

【総 説】

社会心理的ストレスによる老化の促進とテアニンの抗ストレス作用

海野けい子

静岡県立大学薬学部

要約

多くの人が日常生活において何らかのストレスを感じている。ストレスの負荷が長期間続くと心身の疾患を引き起こすとともに、老化を促進させると考えられている。本研究ではマウス間で社会心理的ストレスが負荷されるような実験系を作成し、老化への影響を検討した。その結果、長期にわたり社会心理的ストレスを負荷されたマウスでは寿命が短縮し、さらに大脳萎縮および学習能低下などの脳の老化が促進することを明らかにした。

また、ストレスによる生体への影響を緩和することができる抗ストレス作用物質として、緑茶中に含まれるテアニンの有効性を検討した。その結果、テアニンを摂取していたマウスでは、ストレスが負荷されていた場合でも寿命短縮が抑制されるとともに、脳の老化が抑制された。これらの結果から、社会心理的ストレスの蓄積により老化が促進され、テアニン摂取はストレスによる老化の促進を抑制する効果があることが明らかとなった。

キーワード：Psychosocial stress, aging, longevity, brain dysfunction, theanine

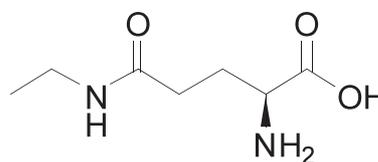
1. はじめに

現代はストレス社会と言われ、多くの人が何らかのストレスを抱えている。適度なストレスは必要であり生体に良い効果をもたらすと考えられているが、ストレスが長期にわたり負荷された場合、「うつ」や気分障害、心血管系疾患、加齢関連疾患など様々な疾病を引き起こすと考えられている[1-6]。また長期のストレスはアルツハイマー病の潜在的危険因子であることも報告されている[7]。したがってストレスによって生ずる悪影響を抑制あるいは軽減することは、多くの疾病の予防・軽減につながる重要な鍵となると考えられる。

ヒトが「ストレス」と感じる様々な要因の中で、職場や学校、家庭における対人関係に起因する社会心理的ストレスは主要なストレスと考えられる。これまで多くの実験動物を用いたストレスによる生体への影響が検討されているが、ストレス負荷実験としてよく用いられている方法は、電気ショックや拘束、強制水泳などの物理的苦痛を与える方法である[8]。これらの方法は簡便で結果が得られやすいことなどにより、よく用いられている。しかし、身体に直接加えられる強いストレスが比較的短期間に加えられた場合と、直接的危害が加わるのではないが心理的ストレスが長期間にわたり負荷された場合とでは、共通してみられるストレス応答もあるが、異なる生体の応答も生じる可能性が考えられる。そこで実験動

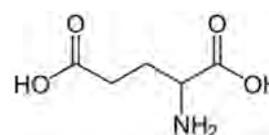
物においても、ヒトでのストレス状態に近い社会心理的ストレスが負荷されるような実験条件を設定し、その影響を調べてみる必要があると考え、従来用いられてきた方法に改良を加えた実験系を作成し、マウスを用いて寿命および脳機能への影響を検討した。

ところでテアニン(図1)は、茶葉に含まれるアミノ酸の中で量的に最も多いアミノ酸である。緑茶のまろやかな旨味は、主にこのテアニンに由来する。茶葉の種類、産地、収穫時期などによりその含量には変動があるが、緑茶の浸出液中には1.6-3.4%、紅茶には0.5-4.1%含まれていると報告されている[9]。テアニンはグルタミン酸誘導体であり、カフェインによる興奮作用を抑制する作用[10]、脳に対する保護作用[11-16]、神経伝達物質への



Theanine

(γ -glutamylethylamide)



Glutamic acid

図1. テアニンおよびグルタミン酸の構造

連絡先：〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

TEL: 054-264-5731

FAX: 054-264-5909

E-mail: unno@u-shizuoka-ken.ac.jp

影響[17, 18]、短期ストレス時の軽減効果[19]などがこれまでに報告されている。今回、テアニンを長期間摂取した場合の抗ストレス効果について検討した。

2. 社会心理的ストレスの負荷方法

実験動物に社会心理的ストレスを負荷する方法の一つとしてよく用いられているのは、オス動物のナワバリ意識を利用した対面飼育という方法である[20-24]。居住者（マウス、ラットなど）のケージに、別のケージから侵入者を入れ対面させる。この場合、侵入者は居住者から激しい攻撃を受けるため、社会心理的ストレスだけでなく、身体への直接的ストレスも無視できない。またケージが変わるとい物理的ストレスも侵入者には加わることになる。

そこでこれらを改善した新たな方法を考案した[25]。2匹の雄マウスを、ステンレス製の仕切り板で2つに区切ったケージに1匹ずつ入れ単独飼育を行うことで、マウスにナワバリ意識を確立させた後、仕切り板を外して2匹の対面飼育を行う（図2）。マウスは互いを侵入者とみなすが、これらマウスは2匹とも居住者でもある。仕切り板を外した直後に2匹の間では互いのニオイを嗅ぐ、追いかける、一方が他方に乗りかかる、などの行動が観察されることから、2匹の間には優劣の関係が成立している。しかしその後2匹のマウスはどちらも外傷を負うことはなく普通に生活し、体重の減少なども認められない。

マウス等がナワバリ意識に基づき相手を攻撃する際のシグナルの一つは、相手がオスであることで、去勢したオスには攻撃が減少する[26]。また、若い時から同じケージで飼育したマウス同士にはほとんど攻撃しないことから、マウスは同じ群れの仲間であるかどうか、ということを知っており、その情報源の一つが尿のニオイである[27]。仕切り板を用いた対面飼育の方法では、単

独飼育の条件下でも少なくともニオイの情報は共有していることから、同じケージ仲間として認識していることが、激しい攻撃には至らない一因ではないかと推察している。

ここで紹介する実験系では、1月齢で購入したマウスを1ヶ月間、仕切り板を入れたケージで単独飼育を行った後、2月齢の時点で仕切り板を外して対面飼育を開始し、寿命への影響を見る場合は死亡するまで、また脳機能等を測定する場合は9月齢になるまで対面飼育を継続した。対照群としては、1ケージ6匹での群飼育群のマウスを用いた。

3. 寿命の変化

実験には老化促進モデルマウス(SAMP10)を用いた。このマウスは生後4-5ヶ月で正常に成熟期に達するが、その後老化徴候が早期に現れ、平均生存期間が通常のマウスに比べやや短いという特徴を示す。われわれの実験施設で飼育した場合、群飼育のSAMP10マウスの平均生存期間は 17.6 ± 1.2 月齢であった。一方、対面飼育下にあったマウスでは成熟後早い時期から死亡するマウスが見られ、平均生存期間は 13.6 ± 1.5 月齢であった。（図3a）。これら早期に死亡したマウスに外傷はみられなかった。対面飼育のマウスでは群飼育のマウスに比べ約4ヶ月寿命が短くなっており、ストレス負荷により生存期間が3/4に短縮されたことになる。

次に対面飼育の条件下で、マウスの飲水中にテアニンを $20 \mu\text{g/ml}$ の濃度に溶解し自由摂取させた。テアニンの摂取量は $5-6 \text{ mg/kg}$ であった。テアニン摂取群と水摂取群では、摂水量および体重に違いは認められなかった。しかし対面飼育下にあるにもかかわらず、テアニン摂取群では平均生存期間が 17.9 ± 1.4 月齢に延長しており、群飼育の場合とほぼ同じ平均生存期間となった（図3b）。群飼育群のマウスと同様にテアニンを摂取させた場合は 16.9 ± 1.4 月齢であり、水摂取群と変わらない平均生存期間であった（図3c）。このことからテアニンの寿命延長効果は、対面飼育により生じた寿命短縮作用を打ち消しているものであり、通常の群飼育の条件下ではそれ以上の寿命延長効果をもたらすものではないことが示された。

4. ストレス負荷による副腎の肥大と大脳の萎縮

対面飼育条件下で、マウスは実際にストレスを感じていたのだろうか？ ストレスが負荷された時、ヒトも他の動物も共通して内分泌系および神経系を介したストレス応答がおこり、生体はストレスに対処していると考えられている。内分泌系では、視床下部の室傍核から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)が放出され、次いで下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)が、そして副腎皮質からグルココルチコイドが血中に放出される視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の機能の活性化がおこることが知られている。また自律神経系では視床下部-交感神経-副腎髄質系を介して、副腎髄質からアドレナリンが分泌される。このように副腎は感受性の高い重

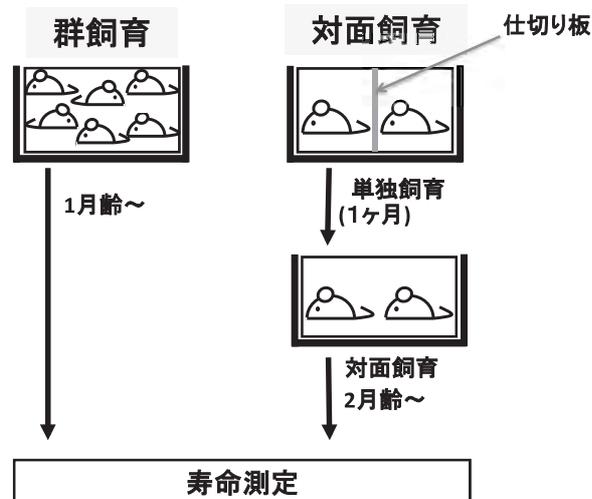


図2. 対面飼育法

2匹のマウスを、仕切り板を入れたケージで1匹ずつ単独飼育を行い、ナワバリ意識を確立させた。その後、仕切り板を除いて対面飼育を行った。対照として、群飼育（6匹/ケージ）のマウスを用いた。

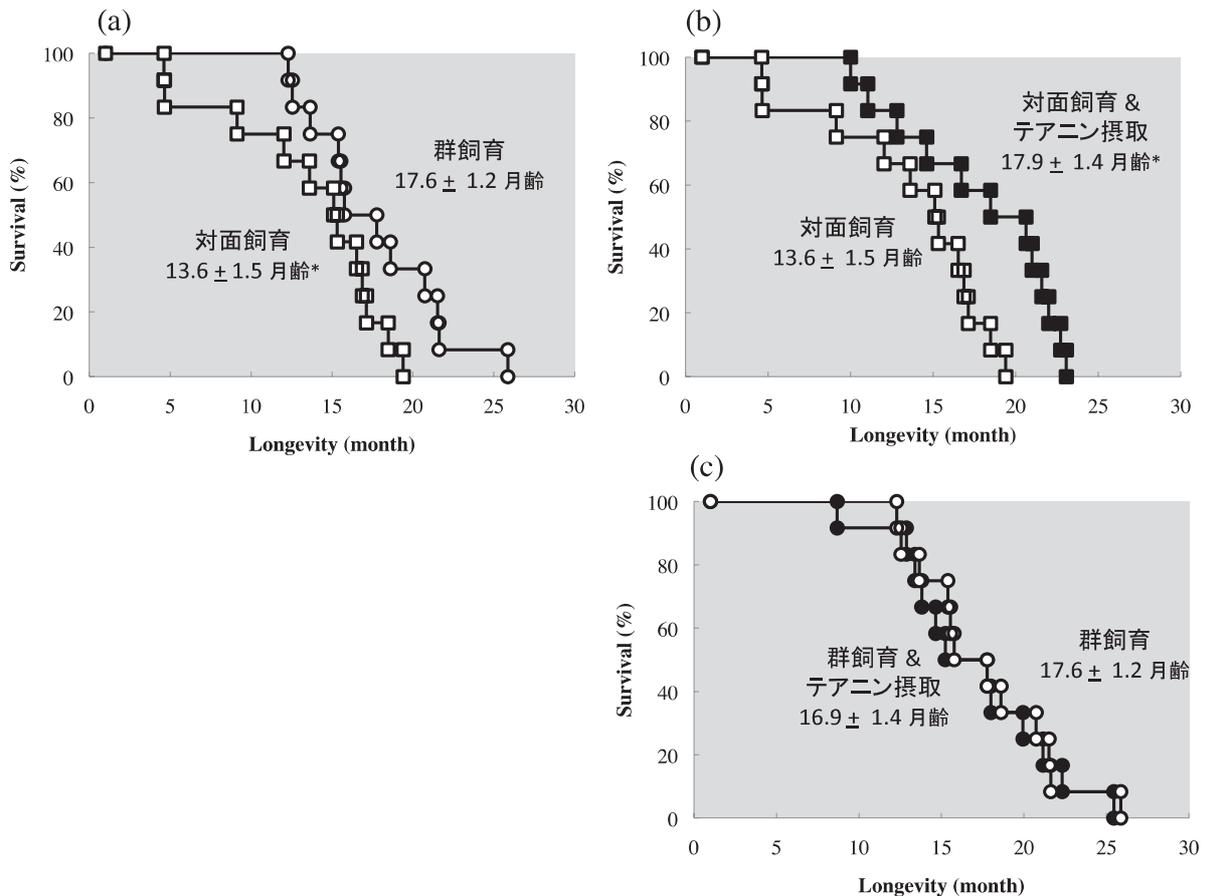


図3. 対面飼育下でのマウスの寿命

対面飼育群および群飼育群のマウスについて、生存期間を比較した。(a) 対面飼育群 (□) の平均生存期間 (13.6 ± 1.5 月齢) は群飼育群 (○) の平均生存期間 (17.6 ± 1.2 月齢) に比べ有意に短かった。(b) 対面飼育下でテアニン (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を摂取していたマウス (■) の平均生存期間 (17.9 ± 1.4 月齢) は、水を摂取していた場合に比べ有意に長くなった。(c) 群飼育下でテアニンを摂取していたマウス (●) の平均生存期間 (16.9 ± 1.4 月齢) は、水を摂取していた場合と変わらなかった。(n=12, *p<0.05)

要なストレス応答器官であり、ストレスの指標の一つとして副腎の肥大が共通して見られる。

対面飼育を行ったマウスについて、9月齢の時点で副腎湿重量を比較した結果、対面飼育群では群飼育群のマウスに比べ副腎の湿重量が有意に増加していた (図4 a)。対面飼育を開始してから7ヶ月経過した時点でも、ストレスに応答するHPA軸が活性化していることが示唆された。

ところで、対面飼育下の2匹のマウスの間では優劣の関係が成立していたが、劣位のマウスの方が優位のマウスに比べ副腎がわずかに大きい傾向が見られたものの両者の差はわずかであり、優位および劣位どちらのマウスの副腎も、群飼育群のマウスに比べ顕著に肥大していた。このことから、優劣の違いはあっても対面飼育下では2匹のマウスはほぼ同等のストレス応答反応がおきていることが示された。一方、テアニンを摂取していたマウスでは対面飼育条件下でも、副腎の肥大は観察されなかった (図4 a)。

本実験に用いたSAMP10の場合、寿命の短縮に加え加齢に伴い脳が萎縮するという特徴を示し、若齢のマウスの脳に比べ高齢マウスでは大脳前部に萎縮が認められるようになる [28, 32]。対面飼育群のマウスの大脳の湿

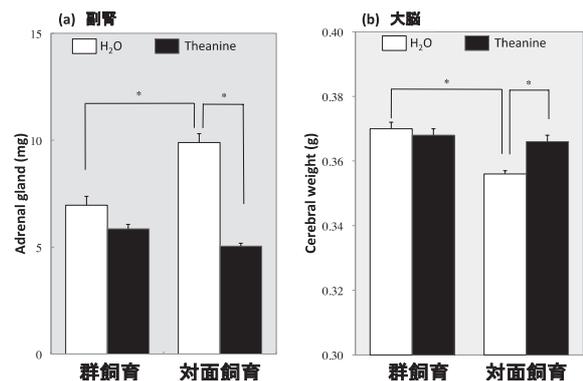


図4. 対面飼育による副腎および大脳への影響

対面飼育および群飼育条件下で、テアニン (closed column) あるいは水 (open column) を摂取していたマウスの、副腎 (a) および大脳 (b) の湿重量を9月齢の時点で比較した (n=19-32, *p<0.05)。

重量を測定した結果、群飼育群に比べ有意に大脳の萎縮が促進していることが見いだされた (図4 b)。一方、テアニンを摂取していた場合は対面飼育条件下でも大脳の萎縮は促進していなかった。

5. ストレス負荷による脳機能低下の促進

(1) 学習能

対面飼育の条件下で飼育したマウスについて、ステップスルー装置を用いた受動回避試験を行った。予めマウスを明室に入れ、となりの暗室への入口を開けると、マウスは暗所を好むことから素早く暗室に移動する。暗室に入った時に床に弱い電流を流し、暗室に入ると電気ショックが与えられることを学習させる。暗室から明室にマウスを移動し上記の作業をくり返すと、若いマウスではすぐに学習し暗室に入らず明室に留まるようになるが、高齢になると学習能力が低下し、繰り返し暗室に入ってしまう明室になかなか留まることができず、学習に要する時間が長くなる。SAMP10の場合、脳の萎縮に伴い学習記憶能も低下し、通常の群飼育では11月齢以降になると有意に学習能が低下する[28]。

8月齢の時点で対面飼育群と群飼育群のマウスの学習能を比較した結果、対面飼育群のマウスでは顕著に学習に要する時間が長くなり、学習能が低下していることが見いだされた(図5a)。群飼育群のマウスでは、8月齢の時点ではまだ有意な学習能の低下は観察されなかったことから、対面飼育により脳機能の低下が促進されることが見いだされた。一方、テアニンを摂取していた対面飼育群のマウスでは脳機能の低下は認められなかった。

(2) 脳の酸化傷害の蓄積

脳は大量の酸素を消費することから、代謝の過程で多くの活性酸素種(ROS)を産生し、抗酸化酵素が他の組織に比べ少ないこと等により、酸化傷害に脆弱な組織である[29]。SAMP10では通常のマウスに比べ若齢時から脳内で産生されるROSが多いこと[30]、ならびに抗酸化酵素の中のグルタチオンペルオキシダーゼの活性が高齢マウスで低下していること等により[31]、他の系統のマウスに比べDNAの酸化傷害が蓄積しやすい。

対面飼育群のマウスについて9月齢の時点で解剖し、大脳皮質DNAの酸化傷害の程度を調べた。酸化傷害のマーカーとして8-oxodeoxyguanosineのレベルを比較した結果、対面飼育群では同じ月齢の群飼育群のマウスに比べ有意に酸化傷害が高まっていることが見いだされた(図5b)。しかし、テアニン摂取により対面飼育下でも酸化傷害の蓄積は有意に抑制されていた。テアニンには直接的な抗酸化作用は見られないことから、テアニンは脳内におけるROS産生/消去のバランス保持に対し間接的に作用し、酸化傷害の軽減をもたらしているものと考えられる。

ところで著者らはこれまでに強い抗酸化作用を示す緑茶カテキンが、脳のDNA酸化傷害の蓄積および脳機能低下を抑制することを明らかにしてきた[28, 32]。そこで緑茶カテキンについても、対面飼育群のマウスに対する作用を検討した。しかし残念ながら緑茶カテキンにはテアニンのような、対面飼育時における脳機能低下に対する抑制効果は認められなかった。一方、群飼育下のマウスに対し認められた緑茶カテキンの脳機能低下抑制効果と同等の作用は、テアニンには認められなかった。こ

のことから、テアニンは緑茶カテキンとは異なる作用経路を介して、ストレス負荷時にのみ脳内の酸化傷害の蓄積を抑制しているものと考えられる。

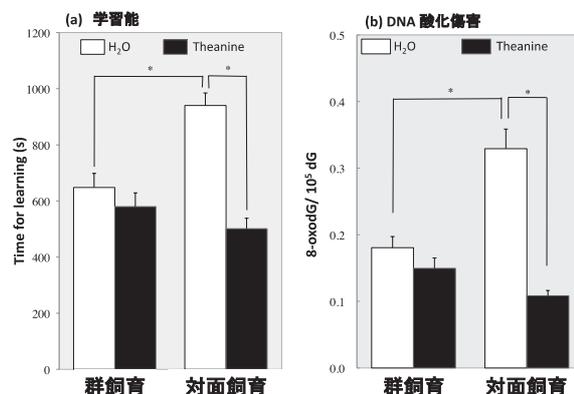


図5. 対面飼育による脳への影響

対面飼育および群飼育条件下で、テアニン (closed column) あるいは水 (open column) を摂取していたマウスについて、学習能(a)を8月齢の時点で、大脳皮質DNAの酸化傷害(b)を9月齢の時点で比較した (n=6-12, *p<0.05)。

(3) うつ様行動

長期にわたるストレスの負荷は、「うつ」の要因となると考えられている。テアニン摂取により対面飼育群のマウスについて、うつ様行動が変化するか観察した。強制水泳および尾懸垂試験により、諦めて動かなくなってしまう時間を測定することにより「うつ」の状態を推測した。その結果、いずれの測定方法においても対面飼育群のマウスにおいて、水を摂取していたマウスに比べテアニンを摂取していたマウスでは、諦めて動かなくなってしまう時間が短縮していたことから、テアニンの摂取は「うつ様行動」を抑制していることが見いだされた(図6)。

(4) ストレスと脳内グルタミン酸代謝

テアニンは飲水として摂取された後小腸から吸収され、一部は脳血液関門のL-システムを介して脳内に取り込まれる[33, 34]。脳内に取り込まれたテアニンはグルタミントランスポーターに強力に作用し、細胞外のグルタ

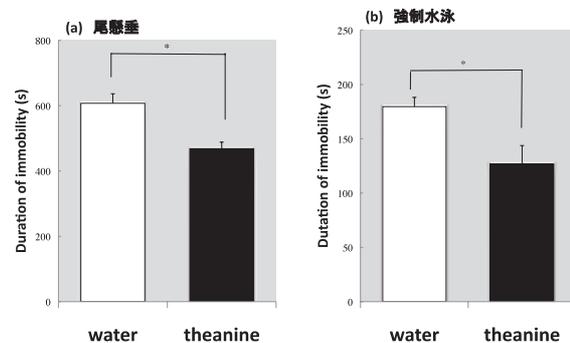


図6. 対面飼育によるうつ様行動への影響

対面飼育条件下で、テアニン (closed column) あるいは水 (open column) を摂取していたマウスについてうつ様行動を、尾懸垂 (a) 強制水泳 (b) により9月齢の時点で比較した (n=5-6, *p<0.05)。

ミンの神経細胞内への取込みを阻害する。グルタミン酸はグルタミンからグルタミナーゼによって変換され供給されていることから、テアニンはグルタミン酸の供給を抑制していることが考えられる[17, 35]。グルタミン酸は主要な興奮性神経伝達物質であり、視床下部の室傍核にあるグルタミン酸受容体を介してHPA軸を調節していることから[36]、テアニンは脳内におけるグルタミン酸代謝を調節することにより、HPA軸の活性化および副腎の肥大を抑制していることが考えられる(図7)。

6. まとめ

長期にわたるストレスの負荷は、心身の健康に有害に作用すると考えられている。本研究では、ヒトが対人関係により生じる社会心理的ストレスに近いと考えられるストレス状態を、マウスに負荷する実験系を作成した。2匹のマウスを、仕切り板を入れたケージ内で1匹ずつ飼育した後、仕切り板を除いて対面飼育を行った。単独飼育によりマウスにはナワバリ意識が生じるが、同一ケージにいたことによる仲間意識(尿のニオイ等の情報)により、ナワバリ意識から生ずる攻撃性が軽減されているものと考えられる。このような対面飼育の条件下で飼育されたマウスでは、身体の創傷、体重減少等は認められなかったが、ストレス応答反応の一つである副腎肥大が認められたことから、確かにマウスはストレスを感じていたことが示された。

対面飼育下のマウスでは通常の群飼育のマウスに比べ平均生存期間が短縮しており、また脳の萎縮、学習能の低下、大脳皮質での酸化傷害の蓄積等が認められ、老化が促進されていることが明らかとなった。一方、対面飼育条件下においても、テアニンを含む水を飲水として摂取していたマウスでは、老化の促進は全く認められなかった。このことから、テアニンはストレスを緩和することにより、老化の促進を抑制していることが示唆された。テアニンは脳内におけるグルタミン酸代謝を介して作用を及ぼしていることが考えられるが、今後テアニンの作用機構については更なる研究が必要である。また老化の機構解明の切り口の一つとして、社会的ストレスによる老化促進についての例を今回紹介した。今後、ストレスと老化との密接な関係を更に明らかにしたいと考えている。

引用文献

1. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF, The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 141: 122-131, 2010.

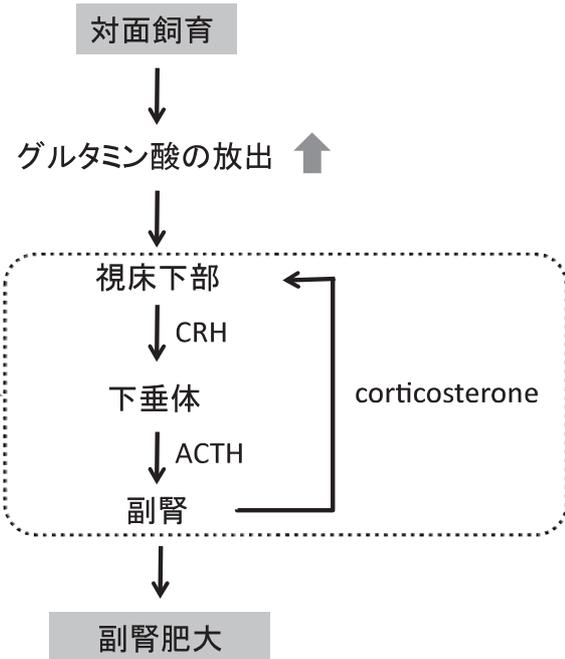


図7. 対面飼育によるHPA軸の活性化と副腎の肥大

対面飼育により脳内で興奮性神経伝達物質のグルタミン酸の放出が高まり、視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸が活性化し副腎の肥大をもたらしていると考えられる。テアニンはグルタミン酸の放出を抑制して、副腎肥大を抑制していることが推察される。

2. Bellinger DL, Lubahn C, Lorton D, Maternal and early life stress effects on immune function: relevance to immunotoxicology. *J Immunotoxicol* 5: 419-444, 2008.
3. Gareri P, De Fazio P, De Sarro G, Neuropharmacology of depression in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 1: 113-134, 2002.
4. Pedersen WA, Wan R, Mattson MP, Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems. *Mech Ageing Dev* 122: 963-983, 2001.
5. McEwen BS, Magarinos AM, Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Ann N Y Acad Sci* 821: 271-284, 1997.
6. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 4: 141-194, 2005.
7. Rothman SM, Mattson MP. Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 12: 56-70, 2010.
8. Thiébot MH, Martin P, Puech A J, Animal behavioural studies in the evaluation of antidepressant drugs. *Br J Psychiatry. Suppl* 15: 44-50, 1992.
9. Alcázar A, Ballesteros O, Jurado JM, Pablos F, Martín MJ, Vilches JL, Navalón A, Differentiation of green, white, black, Oolong, and Pu-erh teas according to their free amino acids content. *J Agric Food Chem* 55: 5960-5965,

- 2007.
10. Kakuda T, Nozawa A, Unno T, Okamura, N, Okai O, Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 64:287-293, 2000.
 11. Nagasawa K, Aoki H, Yasuda E, Nagai K, Shimohama S, Fujimoto S. Possible involvement of group I mGluRs in neuroprotective effect of theanine. *Biochem Biophys Res Commun* 320: 116-122, 2004.
 12. Egashira N, Hayakawa K, Mishima K, Kimura H, Iwasaki K, Fujiwara M. Neuroprotective effect of γ -glutamylethylamide (theanine) on cerebral infarction in mice. *Neurosci Lett* 363: 58-61, 2004.
 13. Egashira N, Hayakawa K, Osajima M, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujiwara M. Involvement of GABAA receptors in the neuroprotective effect of theanine on focal cerebral ischemia in mice. *J Pharmacol Sci* 105: 211-214, 2007.
 14. Egashira N, Ishigami N, Pu F, Mishima K, Iwasaki K, Orito K, Oishi R, Fujiwara M. Theanine prevents memory impairment induced by repeated cerebral ischemia in rats. *Phytother Res* 22: 65-68, 2008.
 15. Cho H-S, Kim S, Lee S-Y, Park JA, Kim S-J, Chun HS. Protective effect of green tea component, L-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death. *Neurotoxicology* 29: 656-662, 2008.
 16. Kim TI, Lee YK, Park SG, Choi IS, Ban JO, Park HK, Nam S-Y, Yun YW, Han SB, Oh KW, Hong, JT. L-Theanine, an amino acid in green tea, attenuates β -amyloid-induced cognitive dysfunction and neurotoxicity: reduction in oxidative damage and inactivation of ERK/p38 kinase and NF- κ B pathway. *Free Radic Biol Med* 47:1601-1610, 2009.
 17. Kakuda T, Hinoi E, Abe A, Nozawa A, Ogura M, Yoneda Y. Theanine, an ingredient of green tea, inhibits [3 H] glutamine transport in neurons and astroglia in rat brain. *J Neurosci Res* 86:1846 -856, 2008.
 18. Yamada T, Terashima T, Wada K, Ueda S, Ito M, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Theanine, γ -glutamylethylamide, increases neurotransmission concentrations and neurotrophin mRNA levels in the brain during lactation. *Life Sci* 81: 1247-1255, 2007.
 19. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biol Psychol* 74: 39-45, 2007.
 20. Walke FR, Masters LM, Dielenberg RA, Day TA, Coping with defeat: acute glucocorticoid and forebrain responses to social defeat vary with defeat episode behavior. *Neuroscience* 162: 244-253, 2009.
 21. Ebner K, Wotjak CT, Landgraf R, Engelmann M, Neuroendocrine and behavioral response to social confrontation: residents versus intruders, active versus passive coping styles. *Horm. Behav* 47: 14-21, 2005.
 22. Bartolomucci A, Pederzani T, Sacerdote P, Panerai AE, Parmigiani S, Palanza P, Behavioral and physiological characterization of male mice under chronic psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 29: 899-910, 2004.
 23. Stefanski, V., Social stress in loser rats: opposite immunological effects in submissive and subdominant males. *Physiol Behav* 63: 605-613, 1998.
 24. Teskey GC, Kavaliers M, Aggression, defeat and opioid activation in mice: influences of social factors, size and territory. *Behav Brain Res* 23: 77-84, 1987.
 25. Unno K, Fujitani K, Takamori N, Takabayashi F, Maeda K, Miyazaki H, Tanida N, Iguchi K, Shimoi K, Hoshino M, Theanine intake improves the shortened lifespan, cognitive dysfunction and behavioural depression that are induced by chronic psychosocial stress in mice. *Free Radic Res* 45: 966-974, 2011.
 26. Nakamura K, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y, The critical role of familiar urine odor in diminishing territorial aggression toward a castrated intruder in mice. *Physiol Behav* 90: 512-517, 2007.
 27. Nakamura K, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y, Influences of pre- and postnatal early life environments on the inhibitory properties of familiar urine odors in male mouse aggression. *Chem Senses* 33: 541-551, 2008.
 28. Unno K, Takabayashi F, Kishido T, Oku N. Suppressive effect of green tea catechins on morphologic and functional regression of the brain in aged mice with accelerated senescence (SAMP10). *Exp Gerontol* 39:1027-1034, 2004.
 29. Taylor DL, Edwards AD, Mehmet H. Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury. *Brain Pathol* 9: 93 -117, 1999.
 30. Sasaki T, Unno K, Tahara S, Shimada A,

- Chiba Y, Hoshino M, Kaneko T. Age-related increase of superoxide generation in the brains of mammals and birds. *Aging Cell* 7: 459-469, 2008.
31. Kishido T, Unno K, Yoshida H, Choba D, Fukutomi R, Asahina S, Iguchi K, Oku N, Hoshino M. Decline in glutathione peroxidase activity is a reason for brain senescence: consumption of green tea catechin prevents the decline in its activity and protein oxidative damage in ageing mouse brain. *Biogerontology* 8: 423-430, 2007.
32. Unno K, Takabayashi F, Yoshida H, Choba D, Fukutomi R, Kikunaga N, Kishido T, Oku N, Hoshino M. Daily consumption of green tea catechin delays memory regression in aged mice. *Biogerontology* 8: 89-95, 2007.
33. Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M, Terashima T, Effect of theanine, γ -glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res* 23: 667-673, 1998.
34. Terashima T, Takido J, Yokogoshi H, Time-dependent changes of amino acids in the serum, liver, brain and urine of rats administered with theanine. *Biosci Biotechnol Biochem* 63: 615-618, 1999.
35. Kakuda T, Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction. *Pharmacol Res* 64, 162-168, 2011.
36. Evanson NK, Van Hooren DC, Herman JP, GluR5-mediated glutamate signaling regulates hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress responses at the paraventricular nucleus and median eminence. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1370-1379, 2009.

Aging Acceleration under Psychosocial Stress and Anti-stress Effect of Theanine

Keiko Unno

School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

To evaluate the psychosocial effect on lifespan and cognitive function, this study investigated the effect of confrontational housing on mice because conflict among male mice is a psychosocial stress. In addition, we investigated the anti-stress effect of theanine (γ -glutamylethylamide), an amino acid in tea. Two male mice were separately housed in the same cage with a partition for establishing the territorial imperative in each mouse. Then, the partition was removed and mice were co-housed confrontationally (confrontational housing) using a model mouse of accelerated-senescence (SAMP10) that exhibited cerebral atrophy and cognitive dysfunction with ageing. It was found that mice began to die earlier under confrontational housing than group housed control mice. Additionally, it was found that cerebral atrophy and learning impairment were higher in mice under the stressed condition of confrontational housing than age-matched mice under group housing. Furthermore, the level of oxidative damage in cerebral DNA was higher in mice housed confrontationally than group housed control mice. On the other hand, the consumption of purified theanine (20 μ g/ml, 5–6 mg/kg) suppressed the shortened lifespan, cerebral atrophy, learning impairment, and oxidative damage in cerebral DNA. These results suggest that psychosocial stress accelerates age-related alterations such as oxidative damage, lifespan and cognitive dysfunction. The intake of theanine might be a potential candidate for suppression of disadvantage under psychosocial stress.