は国内特許を出願済（特願 2020-218866）です。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金の支援を受けて実施されました。

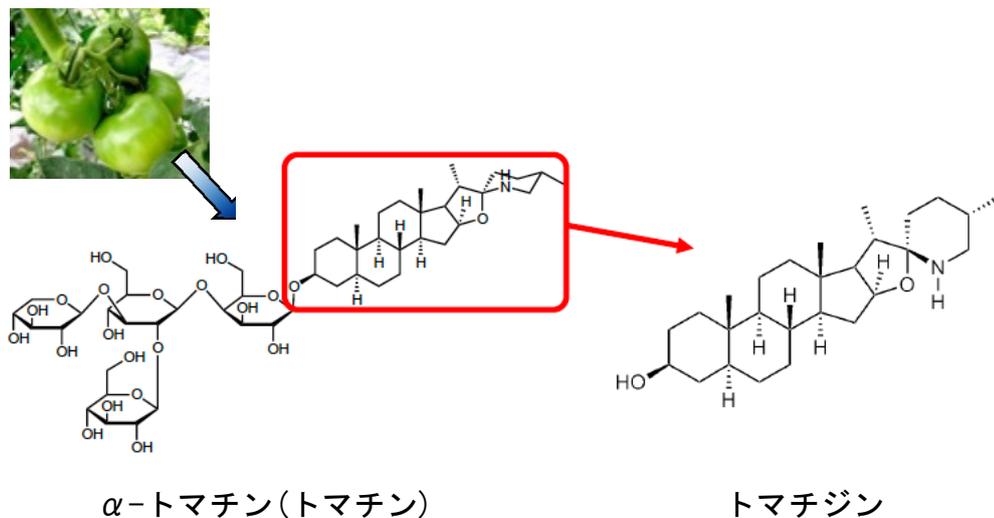


図1 α -トマチン（トマチン）はトマトの未熟果実や茎葉に豊富に含まれる。トマチンには毒性があるが、4つの糖構造が外れたトマチジンの毒性は低い。

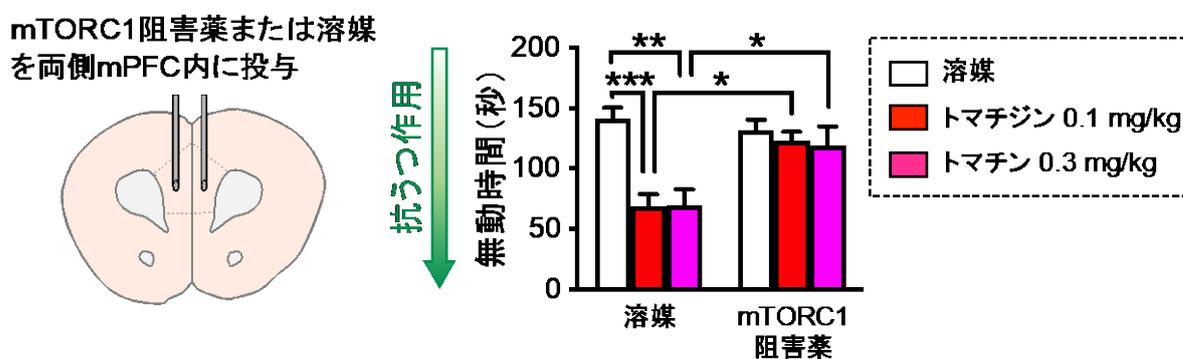


図2 トマチジンおよびトマチンのうつ病予防効果に対する mPFC 内 mTORC1 活性化の役割をうつ病モデルマウスを用いた行動実験で調べた。無動時間（グラフ縦軸の値）が短いほど抗うつ効果が強い。mTORC1 阻害薬ラパマイシンをマウスの両側 mPFC 内に局所投与すると、トマチジンおよびトマチンのうつ病予防効果は消失した。これらの結果から、トマチジンおよびトマチンのうつ病予防効果における mPFC 内 mTORC1 活性化の重要性が示唆された。

【掲載論文】

雑誌名 : *Nutritional Neuroscience*

論文名 : Antidepressant-like effects of tomatidine and tomatine, steroidal alkaloids from unripe tomatoes, via activation of mTORC1 in the medial prefrontal cortex in lipopolysaccharide-induced depression model mice

(リポポリサッカライド誘発うつ病モデルマウスの内側前頭前野内 mTORC1 活性化を介した未熟トマト含有ステロイドアルカロイド・トマチジンおよびトマチンの抗うつ様効果)

著者名 : Satoshi Deyama, Rinako Sugie, Masaki Tabata, Katsuyuki Kaneda

(出山諭司, 杉江莉奈子, 田畑仁紀, 金田勝幸)

掲載日時 : 2023 年 9 月 14 日 2 時 (英国時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1080/1028415X.2023.2254542

【用語解説】

※1 トマチジン

トマトの茎葉や未熟果実に豊富に含有されるステロイドアルカロイド。果実では熟度が進むにつれて含量が低下する。

※2 α -トマチン (トマチン)

トマトの茎葉や未熟果実に豊富に含有されるステロイドアルカロイド配糖体であり、トマチジンに 4 つの糖が結合した構造。弱い毒性がある。糖鎖部分が外れたトマチジンは毒性が低く安全性が高い。熟した果実中の含量は、未熟果実中の含量の 100 分の 1~1000 分の 1 と言われている。

※3 ケタミン

全身麻酔薬。本邦では 2007 年に麻薬指定された。既存の抗うつ薬が効かない治療抵抗性うつ病患者に低用量のケタミンを点滴で静脈内に投与すると、数時間以内に抗うつ効果が現れ、この抗うつ効果は 1 週間程度持続する。

※4 内側前頭前野 (mPFC : medial prefrontal cortex)

大脳前頭葉の内側部分に位置する脳領域。うつ病の病態やケタミンの即効性抗うつ効

果の発現に重要な脳部位の1つである。

※5 mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1)

細胞の増殖や生存, シナプス可塑性など多様な機能に関わるリン酸化酵素複合体。

※6 モノアミン仮説

うつ病患者の脳内では, 神経細胞から放出されるモノアミン (セロトニンやノルアドレナリン) 量が減少している, という 1960 年代に提唱された仮説。この仮説に基づいた抗うつ薬は, 神経終末から一度放出されたモノアミンの神経終末への再取込みを阻害し, 神経細胞間のモノアミン量を増加させることで抗うつ効果を示すと考えられている。しかし, これらの抗うつ薬により, 神経細胞間のモノアミン量は直ちに増加するが, 抗うつ効果発現までに数週間以上を要するなどの矛盾点があるため, モノアミン仮説でうつ病の病態のすべてを説明することはできない。

※7 リポポリサッカライド (LPS) 誘発うつ病モデルマウス

うつ病の病態に脳内炎症が関与するという仮説に基づいたうつ病モデルマウス。炎症によるうつ病の発症を模倣するために, 炎症誘発物質である細菌内毒素 LPS をマウスに注射して作製する。LPS 注射の1日後にうつ病様症状を示す。

※8 うつ病は女性に多い疾患

女性のうつ病発症率は, 男性の約2倍 (WHO ウェブサイト, 2023年3月31日更新版)。特に閉経移行期は, うつ病発症率が高く閉経前の2~4倍との報告がある。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 准教授

出山 諭司 (でやま さとし)

TEL : 076-264-6242

E-mail : deyama@p.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

近藤 静香 (こんどう しずか)

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp