

# 未熟トマト成分で 気分の落ち込みを予防・緩和する

金沢大学 医薬保健研究域薬学系  
准教授 出山 諭司

2021年8月19日

# 従来技術とその問題点

## うつ病

主症状：抑うつ気分、興味・喜びの喪失

患者数：全世界で推計 2億6400万人以上 (WHO 2020)

日本国内 127.6万人 (双極性障害を含む、厚労省「患者調査」2017)

昨年来のコロナ禍 (未曾有のストレス) による患者数急増の懸念

## 既存の抗うつ薬

「モノアミン仮説」に基づく薬物

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA)

三環系抗うつ薬 (TCA)

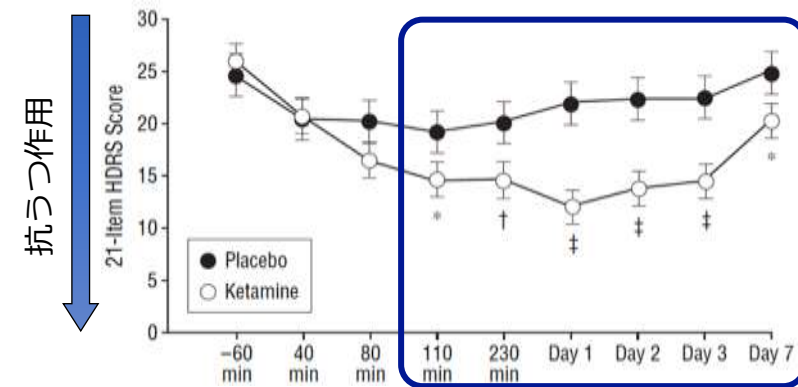
四環系抗うつ薬

- ・ 抗うつ効果発現までに数週間～数ヶ月必要 (即効性がない)
- ・ 約3割の患者には効果がない (治療抵抗性うつ病)

**即効性で、治療抵抗性うつ病患者にも有効な新規  
うつ病治療・予防法の開発が求められている**

# 即効性抗うつ薬としてのケタミン

麻酔薬ケタミンの単回静脈内投与により、治療抵抗性うつ病患者にも**即効性 (2時間以内)**の抗うつ作用を示し、その作用は**約1週間持続**する



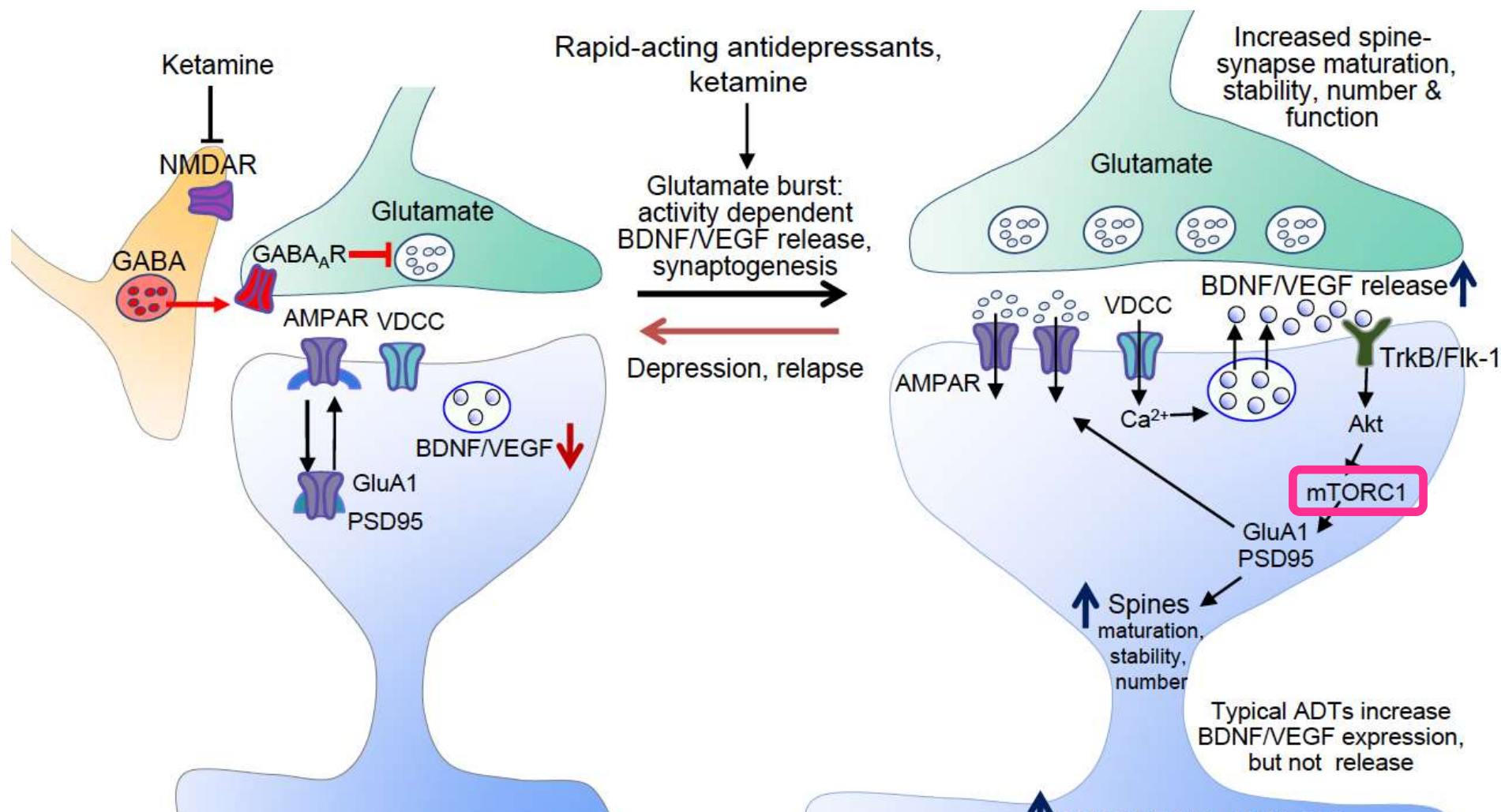
Zarate et al., Arch Gen Psychiatry, 2006

⇒ **ケタミンの抗うつ作用は、過去60年のうつ病研究のなかで最も画期的な発見!**

- 2019年に欧米で (S)-ケタミンの点鼻スプレーが、即効性の治療抵抗性うつ病治療薬として承認 (ジョンソン・エンド・ジョンソン; ヤンセンファーマ)
- (R, S)-ケタミン、(S)-ケタミンには、**統合失調症様症状 (幻覚、妄想など) や依存性などの重大な副作用**があるため、その使用には制約がある

**ケタミンの作用機序の解析から得られた知見を活かして、より安全で、より効果的なうつ病治療・予防法の開発につなげる**

# ケタミンの抗うつ作用における 内側前頭前野 (mPFC)内mTORC1活性化の役割



**mTORC1活性化作用を有する化合物が、ケタミンに類時した抗うつ作用を示す可能性が考えられる**

# トマチジンおよびトマチン

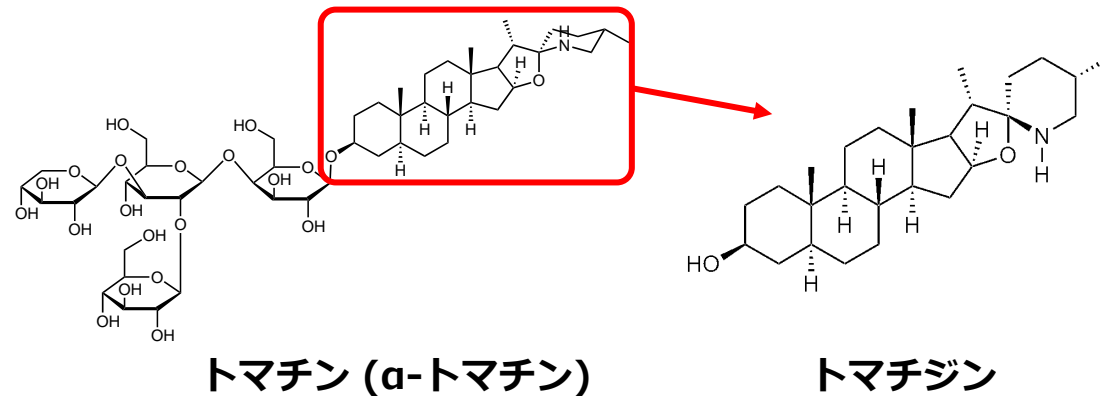


## トマチジン

- ・ **mTORC1シグナル活性化**を介して骨格筋量増加

Dyle et al. *J Biol Chem*, 2012

- ・ ステロイドアルカロイド配糖体トマチン ( $\alpha$ -トマチン) の消化過程で生成
- ・ トマトの葉、茎、未熟果実に豊富に含まれる  
(トマチン含量：未熟トマト 500 mg/kg fresh wt vs. 完熟トマト 5 mg/kg fresh wt)



トマチジン、トマチンが mPFC内 mTORC1活性化を介して  
うつ病予防・治療効果を示すかを検討した

# 方法

## 使用動物

雄性 C57BL/6Jマウス (7-12週齢)

## リポポリサッカライド (LPS)誘発うつ病モデルマウス

LPS 0.8 mg/kg腹腔内 (i.p.) 投与の 24、26、28時間後にそれぞれ運動量測定 (LMA)、尾懸垂試験 (TST)、強制水泳試験 (FST)を行った。対照群には LPSの代わりに生理食塩水 (saline)を投与した。

## 尾懸垂試験 (TST)

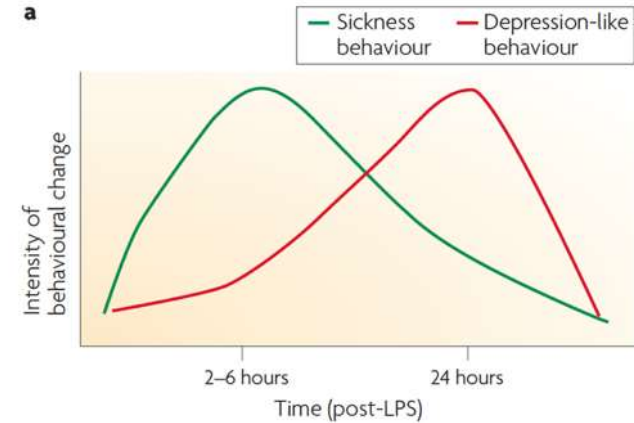
マウスの尾をテープで固定して逆さ吊りにし、6分間の試験中の無動時間を計測した。**無動 (immobility) 時間を抑うつ症状・抗うつ効果の指標とし、その増加をうつ病様行動 (“絶望”状態) として評価する。**

## 強制水泳試験 (FST)

水を入れたビーカー内にマウスを投入し、6分間強制的に水泳させ、最後の4分間の無動時間を計測した。**無動 (immobility) 時間を抑うつ症状・抗うつ効果の指標とし、その増加をうつ病様行動 (“絶望”状態) として評価する。**

## 運動量測定 (LMA)

マウスを測定用チャンバーに入れ、10分間の移動距離を運動量の指標とした (TSTとFSTにおける無動時間の変化が、運動量自体の変化によるものである可能性がある。その確認のために実施)。



Dantzer et al. *Nat Rev Neurosci* 2008

## 尾懸垂試験 (TST)



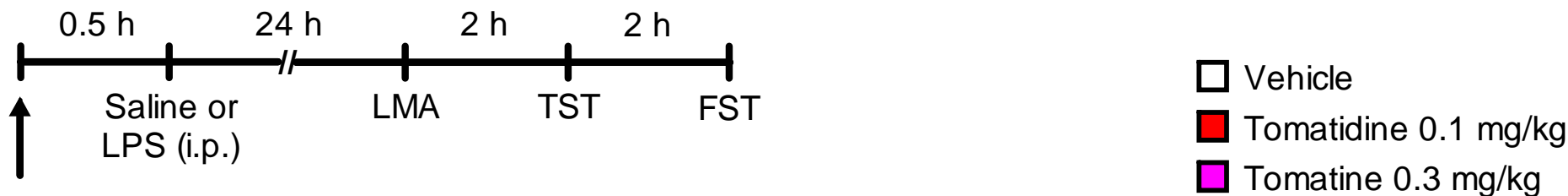
## 強制水泳試験 (FST)



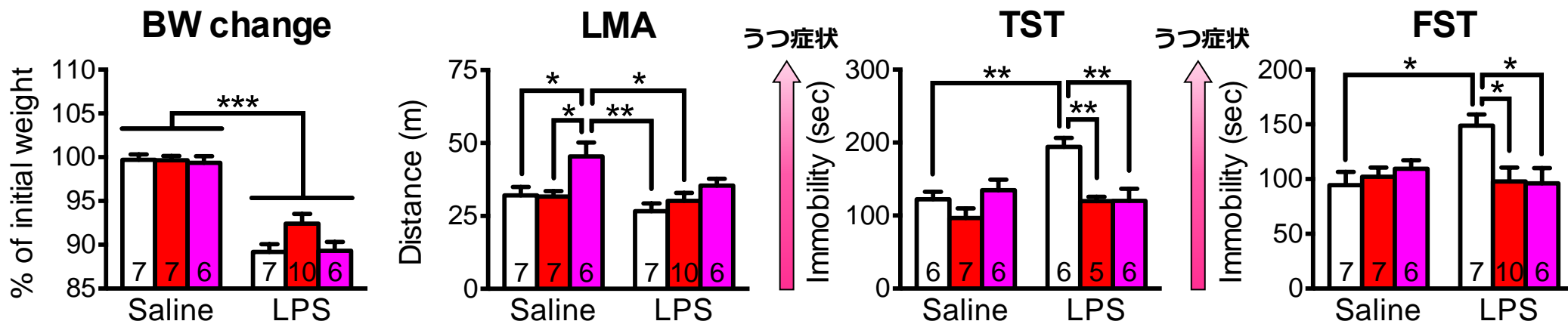
# LPS誘発うつ病モデルマウスにおける トマチジン、トマチンのうつ病予防効果

## うつ病予防効果の評価

LPS投与30分前にトマチジン (0.1 mg/kg)、トマチン (0.3 mg/kg)または溶媒 (vehicle: 2% DMSO/saline)を腹腔内 (i.p.)投与した。



Vehicle, Tomatidine  
or Tomatine (i.p.)



※BW change : LPS投与前から投与23時間後の体重変化

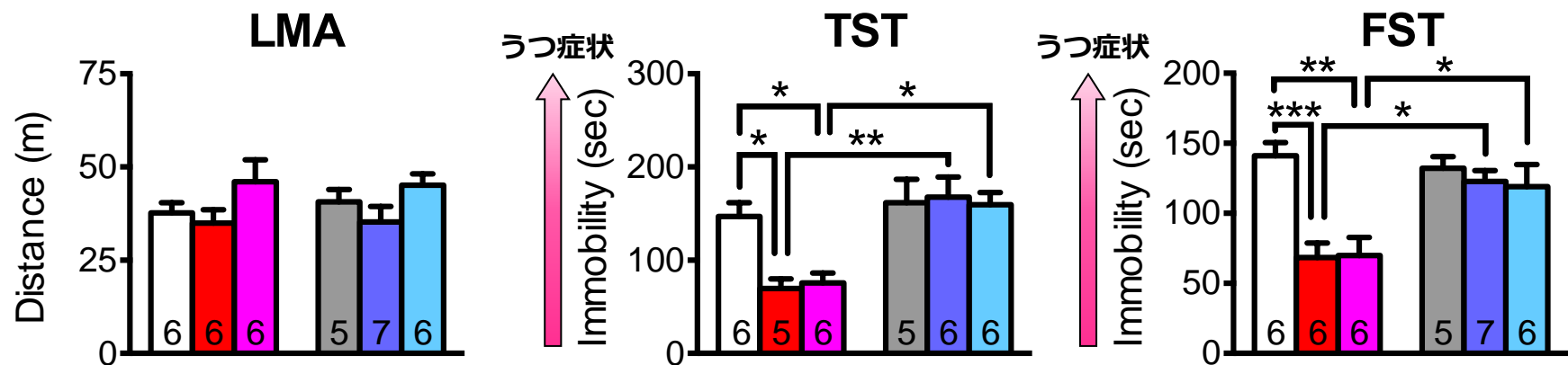
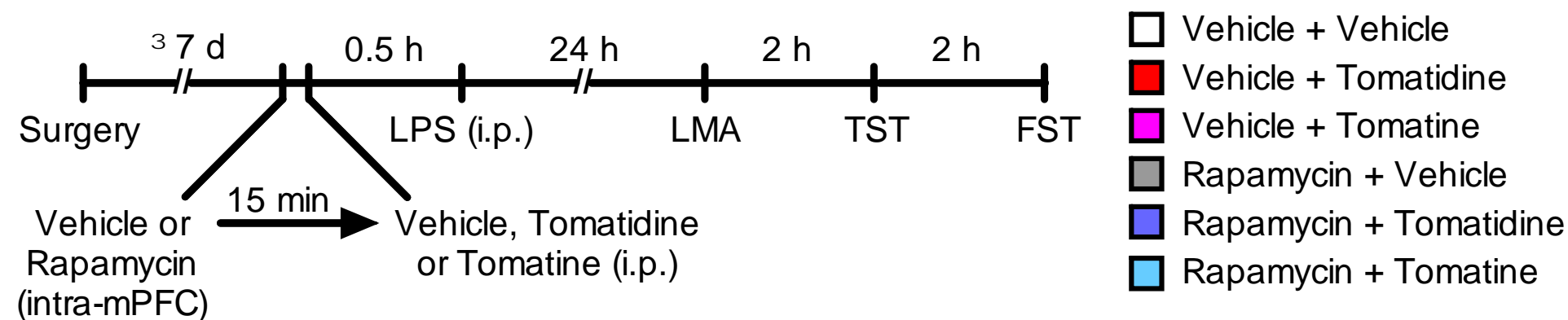
※TST中に落下または自身の尾によじ登ったマウスは除外

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001

# トマチジン、トマチンのうつ病予防効果には 内側前頭前野(mPFC)内mTORC1活性化が重要である

## mPFC内 mTORC1阻害薬投与

トマチジンまたはトマチン i.p. 投与15分前に両側mPFC内にmTORC1阻害薬ラパマイシン (rapamycin: 0.01 nmol/side) または溶媒 (vehicle: 10% DMSO/PBS) を投与した。



※TST中に自身の尾によじ登ったマウスは除外

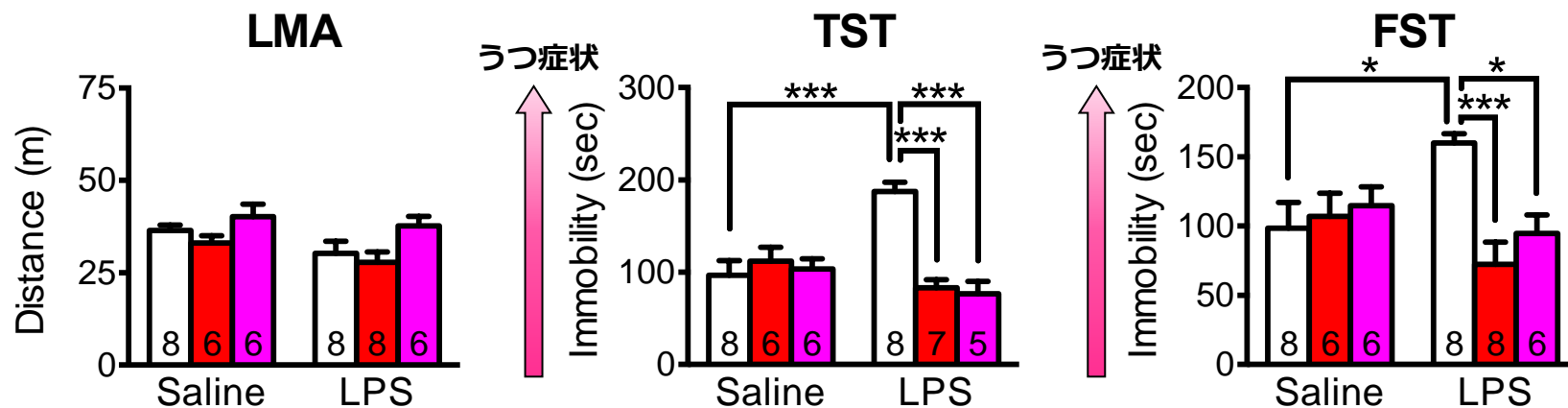
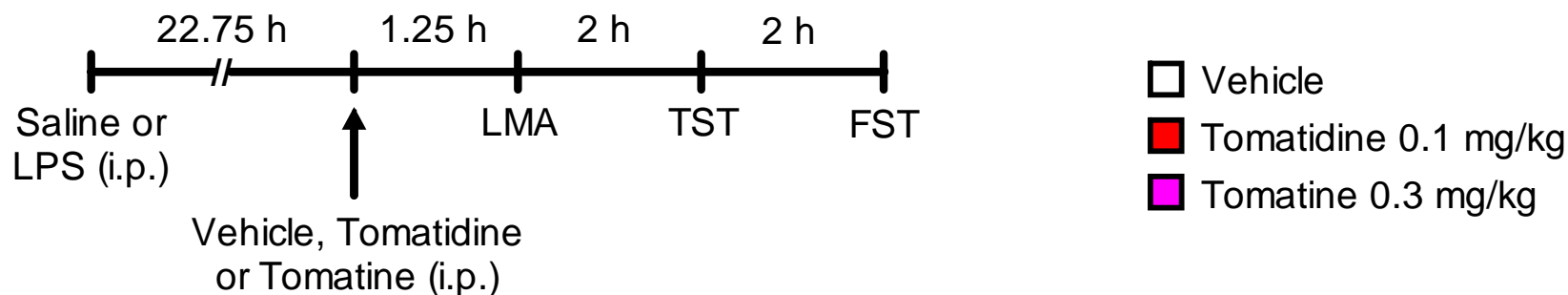
\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001



# LPS誘発うつ病モデルマウスにおける トマチジン、トマチンのうつ病治療効果

## うつ病治療効果の評価

LPS投与22時間45分後 (LMAの75分前) にトマチジン (0.1 mg/kg)、トマチン (0.3 mg/kg) または溶媒(vehicle: 2% DMSO/saline)を腹腔内 (i.p.)投与した。



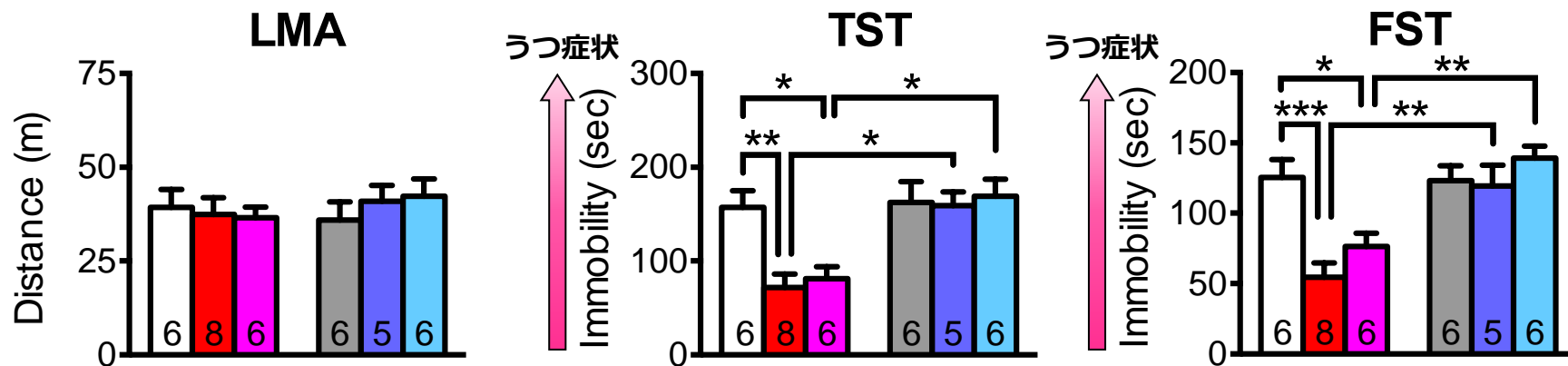
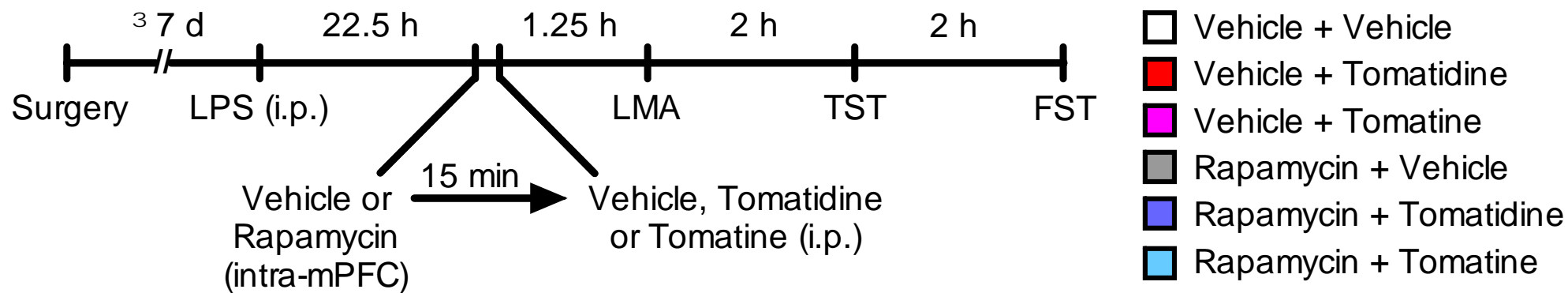
※TST中に自身の尾によじ登ったマウスは除外

\*P < 0.05, \*\*\*P < 0.001

# トマチジン、トマチンのうつ病治療効果には 内側前頭前野(mPFC)内mTORC1活性化が重要である

## mPFC内 mTORC1阻害薬投与

トマチジンまたはトマチン*i.p.*投与15分前に両側mPFC内にmTORC1阻害薬ラパマイシン (rapamycin: 0.01 nmol/side) または溶媒 (vehicle: 10% DMSO/PBS) を投与した。



※TST中に自身の尾によじ登ったマウスは除外

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001

# 実験結果のまとめ

- LPS誘発うつ病モデルマウスに対して、トマチジンおよびトマチンはうつ病予防効果を示した
- トマチジンおよびトマチンのうつ病予防効果は、mPFC内ラパマイシン投与により抑制された
- LPSうつ病モデルマウスに対して、トマチジンおよびトマチンはうつ病治療効果を示した
- トマチジンおよびトマチンのうつ病治療効果は、mPFC内ラパマイシン投与により抑制された
- Saline投与群において、トマチンは投与 75分後では運動量に影響を及ぼさなかったが、投与 24.5時間後に運動量を有意に増加させた
- LPS投与群では、トマチジンおよびトマチンは運動量に影響を及ぼさなかった

**ケタミンと同様に、トマチジンおよびトマチンがmPFC内 mTORC1活性化を介して、うつ病予防・治療効果を示すことが示唆された**

# ヒトでの有効用量の推定

マウスでの有効用量 トマチジン 0.1 mg/kg (i.p.)、トマチン 0.3 mg/kg (i.p.)

体表面積に基づいて換算 [ヒト用量 = マウス用量 × 3/37 (Km mouse/Km human)]  
すると、ヒト(60 kg)での有効用量 トマチジン 0.5 mg、トマチン 1.5 mg

マウスでのトマチンのLD50 25 mg/kg (i.p.)、500 mg/kg (p.o.) **20倍異なる**  
(有効用量の83.3倍)

※トマチジンはトマチンより安全性が高い

無影響量NOEL 20 mg/kg/day for 200 days (ラット; 検討した最高用量) Wilson et al. 1961

最小毒性量LOAEL 199.5 mg/kg/day for 14 days (マウス) Friedman et al. 1996, 2003

投与経路(i.p.とp.o.)によるLD50の違いを考慮して単純計算すると、

ヒト(60 kg)での有効用量(p.o.) トマチジン 10 mg、トマチン 30 mg

果実の重量を 100~200 gとすると、**トマチン 30 mg**摂取するには、

トマチン含量(未熟トマト 500 mg/kg fresh wt vs. 完熟トマト 5 mg/kg fresh wt)を考慮すると、

未熟トマト果実 1/3~1/2個

(漬物、ピクルス、ジャムなど食品加工すれば、**現実的に摂取可能な量**)

完熟トマト果実 33~50個

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- トマトの葉、莖、未熟果実に豊富に含有されるトマチジン、トマチンを利用して抑うつ症状を予防または緩和する
- トマチジン、トマチンの抗うつ効果には、ケタミンやエスケタミンの抗うつ効果にも関与するmTORC1活性化が関与していることから、既存の抗うつ薬が効かない患者にも効果が期待できる。
- トマト由来の化合物であるため、ケタミン（麻薬）やエスケタミンより安全性は高いと考えられる。
- トマトの生産過程で摘果廃棄される未熟トマトの有効活用が期待できる

# 想定される用途

- 気分の落ち込み、不安、ストレスを和らげる未熟トマト加工食品（漬物、ピクルス、ジャムなど）
- 気分の落ち込み、不安、ストレスを和らげる機能性食品・サプリメント（粉末、タブレットなど）
- 医薬品（抗うつ薬、抗不安薬、強迫性障害治療薬）

# 実用化に向けた課題

- 実験用試薬として購入したトマチジン、トマチンを用いて得た実験データであるため、未熟トマトそのもの、または未熟トマト抽出物の摂取で同等の効果が得られるかは未確認である。
- 未熟トマトを食品加工する場合や抽出物からサプリメントを製造する際に、トマチジン、トマチンが分解されないか確認する必要がある。
- トマチンがトマトの毒性成分として認知されているが、うつ病予防・治療効果に必要な投与量と毒性量には、十分な乖離があると考えられる。しかし、未熟トマトを食すことは一般的ではないため、既知情報や喫食実績に基づいた安全性の説明は難しい。  
⇒安全性試験が必要となる可能性がある。

# 企業への期待

- 未熟トマトの食品加工が可能な企業、未熟トマトからトマチジン、トマチンを抽出する技術を有する企業、摘果トマトまたは廃棄される規格外トマト（未熟果実よりトマチジン、トマチン含量は少ないが濃縮などにより活用の可能性がある）などの有効活用を模索している企業、との共同研究を希望。
- 機能的食品・サプリメントの開発経験があり、体内動態、安全性評価、臨床試験などのノウハウを有する企業には、本技術の導入が有効と思われる。



# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : うつ症状の予防、治療及び／又は緩和用組成物並びに運動量増加組成物
- 出願番号 : 特願2020-218866
- 出願人 : 金沢大学
- 発明者 : 出山諭司、金田勝幸

# お問い合わせ先

金沢大学ティ・エル・オー

T E L 076-264-6115

F A X 076-234-4018

e-mail [info@kutlo.co.jp](mailto:info@kutlo.co.jp)