

脳機能活性化や健康長寿の鍵となる 機能性食品素材・農産物（後編）

ロスマリン酸によるアルツハイマー病予防効果

小林 彰子^{1*}・浜口 毅²・篠原もえ子^{2,3}・山田 正仁²

我が国における認知症の患者数は500万人を超えている¹⁾。国際アルツハイマー病協会の報告によると、2012年の世界の認知症患者数は4,400万人であり、2050年には1億3,500万人に達すると予測されている。認知症は病名ではなく病態を指し、脳や身体の疾患が原因で、一旦発達した知的機能が低下し、記憶・判断力などの持続的障害があり、それにより普通の社会生活が困難となる状態と定義される。世界的に見ても、認知症の原因の60～70%はアルツハイマー病(AD)型認知症であり、ADを克服することが認知症研究の最大の課題といえる。ADの病理学的特徴は、脳の中に老人斑と神経原繊維変化と呼ばれる2つの構造物を有していることである。主に前者はアミロイドβタンパク質(Aβ)が、後者はタウタンパク質が、機能を失い難溶性の凝集体として蓄積している。認知症の中でこれらの病理がみられるものをADと定義する。Aβの沈着は認知機能障害が現れる20年以上前から始まり、カスケード式に病態が進行することや、複数のAβをコードする遺伝子変異が遺伝性のADの原因となることなどから、Aβを理解することが病態の理解につながると考えられ、さまざまな修正をされながらも「アミロイド原因仮説」が提唱されている²⁾。一方、このような変化がなぜ脳内で起こるのか、病態進行に伴って現れる病理がそれぞれどのように関わりあっているのかについての詳細なメカニズムは明らかにされておらず、そのことがAD対策の難しさにもつながっている。現在、ADによる認知症に有効とされる薬剤は4種類が認可されているが、いずれも対症療法であり、AD病理を修飾する治療法ではないため、病気の進行速度そのものを低下させたり、発症を予防したりすることができない。日本において認知症の年齢別発症率の分布から³⁾、発症を5年遅らせることができれば、認知症患者数は半分になるとも見積もれる。以上のような背景から、ADの発症の遅延および予防法の確立が重要である。

食品成分によるAD予防

AD発症のリスクを高める因子については、疫学調査により、糖尿病、中年期高血圧、中年期肥満、喫煙、うつ、低身体活動、低知的活動などが示唆されている⁴⁾。また、国際アルツハイマー病協会のホームページでは、1) 心臓血管機能を健康に保つ心がけ、2) 運動習慣、3) 健康な食生活、4) 知的活動、5) 社会的活動、の5つの健康なライフスタイルを取り入れることで認知症のリスクを軽減できるとしている。筆者らは特に、3) 健康な食生活に着目し研究を行ってきた。現在、世界においてADの発症リスクを下げる理想的な食事は地中海食とされている⁵⁾。地中海食とはすなわち、シリアル、果物、魚介類、豆、および野菜を多く取り入れた食事スタイルのことで、このような食生活がAD発症リスクを下げるとされている。地中海食がAD発症リスクを低下させる理由の1つとして、野菜および果物に含まれるポリフェノールの作用が考えられている。野菜や果物を多く摂取し、フラボノイド類の摂取量が多い群では認知症発症が低いことが報告されている⁶⁻⁸⁾。また、アルコールの種類と認知症発症の関連性を調べた疫学調査では、デンマークの65歳以上の非認知症患者を対象とした3年間の生活習慣を追跡調査したところ、ビールやスピリッツに比べて、ワインを飲む群において認知症の発症リスクが低かった⁹⁾。ワインにはレスベラトロールやタンニンなどの重合ポリフェノールが豊富に含まれている。フランスの研究チームは、65歳以上の3777名に対して、死亡率、認知症およびADのリスクと、飲酒量の関係を3年間調査した。その結果、ワインを毎日3～4杯(375～500 mL)飲んでいる人は、飲んでいない人に比べ、認知症の発症リスクが約1/5、ADの発症リスクが1/4、死亡率が約30%低下していた¹⁰⁾。以上のように、ポリフェノールを多く含む食品を摂取する食習慣がAD発症予防につな

著者紹介 ¹ 東京大学大学院農学生命化学研究科食の安全研究センター E-mail: ashoko@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

² 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科学)

³ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科認知症先制医学

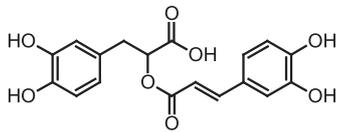


図1. ロスマリン酸の化学構造式

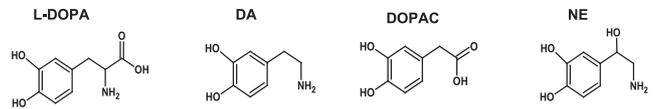


図2. RA 摂取により濃度が上昇したモノアミン類

がる可能性が示されているが、これらについては疫学的な知見が多く、科学的なエビデンスは少ないのが現状である。

AD 予防素材としてのロスマリン酸

金沢大学脳神経内科・山田らのグループは認知症地域コホート研究を起点に作用機序解明研究や予防介入試験を行い、ポリフェノールによるAD予防・治療効果に着目した研究を行ってきた。ポリフェノールの作用機序について本グループのOnoらはAβペプチドを用いた*in vitro*試験で複数のポリフェノールをスクリーニングし、シソやローズマリーに含まれるロスマリン酸(RA, 図1)が高いAβ凝集抑制を示すことを発見した¹¹⁾。

さらに、同グループのHamaguchiらはADのモデルマウスを用いて*in vivo*での検証を行った¹²⁾。コントロール食を10か月摂取したコントロール群では、アルツハイマー病の主病態とされる不溶性Aβの沈着や可溶性Aβオリゴマーの蓄積が確認された。一方で、コントロール食に0.5% RAを含んだ餌を摂取したRA群ではコントロール群と比較して有意なAβ沈着減少やAβオリゴマーの減少が見られた。以上の結果よりRAはAD予防・治療素材と成り得る可能性が示唆された。

ロスマリン酸の新たな抗AD作用

次に筆者らは、RA摂取によりAβ凝集が抑制されたマウス脳内ではどのような変化が生じているのかを探るため、前述のHamaguchiらのADモデルマウスの検討において脳内にAβが凝集したコントロール群、およびRAによりAβ凝集が抑制されたRA群のマウス脳をDNAマイクロアレイ解析に供しトランスクリプトミクスを行った¹³⁾。Rank products法による2群間比較を行い、FDR < 0.05を満たす有意に変動した遺伝子(DEG)を抽出した。これらをウェブ解析ツールDatabase for Annotation Visualization and Integrated Discoveryに供し、FDR < 0.05を満たすgene ontology (GO) termを抽出した。コントロール群と比較しRA群で変化している機能として、神経の発達、神経伝達、および記憶に関連するGO termが抽出された。さらに、RA群でどのような経

路が活性化されているかを予測するために、DEGをKyoto Encyclopedia of Genes and Genomesデータベース解析に供した。変動が高いと予測された上位10個のデータベースの中で筆者らはdopaminergic synapseに着目した。認知症患者の脳内においてドーパミン(dopamine, DA)の産生が減少していることや¹⁴⁻¹⁶⁾、ドーパミンの前駆体levodopa (L-DOPA)の投与により、認知機能改善がみられた¹⁷⁾などの報告が存在したからである。次に筆者らは0.5%のRAを含む普通食を野生型マウスに2か月間摂取させ、脳内におけるドーパミンに関連するモノアミン類を測定した。RA群の脳内ではL-DOPAおよび3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)が有意に高値を示した。また11日間の摂取により大脳皮質では、RA群においてL-DOPA, norepinephrine, DOPACが上昇およびDAが上昇傾向を示した。

DAにはAβ凝集抑制活性が報告されている¹⁸⁾。DAはオルトカテコール構造が酸化されo-quinone構造をとることにより、Aβペプチドの凝集しやすい求核性アミノ酸残基と共有結合、もしくはシッフ塩基を形成しプロトフィブリルを安定化させることによって線維形成を阻害するものと考えられている¹⁹⁾。今回濃度が上昇していたDA以外のモノアミンについてもオルトカテコール構造を有することから(図2)、筆者らは*in vitro*におけるAβ凝集抑制試験を行った。

Aβの中でも凝集活性の高いAβ₄₂を用いてThioflavin T β-Amyloid (1-42) Aggregation Kitで検討したところ、RA摂取により大脳皮質で濃度が上昇していた4種のモノアミンいずれにおいてもAβ₄₂の凝集を抑制した。以上の結果から、RAは直接Aβに結合し凝集を抑制する以外に、摂取後に脳内モノアミン類の合成を活性化させ、それらがAβ凝集を抑制するという作用を発揮している可能性が考えられた。これらのモノアミン類にはαシヌクレインの凝集抑制も報告されており、AD型以外の認知症での効果も期待できる。

ADは前述のように、長い年月をかけて少しずつ生じる脳内の変化であり、老化や生活習慣に起因するさまざまな要因が複雑に関係している。筆者らは脳内モノアミンの活性化以外にも抗ADにつながり得るRAの作用を

見いだしており、今後も引き続き食品によるAD予防を多角的に捉える研究を行っていきたいと考えている。

文 献

- 1) 厚生労働省「平成27年 認知症施策推進総合戦略」：
https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304500-Roukenkyoku-Ninchishougyakutaiboushitai-sakusuishinshitsu/02_1.pdf (2019/9/13).
- 2) Drew, L.: *Nature*, **559**, S2–S3 (2018).
- 3) 厚生労働省「老人保健福祉計画に当たっての認知症老人の把握方法について(平成4年2月老計第29号, 老健第14号)」：
<http://www.ipss.go.jp/publication/j/shiryu/no.13/data/shiryu/syakafukushi/436.pdf> (2019/9/13).
- 4) Barnes, D. E. and Yaffe, K.: *Lancet Neurol.*, **10**, 819 (2011).
- 5) Valls-Pedret, C. *et al.*: *JAMA Intern. Med.*, **175**, 1094 (2015).
- 6) Swaminathan, A. and Jicha, G. A.: *Front. Aging Neurosci.*, **6**, 282 (2014).
- 7) Commenges, D. *et al.*: *Eur. J. Epidemiol.*, **16**, 357 (2000).
- 8) Beking, K. and Vieira, A.: *Public Health Nutr.*, **13**, 1403 (2010).
- 9) Truelsen, T. *et al.*: *Neurology*, **59**, 1313 (2002).
- 10) Orgogozo, J. M. *et al.*: *Rev. Neurol. (Paris)*, **153**, 185 (1997).
- 11) Ono, K. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **287**, 14631 (2012).
- 12) Hamaguchi, T. *et al.*: *Am. J. Pathol.*, **175**, 2557 (2009).
- 13) Hase, T. *et al.*: *Sci. Rep.*, **9**, 8711 (2019).
- 14) Tohgi, H. *et al.*: *J. Neural Transm.-Park. Dis. Dement. Sect.*, **4**, 69 (1992).
- 15) Storga, D. *et al.*: *Neurosci. Lett.*, **203**, 29 (1996).
- 16) Trillo, L. *et al.*: *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **37**, 1363 (2013).
- 17) Stefani, A. *et al.*: *Front. Aging Neurosci.*, **7**, 67 (2015).
- 18) Ono, K. *et al.*: *J. Neurosci. Res.*, **91**, 1371 (2013).
- 19) Sato, M. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **288**, 23212 (2013).