

総説

天然生理活性物質による認知症の予防・改善について

齋藤清人¹⁾, 車炳允¹⁾, 米澤貴之¹⁾, 照屋俊明¹⁾, 永井和夫^{1,2)}, 禹濟泰^{1,2)}¹⁾中部大学生物機能開発研究所、²⁾中部大学応用生物学部

要 旨

本格的な高齢化社会を迎え、アルツハイマー病に代表される老人性認知症の増加が大きな社会的問題となっている。認知症とは、特定の病名ではなく、一群の症状を意味する。認知症の発症原因となる疾患には様々なものが知られているが、そのなかでも脳血管の破綻による脳血管性認知症 (vascular dementia) と神経細胞変性に基づくアルツハイマー病 (Alzheimer's disease) が最も多く、老人性認知症の 70~80% を占める。

わが国における抗認知症薬としては、コリンエステラーゼ阻害剤である塩酸ドネペジル (アリセプト) だけが唯一承認されているが、主に対症療法薬であり、その効果は限定的であるのが現状である。そのため新しい根本治療薬の研究・開発が社会的に所望されている。また、近年予防医学や補完代替医療に対する関心が高まるなか、天然物由来の生理活性物質の探索や研究が盛んに行われ、そのなかで認知症の予防や改善効果のある天然物や有効成分がいくつか報告されている。

本稿では、主に認知症治療薬の現状と認知症の予防・改善効果を有する天然物由来の生理活性物質についての知見を述べると共に、その有効性や可能性について概説する。

1. はじめに

本格的な高齢化社会を迎え、アルツハイマー病に代表される老人性認知症が増加する傾向にある。人口の高齢化に伴う老人性認知症患者の増加により、高齢者の QOL (Quality of Life) 低下や家族の負担、社会的経済的ケアコストの増大などが大きな社会的問題となっている。

認知症とは、「後天的な脳の器質的障害により獲得された知的機能が持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障を生じた状態」と定義されており、特定の病名ではなく、一群の症状を意味する。認知症の発症原因となる疾患には様々なものがある (表1)。しかし、その多くは脳血管性認知症 (vascular dementia) とアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) によるもので、老人性認知症の 70~80% を占める。日本における認知症は、脳血管性認知症が大勢を占めると言われていたが、最近の調査結果ではむしろ、欧米と同様にアルツハイマー病が主であることが明らかになった。脳血管性認知症とは、脳出血や脳梗塞により脳血流障害を引き起こし、大脳皮質

や海馬の神経細胞が損傷されるため認知・記憶障害が現れ認知症に至る疾患である。また、アルツハイマー病は、大脳皮質や海馬の神経細胞がきわめてゆっくりと進行性に変性し脱落することにより発症するものであるが、原因は不明である。

現在、わが国における抗認知症薬は、コリンエステラーゼ阻害剤の一つである塩酸ドネペジル (アリセプトR: エーザイ) だけが唯一承認されているが、主に症状の改善や進行遅延を目的とした対症療法薬である。しかし、未だ発症を含めその進行を阻止するような適切な根本治療薬は知られていない。そのため原因療法となりえる新しいタイプの抗認知症薬の研究・開発が社会的にも所望されている。また、近年、予防医学や補完代替医療に対する関心が高まり、天然物由来の生理活性物質の探索や研究が盛んに行われて、そのなかで認知症の予防や改善効果のある天然物や有効成分がいくつか報告されている。これら天然物由来の生理活性物質は、抗認知症薬開発におけるリード化合物としても非常に重要であり、

その応用が期待されている。

本稿では、主に抗認知症薬の現状と認知症予防および改善効果を有する天然物生理活性物質について、現在、

我々が注目している天然生理活性物質のノビレチンとプロポリスに関する知見と研究成果を簡単に述べると共に、その有効性や可能性について概説する。

発症原因	疾患
脳血管障害	脳血管性認知症(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)
脳神経変性	アルツハイマー病、ピック病、パーキンソン病/レビー小体病、ハンチントン舞踏病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症 など
感染症	クロイツフェルト・ヤコブ病、エイズ脳症、脳炎、髄膜炎、進行麻痺(神経梅毒) など
腫瘍	脳腫瘍 など
外傷	慢性硬膜下血腫、頭部外傷後遺症 など
内分泌・代謝障害	甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、糖尿病 など
栄養障害・中毒	ビタミンB ₁₂ 欠乏、ウェルニッケ-コルサコフ症候群、薬物依存症 など
その他	正常圧水頭症、神経ペーチェット、多発性硬化症 など

2. 認知症に対する薬物療法の現状

脳血管性認知症に対する薬物療法としては、その原因となる脳血管障害に対して治療が行われ、脳血管拡張剤などの脳循環代謝改善薬や脳神経細胞保護剤がある程度の予防・改善効果を上げている。アルツハイマー型認知症に対しては、コリンエステラーゼ(cholinesterase: ChE)阻害剤が主に使用されている。ChE 阻害剤は、コリン作動性ニューロンの進行性の脱落に伴う脳内アセチルコリン(acetylcholine: ACh)レベルの低下が、認知機能障害の原因の一部であるという「コリン仮説」に基づいて開発された抗認知症薬である(Bartus et al., 1982; Coyle et al., 1983)。その作用機序としては、AChの分解酵素であるChEの作用を阻害することにより、脳内のAChレベルを増加させ、認知機能を改善させるものである。現在欧米諸国における抗認知症薬としては、ChE 阻害剤のリバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)、タクリン(tacrine)及び塩酸ドネペジル(donepezil)が使用され効果を上げている(AD2000 Collaborative Study Group, 2004; Kaduskiewics et al., 2005)。また、日本では、唯一塩酸ドネペジルだけが承認されている。

最近では、N-メチル-D-アスパラギン酸(N-methyl-D-aspartate: NMDA)受容体拮抗薬のメ

マンチン(memantine)が抗認知症薬として欧米で承認され、日本においても現在第 Ⅲ 相試験が行われている。過剰なグルタミン酸などの興奮性アミノ酸は、グルタミン酸受容体を介して興奮毒性(excitotoxicity)による神経細胞死を引き起こす(Olney, 1969; Rothman, 1985; Choi, 1987)。脳血管障害やアルツハイマー病における神経細胞死についても、この興奮毒性の関与が強く示唆されている(Lipton, 1999; Mattson, 2004)。メマンチンは、グルタミン酸受容体の一つである NMDA 受容体を非競合的に阻害することで興奮毒性による神経細胞死を抑制する効果があり(Chen et al., 1992)、脳血管性認知症やアルツハイマー病に対して有効性が示されている(Orgogozo et al., 2002; Reisberg et al., 2003)。しかし、先に述べたように、ChE 阻害剤や NMDA 拮抗薬といったこれらの治療薬は、主に症状の改善や進行遅延を目的とした対症療法薬であり、未だ効果的な根本治療薬あるいは予防薬がないのが現状である。

近年、「アミロイド仮説」(図 1)に基づくアツルハイマー型認知症に対する根本治療薬の開発・研究が盛んに行われている。アミロイド仮説とは、脳内におけるアミロイドβタンパク(amyloid β protein: Aβ)の増加・蓄積による神経の変性・脱落がアツルハイマー病発症の原因とする仮説である(Hardy et al.,

2002)。現在、 $A\beta$ 産生に関与する 2 つのプロテアーゼ(β セクレターゼ、 γ セクレターゼ)の阻害やワクチンなどの免疫療法を含めた $A\beta$ 分解・除去の促進または誘導、 $A\beta$ 凝集の抑制など $A\beta$ をターゲットとした根本治療薬の開発・研究が進行している。また、それ以外にも、神経細胞の変性・脱落による神経ネットワークの破綻を修復するような新しいタイプの治療薬なども研究・開発されている。

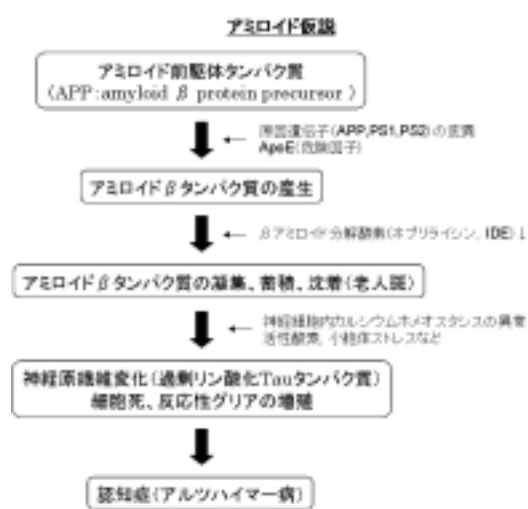


図1. AD発症機構: アミロイド仮説

3. 認知症の改善・予防に有効な天然生理活性物質

抗認知症薬である ChE 阻害剤のガランタミンは、もともとヒガンバナ科のスノードロップ(学名: *Galanthus nivalis*) から発見された天然物由来の化合物である(Thomsen et al., 1990)。現在、治験が行われている抗認知症薬のなかにも天然物由来の生理活性物質が有効成分あるいはリード化合物として数多く利用されている。また、近年になり予防医学や補完代替医療に対する関心が高まり、多くのサプリメントや健康食品が研究開発され商品化されている。そのなかにはイチョウ葉エキス(*Ginkgo biloba*)など認知症の予防や改善に有効なエビデンスを持った天然物由来成分が多く存在する。

現在、イチョウ葉エキス製品は日本において食品衛生法により、一般食品(健康食品)として取り扱われているが、ドイツをはじめ世界 55 カ国では医薬品に分類されている。イチョウ葉エキスには、多くのフラボノイド配糖体やギンコライド・ピロバライドなど特有のテルペノイド化合物が含まれている(Drieu, 1986)。その効果としては、脳血液

循環改善効果(Cesarani et al., 1998; Ernst, 2002)や血小板活性化因子(platelet-activating factor : PAF)阻害効果(Lamant et al., 1987; Braquet et al., 1991)などが報告されている。最近では、*in vitro* においてイチョウ葉エキスが $A\beta$ 凝集を抑制し、 $A\beta$ による細胞毒性から防御することが示めされた(Luo et al., 2002)。また、イチョウ葉エキスの規格基準品である EGb761 を用いた臨床試験においても、脳血管性認知症及びアルツハイマー病に対する有効性が数多く報告されている(Kleijnen et al., 1992; Wettstein, 2000)。

イチョウ葉エキス以外にも、DHA/EPA や緑茶エキス(カテキン)、ウコン(クルクミン)など多くのエビデンスや有効性を持つ天然生理活性物質はいくつかあるが、以下に我々が現在注目しているノビレチン(Nobiletin)とプロポリス(propolis)に関する知見と研究成果について紹介する。

4. ノビレチン(Nobiletin)

ノビレチンは、柑橘類に含まれる特有のポリメトキシフラボノイド(polymethoxylated flavonoids: PMFs)の一種である(Chen et al., 1997; Sugiyama et al., 1993)。

ノビレチンは、未分化神経細胞モデルであるラット副腎髄質褐色細胞腫由来の PC12D 細胞において、濃度依存的に神経突起の伸張作用を示し(図 2)、ラット初代培養海馬神経細胞においては、細胞内 cAMP レベルの上昇による PKA 及び MEK の活性化を介し、ERK/CREB のリン酸化及び CRE 依存的転写活性を促進することが明らかとされている(Nagase et al., 2005a; Matsuzaki et al., 2006)。この cAMP/PKA/ERK/CRE 依存的シグナル伝達経路の活性化は、記憶・学習の細胞機構の1つであるシナプス伝達の長期増強に重要な役割を果たすことが知られている(Abel et al., 1997; Frey et al., 1993)。

嗅球摘出(OBX)誘発性記憶障害マウスにおける受動回避反応試験及び Y 字型迷路試験では、ノビレチンを 11 日間経口投与(50 ~ 100 mg/kg/day)した結果、有意な反応潜時(Latency time : sec)の延長及び交替行動率(Alternation behavior : %)の回復が認められ、OBX 誘発性の受動回避記憶障害及び空間的作業記憶障害(短期記憶)を顕著に改善させた(Nagase et al., 2005b)。また、

A β_{1-40} をラット脳室に注入して作成した AD モデルラットにおいても、ノビレチンを 7 日間腹腔投与 (10-50mg/kg/day)した結果、A β 誘発性記憶学習障害の改善が認められている (Matsuzaki et al., 2006)。このようにノビレチンは神経成長因子 (Nerve growth factor: NGF) 様の作用により神経突起を伸張させ、神経細胞の変性・脱落に伴う神経ネットワークの破綻を修復すると共に、記憶学習と密接に関連するシナプス伝達の長期増強に重要な役割を果す PKA/MAPK/CREB 依存的シグナル伝達経路を活性化し、末梢投与による記憶学習障害の改善が認められた。以上の結果より、ノビレチンは全く新しいタイプの認知症の予防あるいは治療薬として有用であると考えられ、今後の応用と研究開発が期待される。

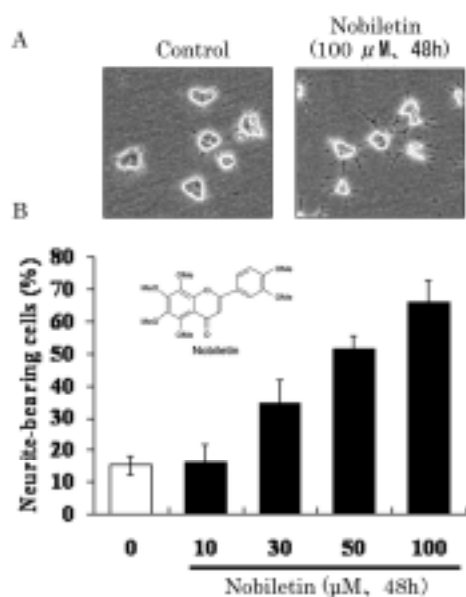


図2. PC12細胞における神経突起伸張作用；細胞形態の変化 (A)、神経突起伸張率 (B)

5. プロポリス (Propolis)

プロポリスは、セイヨウミツバチがさまざまな樹木から集めた樹脂を、唾液とともに噛み続けワックス状にしたものである。同じ蜂産品である蜂蜜やローヤルゼリー、花粉とは違って、採取できる量は非常に少なく、人工的に増量合成できない貴重品であり、古くから民間薬として世界各地 (特に欧米) で使用されてきた。プロポリスの生理活性としては、抗微生物 (細菌、真菌、原虫、ウイルス) 活性や抗酸化作用、抗炎症作用、抗腫瘍活性などが報告されている (中村ら, 2005)。近年では、多くの健康食

品やバイオ化粧品の原料として用いられている。プロポリスの成分は産地や起源植物によって異なり、必ずしも一定していない。大まかな組成物としては、樹脂成分 55%、ワックス成分 30%、精油成分 10%、花粉 5% であり、その主な成分としては、アルコール類、アルデヒド類、有機酸 (エステル) 類、アミノ酸類、芳香族酸類、芳香族エステル類、カルコン類、フラバノン類、フラボン及びフラボノール類、脂肪酸類、ケトン類、テルペノイド類など、ステロイド類、糖類などで、その含有成分は 300 種以上ともいわれ極めて多く、その殆どの基本成分は植物由来のものである (Marcucci, 1995; Banskota et al., 2001)。

プロポリスの神経保護作用に関する報告がいくつかある。網膜神経節細胞 (retinal ganglion cells: RGCs) において、プロポリス水抽出物及びその主成分であるカフェキナ酸誘導体 (caffeoylquinic acid derivatives) が、酸化ストレスによる細胞毒性から細胞を保護する神経保護作用が報告されている (Nakajima et al., 2007)。また、神経モデル細胞である PC12 細胞では、プロポリスのアルコール抽出物が過酸化水素 (H_2O_2) による酸化ストレスから細胞を保護し、中大脳動脈結紮虚血モデルマウスにおいても、プロポリス水抽出物の腹腔投与 (100 mg/kg) により、虚血に伴う脳組織傷害を軽減したと報告している (Shimazawa et al., 2005)。最近では、プロポリス由来のアルテピリン C (artepillin C) が、PC12m3 細胞において神経突起伸張作用を有することも報告されている (kano et al., 2008)。

我々の研究室では、アルツハイマー病の原因物質として考えられている A β の凝集・蓄積を抑制するような天然生理活性物質を探索していたところ、プロポリスのアルコール抽出物が濃度依存的 (3 - 30 μ g/ml) に A β_{1-42} の凝集を抑制し、PC12D 細胞における A β の細胞毒性を軽減する神経保護作用を見出した (図 3、データ未発表)。現在、プロポリスのアルコール抽出物中の A β 凝集抑制作用を有する活性成分の単離・同定を目標として更なる検討を行っているところである。

6. おわりに

近年の人口の高齢化に伴い老人性認知症は著しく増加しており、極めて深刻な社会的な問題となっている。このような状況から抗認知症薬の研究開発は最優先にす

べき課題である。本稿では、イチヨウ葉エキスやノビレチン、プロポリスについて紹介したが、現在も多くの天然生理活性物質による抗認知症薬の研究開発が行われている。今後、さらに新規生理活性物質の解析や薬理活性についての研究が進められ、ChE阻害剤のような対症療法薬に替わる、エビデンスに基づく認知症の予防・改善に有効な根本治療薬の開発が期待される。また、それと共により安全で効果的な治療薬の研究開発のため、アルツハイマー病の発症メカニズムの解明や早期診断法の確立が望まれる。

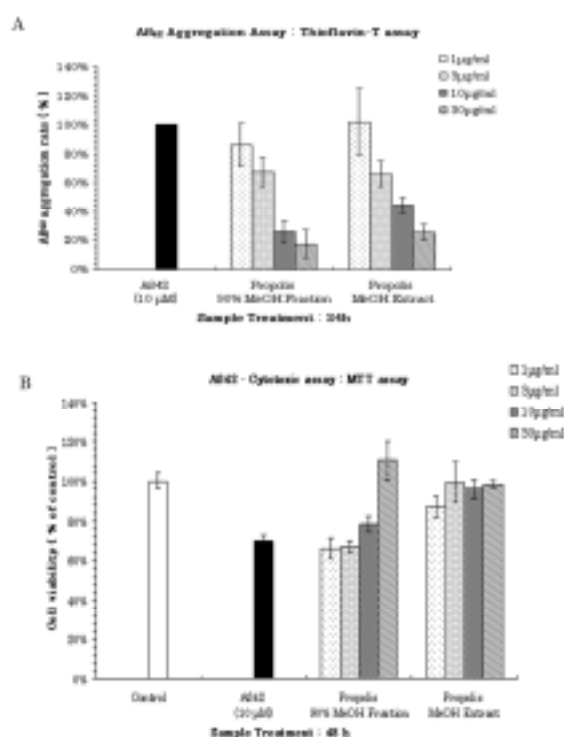


図3. プロポリスのアルコール抽出物によるAβ₂₅₋₃₅凝集抑制効果(A)、およびPC12細胞におけるAβ₂₅₋₃₅毒性からの細胞保護効果(B)。

引用文献

- Abel T., Nguyen P.V., Barad M., Deuel T.A., Kandel E.R., Bourtschouladze R. 1997, *Cell*, 88, 615-626.
- AD2000 Collaborative Study Group 2004, *Lancet*, 2105-2115.
- Banskota A.H., Tezuka Y., Kadota S. 2001, *Phytotherapy Research*, 15, 561-571.
- Bartus R.T., Dean R.L. 3rd, Beer B, Lippa A.S. 1982, *Science*, 217, 408-414.
- Braquet P., Hosford D. 1991, *J. Ethnopharmacol.*, 32, 135-139.
- Cesarani A., Meloni F., Alpini D., Barozzi S., Verderio L., Boscani P.F. 1998, *Adv. Ther.*, 15, 291-304.
- Chen J., Montanari A. M., Widmer W.W. 1997, *J. Agric. Food Chem.* 45, 364-368.
- Chen H.S., Pellegrini J.W., Aggarwal S.K., Lei S.Z., Warach S., Jensen F.E., Lipton S.A. 1992, *J. Neurosci.*, 12, 4427-4436.
- Choi D.W. 1987, *J. Neurosci.*, 7, 369-379.
- Coyle J.T., Price D.L., DeLong M.R. 1983, *Science*, 219, 1184-1190.
- Drieu K. 1986, *Presse Med.*, 15, 1455-1457.
- Ernst E. 2002, *Ann. Intern. Med.*, 136, 42-53.
- Frey U., Huang Y.Y., Kandel E.R. 1993, *Science*, 260, 1661-1664.
- Hardy J., Selkoe D.J. 2002, *Science*, 297, 353-356.
- Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H.P., van den Bussche H. 2005, *BMJ*, 331, 321-327.
- Kano Y., Horie N., Doi S., Aramaki F., Maeda H., Hiragami F., Kawamura K., Motoda H., Koike Y., Akiyama J., Eguchi S., Hashimoto K. 2008, *Neurochem Res.*
- Kleijnen J., Knipschild P. 1992, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 34, 352-358.
- Lamant V., Mauco G., Braquet P., Chap H., Douste-Blazy L. 1987, *Biochem. Pharmacol.*, 36, 2749-2752.
- Lipton P. 1999, *Physiol Rev.*, 79, 1431-1568.
- Luo Y., Smith J.V., Paramasivam V., Burdick A., Curry K.J., Buford J.P., Khan I., Netzer W.J., Xu H., Butko P. 2002, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 99, 12197-12202.
- Matsuzaki K., Yamakuni T., Hashimoto M., Haque A.M., Shido O., Mimaki Y., Sashida Y., Ohizumi Y. 2006, *Neurosci. Lett.*, 400, 230-234.
- Mattson M.P. 2004, *Nature*, 430, 631-639.
- Marcucci M.C. 1995, *Apidologie*, 26, 83-99.
- Nakajima Y., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. 2007, *Life Sci.*, 80, 370-377.
- 中村 淳, 松香 光夫 2005, *日本補完代替医療学会誌*, 2, 45-57.

- Nagase H., Yamakuni T., Matsuzaki K., Maruyama Y., Kasahara J., Hinohara Y., Kondo S., Mimaki Y., Sashida Y., Tank W.A., Fukunaga K., Ohizumi Y. 2005a, *Biochemistry*, 44,13683-13691.
- Nagase H., Omae N., Omori A., Nakagawasai O., Tadano T., Yokosuka A., Sashida Y., Mimaki Y., Yamakuni T., Ohizumi Y., 2005b, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 337, 1330-1336.
- Olney J.W. 1969, *Science*, 164, 719-721.
- Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöfler A., Möbius H.J., Forette F. 2002, *Stroke*, 33, 1834-1839.
- Reisberg B., Doody R., Stöfler A., Schmitt F., Ferris S., Möbius H.J. 2003, *N. Engl. J. Med.*, 348, 1333-1341.
- Rothman S.M. 1985, *J. Neurosci.*, 5, 1483-1489.
- Shimazawa M., Chikamatsu S., Morimoto N., Mishima S., Nagai H., Hara H. 2005, *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2, 201-207.
- Sugiyama S., Umehara K., Kuroyanagi M., Ueno A., Taki T. 1993, *Chem. Pharm. Bull.*, 4, 714-719.
- Thomsen T., Kewitz H. 1990, *Life Sci.*, 46, 1553-1558.
- Wettstein A. 2000, *Phytomedicine*, 6, 393-401.