

認知症の予防・治療技術開発の研究

～柑橘類果皮を用いた新しい戦略～

東北大学大学院工学研究科 前客員教授・名誉教授 大泉 康

本格的な高齢化社会を迎えた我国では、認知機能が低下した高齢者の運転による交通事故が増加していることが社会問題にもなっている。ごく最近の厚生労働省の推計によると、我国の認知症の人数は、現時点で305万人に達しており、10年前の2002年の149万人から約2倍にも増加したことになる。さらに、2015年に345万人、2025年には407万人と見込まれており、急激に増加の一途をたどると予測されている。認知症がきわめて深刻な病気にもかかわらず、その予防・治療技術がいまだ開発されていないため、この対策は高齢化が進んだ我国を含め、先進国が解決しなければならない最重要課題となった。

認知症の予防・治療効果を示す天然薬物を探索する研究を十数年前から進めてきた結果、陳皮（温州みかんの果皮）に含まれるノビレチンが、1）記憶障害改善作用、2）脳コリン作動性神経の変性抑制作用、3）脳内での β -アミロイド蛋白質（ $A\beta$ ）の蓄積抑制作用、4） $A\beta$ の神経毒性抑制作用を併せ持つ天然物であることを世界で初めて発見することに成功した。

ところで $A\beta$ の生成および蓄積が、アルツハイマー病の発病の原因として重要であるとの学説が最有力視されている。ラットに $A\beta$ 脳室内に持続的に注入することにより、急性アルツハイマー病のモデル動物を作成することができる。この記憶障害が起きたラットに、ノビレチンを連続投与（2週間）を行った後、8方向放射状迷路課題により、その効果を検討した結果、ノビレチンがその記憶障害を顕著に改善させた。

嗅球摘出マウスには、アルツハイマー病の臨床上の特徴に共通点が多いため、そのモデル動物として広く活用されている。ノビレチンは嗅球摘出によってコリン作動性神経の密度の減少を顕著に回復させると共に記憶障害

を改善させた。

ヒトの家族性アルツハイマー病遺伝子を導入したAPP Tgマウスは、アルツハイマー病患者と同様に、 $A\beta$ が脳の海馬に蓄積して、記憶障害が起きるため、必須なアルツハイマー病モデル動物として繁用されている。我々は、ノビレチンがこのAPP Tgマウスの記憶障害を改善させるとともに、その脳の $A\beta$ 量を顕著に減少させることを最初に示すことに成功した。

さらに、グルタミン酸受容体のサブタイプのひとつのNMDA（N-methyl-D- aspartate）受容体は、学習・記憶に重要な役割を果たしているが、 $A\beta$ はその機能を抑制することが知られている。そのため、その受容体の阻害剤であるNK-801をラットに投与すると、記憶障害を起こすので、これを認知症のモデル動物としてよく使用される。このモデル動物にノビレチンを1週間連続投与を行うと、記憶障害が顕著に改善されることが明らかとなった。

一方、培養神経細胞において、ノビレチンは $A\beta$ によるグルタミン酸誘発性PKA/CREBシグナル伝達の阻害を濃度依存的に抑制した。また、PC12細胞において、ノビレチンは記憶に重要な役割を果たす受容体の遺伝子発現を顕著に増加させた。これらのノビレチンの作用が、記憶障害の改善作用に大きく寄与していると考えられる。

我々は、これらの研究成果に基づいて、認知症の予防・根本治療に役立つ機能性食品の開発研究を現在展開している。最近、そのひとつのアプローチとして、「平成23年度農林水産物・食品の機能性等を解析・評価するための基盤技術の開発」（3ヵ年）における「柑橘類果皮を利用した抗認知症機能性食品の開発に向けた基盤技術の開発」を推進してきたので、その研究体制と最近の研究成果についても述べたい。