

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24658117

研究課題名(和文) 脳老化を防止する高機能食品成分の効果を検証する高感度試験法の開発とその応用

研究課題名(英文) Development of assay system for evaluating the effect of functional foods on the prevention of brain aging

研究代表者

久恒 辰博 (Hisatsune, Tatsuhiro)

東京大学・新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：10238298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：申請者が新規に開発したアルツハイマー病モデルマウスに高脂肪食を投与する糖尿病併発型アルツハイマー病モデルマウス(脳老化早期誘導マウス)を用いて、食品成分(DHA・カテキン・カルノシン、等)の脳老化予防効果を、当該モデルマウスの記憶行動試験を用いて検討した。また、ヒトの高齢者における脳老化の指標(サロゲートマーカー)を選定し、食品成分の効果検証に使うために、ヒト高齢者の学習記憶検査ならびにMRI画像取得検査を実施し、高感度評価システムの確立を進めた。

研究成果の概要(英文)：Brain aging is a normal biological process, but it may also be a risk factor for various dementias, such as Alzheimer's disease. It has been suggested that healthy lifestyle choices, such as regular physical exercise and social interactions, may decelerate the brain aging process. Dietary improvements may also protect the aging brain; however, few studies have assessed this possibility. In this study, we have developed the two assay systems based on mouse study and human study, for evaluating the effect of dietary supplementation on the prevention of brain aging.

研究分野：食品科学

キーワード：脳老化予防

1. 研究開始当初の背景

わが国において、超高齢化社会が進み、高齢者の割合が増え続けている。高齢化は先進国においてより早く進む傾向にあるが、そのスピードはわが国が群の抜いていて、およそ10年後には65歳以上の高齢者の割合が、諸外国に先駆けて30%を超えると予想されている。あらゆる観点で、健康で長生きであること「健康長寿」が望まれるが、高齢になると生活習慣病やがんなどの様々な疾患を罹患する割合が一段と高まる。

健康長寿を実現するために、様々な取り組みが国を挙げてなされている(内閣府作成の高齢社会白書に記載)。中でも生活習慣(食事・運動、など)の改善を通じた健康長寿を実現する方法の開発に期待が寄せられている。食品科学分野においても、食品成分の持つ機能性を活用した食品と健康との関係についての研究が長年実施されてきた。その成果として、主に生活習慣病改善の分野で、特定の機能性食品成分を含めた高機能食品(「特定保健用食品」)が開発され、国民の健康維持に貢献をしてきた。

高齢者の健康維持は、体の面と心の面に分けて、その対策が講じられている。心や精神的な面のうち、記憶力や認知機能が低下することにより日常生活ができなくなる認知症は、年齢を重ねるごとにその割合が高まる。2013年の6月には、厚生労働省の研究班から、認知症患者の割合は80歳以上に急増するとの発表があった。このデータによると認知症の有病率は、80歳代前半で約20%、80歳代後半で約40%、90歳代前半で約60%、そして90歳代後半で約80%と、5歳年齢を増すごとに20%ずつ上昇していることがわかる。

認知症患者を減らすためには、認知症が増え始める前である70歳代に、認知症を予防するための取り組みを進めることが求められる。食品科学分野においても、高機能食品成分を用いた脳老化防止、ひいては認知症予防に対する方法の開発に大きな期待が寄せられている。これまでに欧米諸国においては、高齢者ボランティアの協力による臨床研究が数多く実施され、多様な高機能食品成分(DHA やカテキン等)の脳老化予防に対する効果が調べられてきた。一方、臨床研究と相補的に進められるべき動物モデル研究に関しては、その開発がやや遅れていたが、申請者らは、脳老化の進行に対し、生活習慣病、特に糖尿病が、主要なリスク因子になっていることに基づいて、マウスの糖尿病モデル(高脂質飼料の投与)とアルツハイマー病モデルを組み合わせることによって早期に脳老化が誘導されるモデルマウスを確立し、食品成分の効果検証を進めてきた。本研究では、この動物研究の成果を活かし、ヒト高齢者の健康増進への貢献を目指した研究を行う。

2. 研究の目的

申請者が新規に開発したアルツハイマー病マウスに高脂肪食を投与する脳老化早期誘導動物モデルを用いて、食品成分(DHA・カテキン・カルノシン、等)の効果を、記憶行動試験を用いて評価する。

また、ヒトの高齢者における脳老化の指標となるサロゲートマーカーに関して、ヒト高齢者の学習記憶検査ならびにMRI画像取得検査を実施し、マーカーの選定を行う。

3. 研究の方法

【迅速な動物アッセイ系を用いた評価】

脳老化を抑制する食品成分を検索するために、従来(18か月)から比べると、極めて短期間(6か月)に効果を検証できる新しい試験方法(糖尿病モデル併用型アルツハイマーモデルマウス)を確立した。この方法を用いて、これまでに筋肉中に存在する抗酸化作用を持つイミダゾールペプチドの一つであるカルノシンに、脳老化を抑える作用があることを認めた。このモデルを用いて、同じく抗酸化作用を持つ食品機能成分(DHA・カテキン・フェルラ酸等)の脳老化に対する防止効果についてマウスの学習記憶試験を用いて調べる。水溶性の食品成分に関しては、飲水瓶より自由摂取投与を行う。予備試験の結果、マウスは投与する成分に関わらず、一日当たり約5mlを摂取することが分かっている。DHAなどの水には溶けにくい成分についても、食品添加物として使用される界面活性機能を持つ素材を用いて、溶液状にし、飲水瓶より自由摂取投与を行う。このモデルマウスを用いて、食品成分の脳老化予防作用を調べるためのアッセイ系を確立する。

【脳老化の指標となる代替マーカーを選定するヒトMRI画像研究】

MRIは非侵襲的な画像計測方法であるためヒトにおける研究に適している。これまでも、加齢に伴い、脳の容積が特に前頭葉を中心にわずかに減少することなどが認められている。また欧米の研究者により、日常的な運動を増やす生活習慣の改善により、MRI画像によって、脳老化を示す指標が可逆的に回復することも示されている。さらに、機能性の高い食品成分を適切に摂取し生活習慣にさらに改善することで、脳老化が一層可逆的に回復できることが期待できる。そこで、本研究では、中高齢者(40歳より80歳)の健常ボランティアの参加による食品成分摂取試験を実施し、その前後の脳MRI画像を取得し、脳組織の状態を取得したMRI画像を用いて評価することにより、脳の加齢変化を感度よく捉える方法を開発する。

4. 研究成果

動物モデル研究：

脊椎動物の筋組織中に存在する抗酸化作用を持つイミダゾールジペプチドであるカルノシンに高脂肪食投与によりアルツハイマー病マウスに誘導される認知機能の低下を完全に食い止める作用があることを確認した。そして、この私たちが開発したアルツハイマー病マウスに高脂肪食を投与する脳老化早期誘導動物モデルを用いて、各種の食品成分（DHA・カテキン・フェルラ酸、等）の効果を、記憶行動試験を用いて一群7匹以上のモデルマウスを用いて比較評価した。その結果、これら数種類の食品成分の中で、カルノシンの効果が最も強いことがわかった。その作用メカニズムについても、免疫組織化学的な方法を用いて、解析を進めた。

アルツハイマー病モデルマウスに高脂肪食を投与する糖尿病併発型アルツハイマー病モデルマウスを用いて、各種の食品成分の脳老化に対する予防作用を検証した。本モデルマウスでは、生後4カ月より8週間高脂肪食を投与するだけでコントロール群（通常食を投与した野生型マウス）と比較して、顕著な認知機能低下が生じる。マウスの学習機能の評価には、海馬機能に依存した文脈恐怖条件付け課題を使用した。高脂肪食投与の2週間後から、例えば、イミダゾールジペプチドであるカルノシンを6週間与えることにより、認知機能の低下が軽減されることが見出された。この評価系は、食品成分の脳老化に対する予防効果を調べるために比較的優れた実験系であると言える。

ヒト中高齢者研究：

本研究では、モデルマウス研究に加えて、食品成分の効果検証に使用する高感度ヒト試験を開発するために、MRI画像イメージング研究を行った。

MRI画像法としては、脳の容積を正確に計測する計測法である構造MRI。脳組織中の血管の中を流れる血流量を調べる計測法である血流MRI。脳組織中の神経軸索の状態を調べるDiffusion MRI。脳活動を評価する機能MRI（fMRI）。以上4つの計測パラメータを用いて、中高齢者のMRI計測を実施した。なお、本試験法について、東京大学の倫理審査委員会の承認を受け、そのプロトコルに基づき研究を実施した。

また、中高齢者の学習記憶機能を評価するためにコンピューターを用いた視覚記憶課題であるCantabテストの導入を行った。このテストは複数の視覚表示課題で構成されているが、中でもPALテストは海馬に依存した長期記憶機能を評価するために適した課題である。加齢に伴って、学習記憶機能と脳MRI画像とが連動して変化しているかど

うかについて評価を行った。得られた研究データに基づき、どのMRI画像計測が、脳老化を評価するための代替マーカーとして、一番適しているかについて考察した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- 1) Hisatsune, T., Higuchi, Y., Kaneko, J., Kida, J., Abe, Y., Fujinaga, R., Sato, M., Matsumoto, T., Morimatsu, F., Imabayashi, E., Matsuda, H. (2014). “Resting state-fMRI study on elderly people ingesting functional dipeptide from chicken: for the development of preventive interventions for Alzheimer’s Disease” *Alzheimer’s & Dementia* 10(4) Supplement, 418-419. 査読有
- 2) Hisatsune, T., Shibahara, M., Herculano, B.A., Abe, Y., Kaneko, J. (2014). “ β -Alanyl-L-Histidine ameliorates memory decline caused by feeding a high fat diet in a transgenic mouse model of Alzheimer’s Disease” *Alzheimer’s & Dementia* 10(4) Supplement, 631. 査読有
- 3) Herculano, B.A., Tamura, M., Ohba, A., Shimatani, M., Kutsuna, N., and Hisatsune, T. (2013) “ β -Alanyl-L-Histidine rescues cognitive deficits caused by feeding a high fat diet in a transgenic mouse model of Alzheimer’s Disease” *Journal of Alzheimer’s Disease* 33, 983–997. 査読有

〔学会発表〕(計 4 件)

- 1) 久恒辰博 「食品による脳老化予防の可能性」日本食品免疫学会 東京都、文京区 (2014.10.17)
- 2) 久恒辰博 「脳の老化を防ぐ方法」朝日カルチャーセンター新宿 東京都、新宿区 (2014.8.2)
- 3) 久恒辰博 「鶏肉由来高機能ジペプチドの脳老化予防への可能性」日本農芸学会 神奈川県、川崎市 (2014.3.30)
- 4) 久恒辰博 「生活習慣を改善して脳老化を防ぐ」抗加齢医学会 東京都、港区 (2013.9.16)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/hisatsune-lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久恒 辰博 (Hisatsune, Tatsuhiro)
東京大学大学院新領域創成科学研究科・
准教授

研究者番号：10238298

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：