

平成30年2月26日（月） 第1回ロスマリン酸研究会

脳に良いスペアミントエキス ロスマリン酸の最新研究

河田 康志 先生

鳥取大学大学院 工学研究科 化学・生物応用工学専攻
生物応用工学講座 教授

阿部康二先生、古和久朋先生は、医師の立場から脳や認知症についてお話しされましたが、私は医師ではなく、工学研究科の化学・生物応用工学講座であり、主にバイオサイエンスの基礎研究の立場で、頭の脳、認知症について研究をしています。

本日は、「脳に良いスペアミントエキス ロスマリン酸の最新研究」と題して、認知症を含めてロスマリン酸がどのように病気に効くのか、研究の実例を示しながらお話しできればと思います。



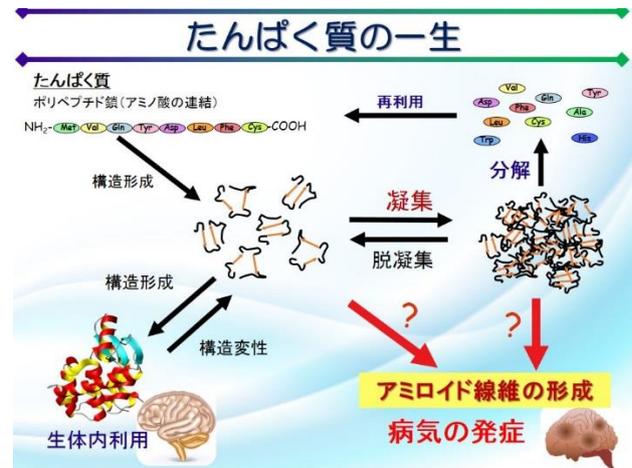
私の研究のメインターゲットは“たんぱく質”であり、そのたんぱく質が体の中でどのように作られ、そしてどのように機能するのか、という点から研究をスタートしました。

「たんぱく質」と聞くと、皆さんは肉、大豆、魚などを思い浮かべるとと思います。もちろん、これらの食品を摂取することは我々の体にとって大事であり、食品で摂るたんぱく質が体を構成する基となっています。アスリートが積極的にたんぱく質を摂り筋肉をつける、といったように、たんぱく質は筋肉を構成する上でとても役に立っています。

一方で、毒きのこや大腸菌などの細菌が作り出し、毒性を示す酵素もまたたんぱく質でできています。さらには、脳の病気の原因として知られるアミロイドベーター（アミロイド β ）が脳内でアミロイド線維凝集を作り、ろうじんはん老人斑が形成され、認知症など病気の原因となりますが、このアミロイド β も実はたんぱく質なのです。このように、たんぱく質には、体に良い働きをするものと、逆に悪い働きをするものがあります。

ではここで、たんぱく質がどのようにして体の中でできていくのか、たんぱく質の一生を考えてみましょう。たんぱく質は、20種類のアミノ酸から合成されて連結されています。ある一定の長さで繋が

ると“ポリペプチド”という形を作っています。このポリペプチドの形から最終的に折りたたまれて、立派な形のたんぱく質が作られれば、筋肉など体を構成する役に立つたんぱく質になります。このように、ひも状から立体構造のたんぱく質を作ることが私たちの体の中では普通に行えますが、一方で中間的な形のたんぱく質が残っていたり、あるいはもつれて線維状に凝集したりすることがあります。線維状に凝集したたんぱく質は典型的な悪い凝集なのですが、しかしそのような悪い凝集が起きて、我々の体の中では分解する機能が備わっていますので、分解して再度アミノ酸にもどし、再利用することができます。このように、たんぱく質のサイクルが正常に回ればよいのですが、しかし何十年も生きていくと、加齢と共に体内ではたんぱく質の中間体やもつれた凝集から「アミロイド線維」と呼ばれるものが作られてしまいます。このアミロイド線維は非常に硬くて分解できず、脳細胞にシミのようにたまり、老人斑になります。脳で老人斑が増えていくと、これが脳細胞に悪さをして「認知症」が惹き起こされてしまうのです。



アミロイド線維が体に溜まって起こる「アミロイド病」の典型例は、「アルツハイマー型認知症（アルツハイマー病）」です。これは、アミロイドβというたんぱく質が脳に溜まって発症します。アルツハイマー病の患者の脳の写真をみると、正常な人に比べて脳の隙間が多くなっています。つまり、脳細胞が欠落してしまうため、認知症になってしまうのです。

アミロイド病には、その他にもあります。「レビー小体型認知症^{しょうたいがたにんちしょう}」は、アミロイドβとは異なる「αシヌクレイン」というたんぱく質が線維化して溜まります。αシヌクレインが溜まると、その他にも「パーキンソン病」も発症します。パーキンソン病は手の震えなどが症状として起こる病気です。

また、「ALS^{エーエルエス}（筋委縮性側索硬化症^{きんいしゆくせいそくさくこうかしょう}）」という病気では「スーパーオキシドディスムターゼ（SOD）」という体内に備わっている抗酸化酵素が凝集してしまうことで惹き起こされますし、「狂牛病^{きやうぎゅうびょう}」ではプリオンというたんぱく質が脳に溜まると牛ならば狂牛病、人ならクロイツフェルト・ヤコブ病になります。他にも「II型糖尿病」ではアミリンが、「白内障」では目の水晶体中にあるクリスタリンというたんぱく質が凝集して発症に関わっています。

我々、鳥取大学の研究室では、認知症などの難病がなぜ起こるのか、またどうしたら防ぐことができるのかをテーマとし、食品の予防効果の研究を進めています。食品は我々が生きるために皆が食べるものですが、「医食同源」とも言われるように難病を防ぐ素材があれば、薬に毎日摂取しながら認知症を予防できます。

アルツハイマー型認知症の発症に関わるたんぱく質には、実は先ほどからお話しているアミロイドβ

の他にも、リン酸化された「タウ」と呼ばれるたんぱく質があり、この2つのたんぱく質が脳内に溜まって悪さをします。認知症は70歳くらいで多くの方が発症しますが、その25年くらい前からアミロイドβは溜まってきます。しかし、まだ認知症にはなっていない状態です。アミロイドβが溜まり始めた後に、遅れてタウというたんぱく質が溜まり始めます。タウが溜まるにつれて、記憶力が低下してきて、認知症が平均70歳くらいで発症します。発症する前が軽い物忘れが表れる時期ですが、軽い物忘れになるさらに前、50歳代やもっと前から予防に取り組むことが出来れば非常に良いでしょう。

アルツハイマー型認知症

アミロイドβの蓄積 → **脳の萎縮**

老人斑が徐々に蓄積... 病気の発症へ

原因:アミロイドペータ・タウタンパク質の凝集
異常なタンパク質の線維化・沈着が、脳細胞の毒になる
⇒線維化・凝集を抑えれば病気の予防につながる

Healthy Brain vs. Severe Alzheimer's

アルツハイマー型認知症の進行

アミロイドペータ(Aβ)と共に、タウ(タウタンパク質)が脳内に蓄積
⇒徐々に記憶の低下をまねき、認知症発症へと繋がる

海馬=記憶力
アミロイドペータ
タウ
予防に取組む
5年前 認知症発症
10年後 記憶力低下

平均 50 歳代 (症状なし) | 平均 70 歳代 (軽い物忘れ)

出典:「認知症は早期発見で予防できる」より改変引用

脳に良い食品に関してお話しします。脳は日々鍛えていくことが大切で、脳を働かせてシナプスを活性化させる、あるいは脳を育てていくための食事ではDHAやレシチン、チロシンやトリプトファンなどのアミノ酸を摂っていく必要があります。また、脳細胞、脳神経を良い状態のまま維持していくためには、運動をしたり十分な睡眠で脳を休ませたりすることも大事ですが、脳のサビつきや異常を防いで悪いたんぱく質を溜めないよう、日頃食べる物からビタミン、カロチノイド、そしてポリフェノールを摂ることが非常に重要になってきます。

その中でも、ポリフェノールの話をしたいと思います。食品成分から我々日本人がよく摂っているものとして、緑茶の「カテキン」というポリフェノールがあります。日本人が長生きするのはカテキンを日常的に摂る習慣があるからです。また、先ほどの古和先生のお話にもありましたが、インド人は明らかに認知症が少ないという理由にカレーを良く食べることが考えられており、カレーのターメリックには「クルクミン」というポリフェノールが入っているからです。その他、玉ねぎには「ケルセチン」、イチョウの葉には「ケンフェロール」という成分がありますが、今日の主役であるシソ科ハーブのスペアミントに含まれる「ロスマリン酸」もポリフェノールの一種で非常に有効です。

食品による認知症予防の可能性 ～植物性成分を中心に～

緑茶(カテキン) | カレー、ターメリック(クルクミン)

玉ねぎ(ケルセチン) | イチョウ葉 ※健康食品 (ケンフェロール、ギンゴライド) | シソ科ハーブ類・スペアミント (ロスマリン酸)

研究の概要

食品成分や抽出物 全134種
特異的な生理調節機能を制御

αシヌクレイン
・分子量14.5 kDa, 140残基からなる
・可溶性の天然変性タンパク質
・Lewy小体の主成分
◆レビー小体型認知症
◆パーキンソン病

アミロイドβ (Aβ₄₀₋₄₂)
・約40残基からなるペプチド
・アルツハイマー病患者の脳皮質に見られる老人斑の主な原因
◆アルツハイマー型認知症
・Aβ42は高い凝集能力、神経毒性を持つ

ロスマリン酸

Fluorescence Intensity vs. Time graph showing inhibition of amyloid formation.

①アミロイド線維形成の抑制効果
②生理活性物質の活性と構造の比較

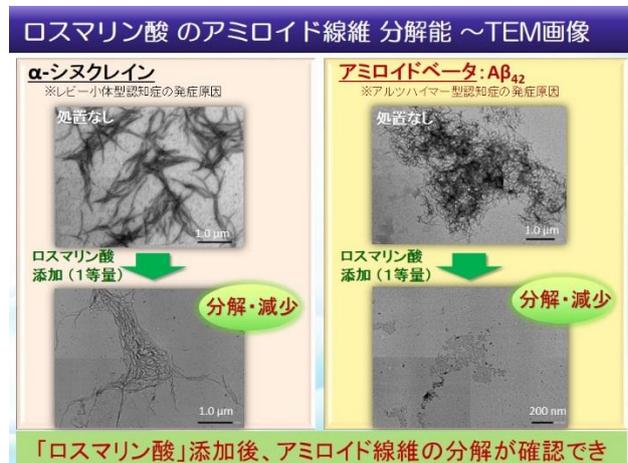
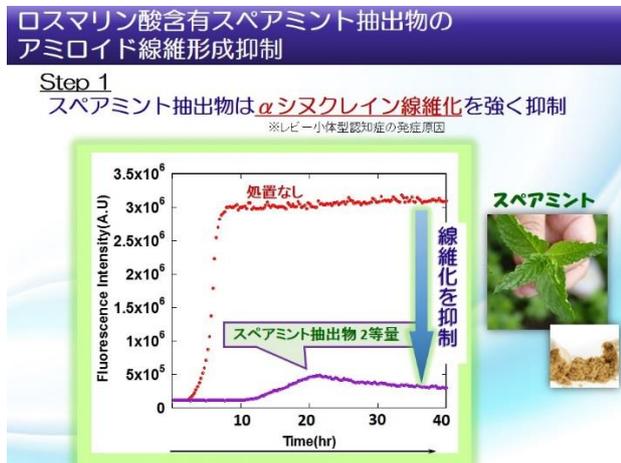
我々は、スペアミントやロスマリン酸をはじめとする全 134 種類の食品成分や抽出物を集め、 α シヌクレインやアミロイド β が凝集するのをいかに抑えるのか、特殊な装置を使い反応を見て、それぞれの素材の凝集抑制作用をチェックしました。様々な素材のなかで、特にロスマリン酸を含むスペアミント抽出物がアミロイド β の凝集を抑えることがわかりました。何も加えなければ α シヌクレインのたんぱく質がアミロイド線維に変化しますが、スペアミント抽出物を試験管に加えるとアミロイド線維化を強く抑えるという実験データが得られました。さらにスペアミント抽出物の量を 2 倍、5 倍と増やすに伴い、アミロイド線維が形成されなくなっていくのがわかります。これはアミロイド β でも同様でした。

つまり、スペアミントのようにロスマリン酸を含むハーブをしっかり摂れば、認知症を予防できる可能性があります。

次に、形成されてしまったアミロイド線維に対するロスマリン酸の分解作用について調べたところ、 α シヌクレイン、アミロイド β が時間と共に凝集していきませんが、アミロイド線維が形成された途中でロスマリン酸を添加すると、既に形成されたアミロイド線維がだんだんと減少していききました。本当に線維がなくなっているのかどうか、電子顕微鏡で実際に見て調べましたが、 α シヌクレイン、アミロイド β のどちらもアミロイド線維がなくなっています。つまり、一度できたアミロイド線維であっても、ロスマリン酸を加えれば分解できることを示した結果です。

さらに、アルツハイマー型認知症のもう 1 つの原因たんぱく質「タウ」の凝集に対しても調べた結果、ロスマリン酸を含むスペアミント抽出物を加えることで凝集が減りました。

これらのことから、アルツハイマー型認知症を発症させる 2 大原因たんぱく質である「アミロイド β 」、「タウ」、そしてレビー小体型認知症を発症させる原因たんぱく質「 α シヌクレイン」の凝集を抑制する効果をもつロスマリン酸、ロスマリン酸を含むスペアミントは、認知症を予防する食品として有望ではないかと考えます。



認知症の予防には、脳内で悪いたんぱく質のアミロイド線維形成を早くから抑制することが重要です。私たちの研究では様々な植物素材で試験を行った結果、ロスマリン酸を含むスペアミント抽出物にアミロイド線維の凝集を抑える効果をもつことが実験的に証明されました。このような素材を若いうちから飲んでいるとアミロイド線維の凝集ができ難くなり予防に繋がるとは思われますが、実際に形成されてしまったものに対しても分解・減少させる効果が期待できます。

ロスマリン酸は認知症を予防できる可能性をもつ素材として、次はヒト臨床試験においても良い結果が期待できる素材です。以上、基礎研究の立場から、ロスマリン酸がどのように認知症を防ぐのかについて、お話しさせていただきました。