

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：24405
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K11626
研究課題名(和文) 食品成分による認知症予防機序の解明とスクリーニングのためのバイオマーカーの構築

研究課題名(英文) Elucidation of dementia prevention mechanism by food components and construction of biomarkers for screening of it

研究代表者
湯浅 明子(小島明子)(KOJIMA-YUASA, Akiko)
大阪公立大学・大学院生活科学研究科・准教授

研究者番号：90295709
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、認知症症状が出現する神経変性疾患としてアルツハイマー病およびパーキンソン病に焦点を当て、細胞レベルおよび動物レベルの神経変性疾患モデルを作成し、食品成分による疾患予防効果とその作用メカニズムを明らかにし、さらにスクリーニングのためのバイオマーカーの構築について検討した。

その結果、ナンキョウ抽出物の予防効果について、ヒト認知症モデル動物を用いて検討したところ、認知機能改善効果が認められたこと、セサミノール、マテ茶抽出物においてはパーキンソン病予防効果を有すること、さらにNrf2-AREシグナル伝達が重要な役割を果たすことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症は、超高齢社会の解決すべき最重要項目の一つとなっている。認知症の発症には20~30年の歳月がかかることから、発症後に治療薬を投与しても治癒が困難である。そこで、一次予防の最重要項目である食生活から発症を予防することができれば、認知症患者の増加を抑えることができるのではないかと考えた。

認知症症状が出現する神経変性疾患としてアルツハイマー病およびパーキンソン病に焦点を当て、食品成分による疾患予防効果について基礎的研究を行ったところ、数種類の食品成分にその効果を有することを明らかにした。今後は、これらの研究成果を実用化に応用することが期待される。

研究成果の概要(英文)： In this study, we focused on Alzheimer's disease and Parkinson's disease as neurodegenerative diseases that cause dementia symptoms, created in vitro and in vivo neurodegenerative disease models, and clarified the preventive effects of these diseases on food components and their mechanisms. Furthermore, we examined the construction of biomarkers for screening.

When the anti-dementia effect of the extract of *Alpinia galangal* was examined using a human Alzheimer's disease model mice, it was found that the cognitive function was improved by increase of the concentration of blood ketone bodies. Furthermore, it was revealed that Sesaminol and the extract of *Yerba mate* have preventive effects on Parkinson's disease. We found that Nrf2-ARE signaling played an important role as the biomarkers for screening of neurodegenerative diseases.

研究分野：栄養機能科学

キーワード：機能性食品成分 神経変性疾患 SH-SY5Y 6-hydroxydopamine ロテノン Sesaminol マテ茶抽出物 ナンキョウ抽出物

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

認知症は、超高齢社会の到来とともに解決すべき最重要項目の一つとなっている。しかしながら、認知症に対する抜本的な治療方法はいまだ見出されていない。近年、脳内血流の増大や、細胞内で生じる不要タンパク質分解酵素であるプロテアソームの活性化が、認知症に一定の効果をあげることが明らかにされているが、認知症発症原因となるアミロイド β や α -シヌクレインなどの異常タンパク質の脳内蓄積には20~30年の歳月がかかることから、発症後に治療薬を投与しても治癒が困難である。そこで、一次予防の最重要項目である食生活に着目して、食生活から発症を予防することができれば、認知症患者の増加を抑えることができるのではないかと考えた。そのため、食品成分の作用メカニズムの解明が急務とされるが、現状はいまだ不十分である。

2. 研究の目的

生活習慣病としての認知症を本質的に予防するために、認知症予防効果とその作用機序が明瞭である食品成分を日常的に摂取することが早期予防の観点からも重要である。そこで本研究では、認知症症状が出現する神経変性疾患としてアルツハイマー病およびパーキンソン病に焦点を当て、細胞レベルおよび動物レベルの神経変性疾患モデルを作成し、食品成分による疾患予防効果とその作用メカニズムを明らかにし、さらにスクリーニングのためのバイオマーカーの構築について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) タイショウガ抽出物による認知症予防効果と作用機序の解明

ヒトの認知症（アルツハイマー病および前頭側頭型認知症）モデルとして開発されたAPPOSKマウス（変異APP-Tg）およびTau784マウス（イントロン変異タウTg）を用いて、ナンキョウ抽出物による抗認知症効果について検討する。

(2) 神経変性疾患（パーキンソン病）を予防する食品成分の探索とその作用メカニズム

～*In vitro* 実験系～

神経研究のモデルとして広く使用されているヒト神経芽細胞腫 (SH-SY5Y) を用いて *in vitro* パーキンソン病モデルを作成し、神経細胞死に対する食品成分の保護効果およびその作用メカニズムについて検討する。

～*In vivo* 実験系～

疾患モデル動物 (*in vivo* パーキンソン病モデル) を用いて、*in vitro* 実験の結果から神経変性疾患の予防効果が認められた食品成分による運動機能の改善効果について検討する。

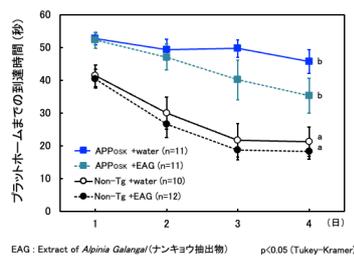
4. 研究成果

(1) タイショウガ抽出物による認知症予防効果と作用機序の解明

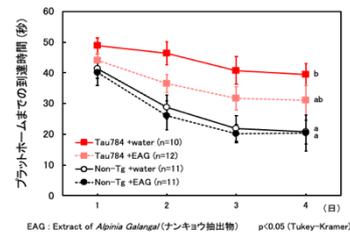
APPOSK マウス、Tau784 マウスおよびそれらの対照マウス (nonTg) に 0.017% ナンキョウ抽出物溶液または水を 2 ヶ月間経口投与した。行動試験には、モーリス水迷路試験を用いた。飼育終了後、血液、大脳、肝臓を病理組織学解析用および生化学的解析用に採取した。

その結果、APPOSK マウス、Tau784 マウスは対照マウスに比べて、認知機能は顕著に低下したが、ナンキョウ抽出物を投与することによって、認知機能の改善効果が認められた。かしながら、脳内アミロイド β 、タウタンパク質レベルは変化しなかった。一方、血清ケトン体濃度はナンキョウ抽出物の投与によって上昇した。

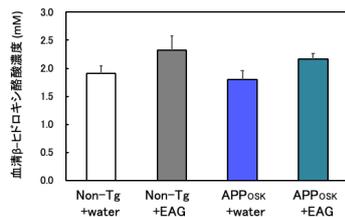
アルツハイマー病モデルマウス (APP_{OSK}マウス) の記憶力におよぼすナンキョウ抽出物の影響



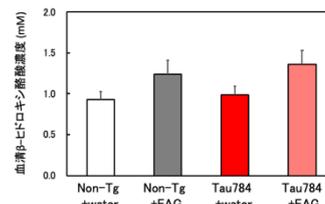
前頭側頭型認知症モデルマウス (Tau784マウス) の記憶力におよぼすナンキョウ抽出物の影響



アルツハイマー病モデルマウス (APP_{OSK}マウス) の血清ケトン体 (β -ヒドロキシ酪酸) 濃度におよぼすナンキョウ抽出物の影響



前頭側頭型認知症モデルマウス (Tau784マウス) の血清ケトン体 (β -ヒドロキシ酪酸) 濃度におよぼすナンキョウ抽出物の影響

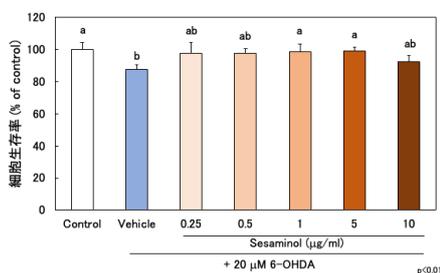


(2) 神経変性疾患 (パーキンソン病) を予防する食品成分の探索とその作用メカニズム

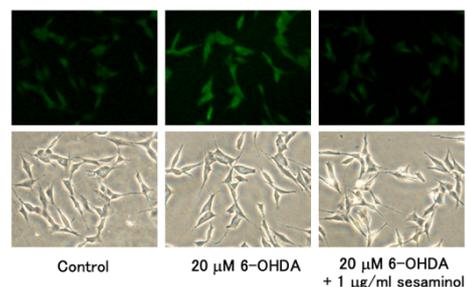
1) Sesaminol による神経変性疾患 (パーキンソン病) の予防効果

SH-SY5Y に、6-hydroxydopamine (6-OHDA) を添加して *in vitro* パーキンソン病モデルを作製した。6-OHDA によって有意に低下した SH-SY5Y の細胞生存率は、Sesaminol によってコントロールレベルまで回復した。また、細胞内活性酸素種産生量は 6-OHDA によって亢進したが、Sesaminol の添加によって顕著に抑制された。一方、核内の Nrf2 発現は、コントロールではまったく観察されず、6-OHDA の添加によってわずかな核内 Nrf2 発現が観察された。Sesaminol は、細胞質および核において強い Nrf2 発現が認められた。さらに、抗酸化酵素 (NQO1) 活性は同様の挙動を示した。

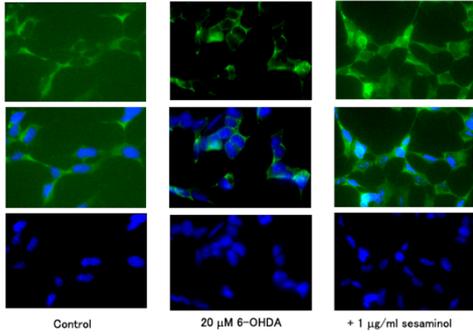
6-OHDAIによって誘導された神経細胞傷害におよぼすSesaminolの影響



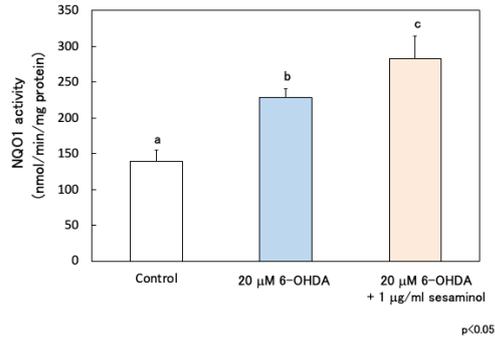
6-OHDAIによって亢進した細胞内活性酸素種産生量におよぼすSesaminolの影響



Nrf2の核内移行におよぼす 6-OHDAおよびSesaminolの影響

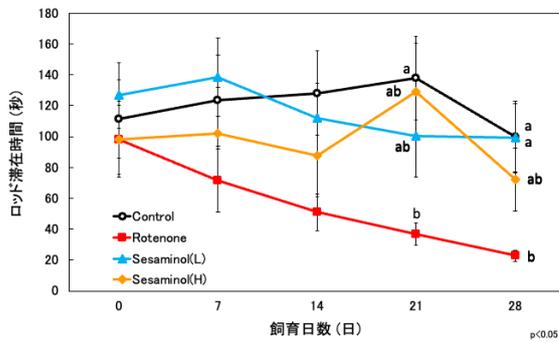


NQO1活性におよぼす 6-OHDAおよびSesaminolの影響

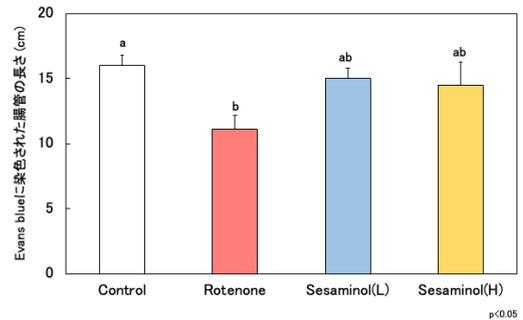


次に、C57BL6/J マウスに神経毒であるロテノンを経口投与して *in vivo* パーキンソン病モデルを作製した。ロテノン投与マウスの運動機能は、コントロール群よりも短かったが、0.008% Sesaminol 食または 0.0008% Sesaminol 食を摂食させることによってコントロールレベルに回復した。同様に、ロテノン群の腸管輸送機能は、コントロール群よりも有意に低下したが、Sesaminol 食群ではコントロールレベルを維持した。一方、中脳黒質における α -シヌクレインの発現は、ロテノン群では増加したが、Sesaminol 食群では減少した。さらに、ロテノン群は結腸粘膜の短縮と損傷を示したが、これらの結腸粘膜の異常は Sesaminol 食群においてほとんど観察されなかった。

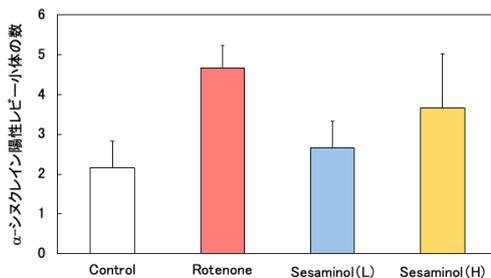
ロッド滞在時間におよぼす Sesaminol の影響



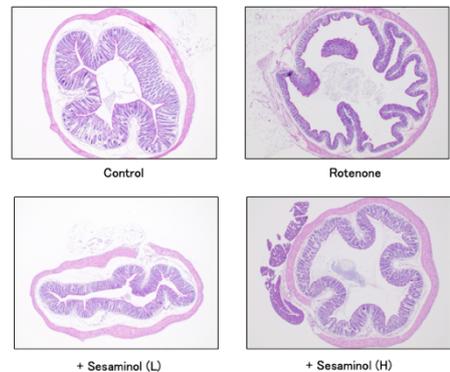
腸管輸送機能におよぼす ロテノンおよびSesaminolの影響



α -シヌクレイン発現におよぼす ロテノンおよびSesaminolの影響



結腸粘膜層の形態におよぼす Sesaminol の影響

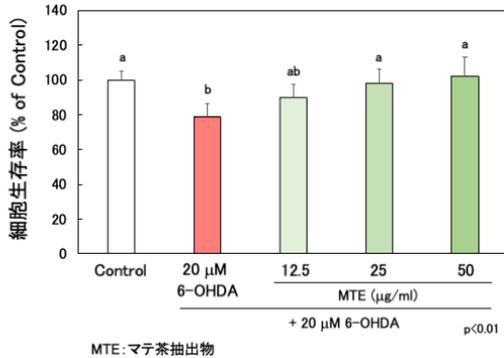


以上の結果から、Sesaminol は、パーキンソン病の予防効果を有することが明らかとなった。

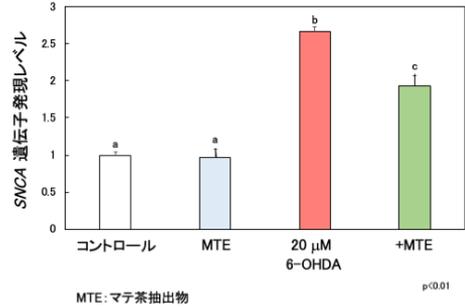
2) マテ茶抽出物による神経変性疾患（パーキンソン病）の予防効果

SH-SY5Y に、6-OHDA を添加して *in vitro* PD モデルを作製した。SH-SY5Y の細胞生存率は 6-OHDA によって有意に低下したが、マテ茶抽出物の添加によって有意に回復した。この作用メカニズムについて検討したところ、マテ茶抽出物は 6-OHDA による酸化ストレスおよびミトコンドリア機能障害、レビー小体の主成分となる α -シヌクレインをコードする *SNCA* mRNA 発現レベルを抑制することによって、神経細胞を保護することを見出した。

6-OHDAによって誘導された神経細胞傷害におよぼすマテ茶抽出物の影響

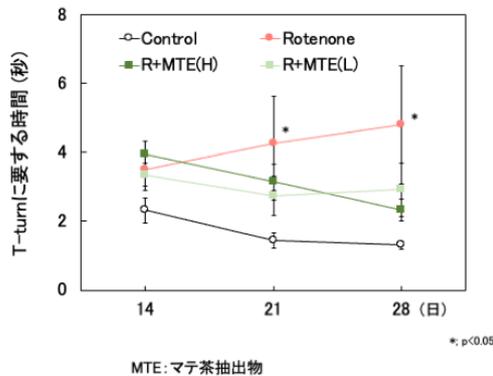


α -シヌクレイン (*SNCA*) 遺伝子発現レベルにおよぼす6-OHDAまたはマテ茶抽出物の影響

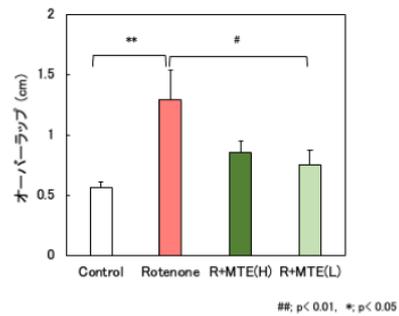


C57BL6/J マウスに神経毒であるロテノンを経口投与して *in vivo* PD モデルを作製した。運動機能の評価として Pole test および Foot print test を実施した。その結果、ロテノン投与マウスの運動機能は、コントロール群に比べて有意に低下したが、0.04%マテ茶抽出物食群の運動機能はコントロールレベルにまで回復した。同様に、ロテノン群の腸管輸送機能は、コントロール群よりも低下したが、マテ茶抽出物食群ではコントロールレベルを維持した。また、結腸粘膜の構造は、ロテノン群では、粘膜層の短縮や不規則性および炎症が観察されたが、マテ茶抽出物を摂食させることによって正常な形態が確認された。

運動機能(ポールテスト)におよぼすロテノンとマテ茶抽出物の影響



運動機能(フットプリントテスト)におよぼすロテノンとマテ茶抽出物の影響



以上の結果から、マテ茶抽出物は、パーキンソン病の予防効果を有することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 H. Kaji, I. Matsui-Yuasa, K. Matsumoto, A. Omura, K. Kiyomoto, A. Kojima-Yuasa	4. 巻 6
2. 論文標題 Sesaminol prevents Parkinson's disease by activating the Nrf2-ARE signaling pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HELIYON	6. 最初と最後の頁 e05342
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.heliyon.2020.e05342	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 K. Fujita, T. Norikura, I. Matsui-Yuasa, S. Kumazawa, S. Honda, T. Sonoda, A. Kojima-Yuasa	4. 巻 16
2. 論文標題 Carob pod polyphenols suppress the differentiation of adipocytes through posttranscriptional regulation of C/EBP	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248073
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0248073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 安田有里、湯浅 勲、湯浅（小島） 明子
2. 発表標題 Ecklonia cava polyphenolによるパーキンソン病の予防効果について
3. 学会等名 第61回日本栄養・食糧学会大会会近畿支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akiko Kojima-Yuasa, Haruka Kaji, Ayano Omura, Kunio Kiyomoto, Isao Matsui-Yuasa
2. 発表標題 Preventive effect of Sesaminol against Parkinson's disease by activation Nrf2-ARE signaling pathway
3. 学会等名 第22回国際栄養学会議（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田 有里、湯浅 勲、湯浅 (小島) 明子
2. 発表標題 Ecklonia cava polyphenolによるパーキンソン病の予防効果について
3. 学会等名 第61回日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯浅 (小島) 明子
2. 発表標題 マテ茶抽出物によるパーキンソン病予防効果とその作用メカニズム
3. 学会等名 第44回日本臨床栄養学会総会・第43回日本臨床栄養協会総会・第20回大連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松元圭代、広田 栞、鍛冶春花、湯浅 勲、湯浅 (小島) 明子
2. 発表標題 パーキンソン病に対するマテ茶抽出物の予防効果とその作用メカニズム
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯浅 (小島) 明子、鍛冶春花、松元圭代、大村文乃、清本邦夫、湯浅 勲
2. 発表標題 セサミノールはNr f2-AREシグナル伝達経路を活性化することによってパーキンソン病を予防する
3. 学会等名 第43回日本臨床栄養学会総会/第42回日本臨床栄養協会総会・第19回大連合大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松元圭代、広田 栞、鍛冶春花、湯浅 勲、湯浅（小島）明子
2. 発表標題 マテ茶抽出物によるパーキンソン病の予防効果と抗酸化メカニズムの検討
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松元圭代、広田 栞、鍛冶春花、湯浅 勲、湯浅（小島）明子
2. 発表標題 マテ茶抽出物によるパーキンソン病の予防効果とその作用メカニズム
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------