ISSN 1343-9502 CODEN:FSTYFF
令和3年8月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻291号 平成11年12月22日 第三種郵便物認可

FOOD STYLE 21

食品の機能と健康を考える科学情報誌

08
AUGUST 2021
- 291 -

フレイル対策

骨と骨格筋からの心身の健康

食のミライ技術フェア 2021
開催ガイド | 9月9・10日 日本社会教育会館

特別寄稿

認知機能障害予防を実現するための食品開発

岐阜薬科大学
大庭卓也（おおばたくや）、原 英彰（はらひであき）

はじめに

認知症とは、世界保健機関（WHO）による国際疾病分類第10版（ICD-10）において、「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断など多数の高次脳機能障害からなる症候群」と定義されている[1]。わが国において、認知症患者数は2025年に730万人（高齢者人口の約20%）にまで増加すると推計されている[2]。また、65歳以上の要介護者における介護が必要になった主な原因について、認知症が最も割合が高い（男性15.2%、女性20.5%）[3]。今後さらなる高齢化社会の進展が予想されるわが国において、認知症患者数の増加とともに、医療費、介護費のような社会的負担の増加が予想される。したがって、認知症の患者数増加を抑制することが、認知症の社会的負担の削減にもつながると考えられる。

1. 認知症の現状（アルツハイマー病を中心に）

認知症はその原因により、いくつかの種類に分類される。現在広く知られている認知症は、アルツハイマー型認知症［アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）］、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、血管性認知症の4種類である[4,5]。認知症のなかでも、ADは認知症の主要な原因であり、約70%を占める。ADでは海馬・大脳皮質の神経細胞脱落に伴う脳の萎縮がみられる。さらに、アミロイド前駆タンパク質（amyloid precursor protein：APP）が切断されることにより生成するアミロイドβ（amyloid beta：Aβ）を主要構成成分とする老人斑の形成、リン酸化されたタウタンパクが神経細胞内に蓄積する神経原線維変化を特徴とする。ADの原因は完全には解明されていないが、Aβの凝集、

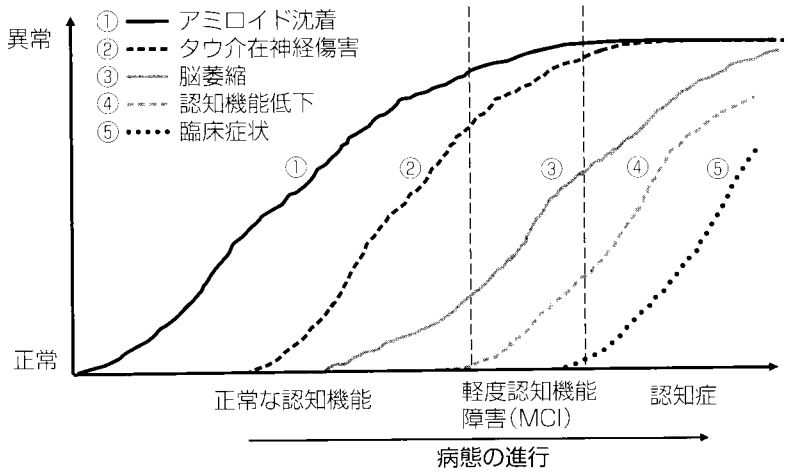


図1　アルツハイマー病（AD）の病態進行

アルツハイマー病（AD）では、Aβの凝集、沈着が先行し、それに続いてタウによる神経細胞障害が出現。結果的に脳構造の異常・記憶障害・臨床的な機能異常が順次出現するとされている（アミロイド仮説）。また、認知機能の低下はみられるが、認知症ではないADの前段階の状態を、軽度認知機能障害（mild cognitive impairment：MCI）という。（Jack CR Jr *et al.* 2010. *Lancet Neurol*より改変引用）

沈着が先行し、それに続いてタウによる神経細胞障害が出現し、結果的に脳構造の異常・記憶障害・臨床的な機能異常が順次出現するというアミロイド仮説が提唱されている(**図1**)[6]。日本では、現在ADの治療薬として4種類の薬が承認されているが、いずれも症状の進行を遅らせるのみであり根本的な治療薬は存在しない(2021年6月8日、米国においてAβ抗体であるアデュカヌマブが承認された。アミロイド仮説に基づく初めてのAD治療薬であり、日本においても承認申請が行われているため、新たな治療薬の登場が期待されている)。

また、認知機能の低下はみられるが、認知症ではないADの前段階と考えられる軽度認知機能障害(mild cognitive impairment：MCI)という状態が存在する。MCIは年間10～30%が認知症に進行する一方で、認知機能が正常なレベルに回復する人もいるという報告があることから、MCIの時点で認知機能を維持することが、その後の認知症発症抑制、すなわち予防につながると考えられる。しかしながら、MCIの段階で使用できる薬は現在存在しないため、できるだけ早い段階から予防的な使用ができるサプリメントによる認知症予防も重要と考えられる。

2. サプリメントと食薬区分

サプリメントは食品であり、医薬品とは異なる。サプリメントは主に健康な人が使用することが想定されており、健康の増進を目的とする。食品は「医薬品、医薬部外品、再生医療等に用いるもの以外の口に入れるもの(食品衛生法より)」となっているため、サプリメントを医薬品に使用される成分で開発することはできない。この食品と医薬品の境界を定めているものが「食薬区分」である。厚生労働省により定められる食薬区分は、「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」(医薬品リスト)」、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」(非医薬品リスト)」として例示されている。また、どちらのリストにも含まれていない成分は、非医薬品リストへの帰属を明らかにするために厚生労働省へ届け出る必要がある。したがって、アメリカでサプリメントとして使用されているからそのサプリメントが日本でも使用できるとは限らない。

そこで、「食薬区分改正」による医薬品リストと非医薬品リストの見直しが行われている。食薬区分改正では、①成分本質(原材料)が医薬品リストから非医薬品リストへ移行する、②非医薬品リストから医薬品リストに移行する、③リストにも含まれていない原料が非医薬品リストに収載される場合が挙げられる(**図2**)。①の例としてコエンザイムQ10(CoQ10)がある。元々は医薬品の成分として利用されていたが、2001年の食薬区分改正により非医薬品リストへ移行した。その結果、CoQ10を使用したサプリメントが販売されるようになり、現在では機能性表示食品としても販売されている。②の例としてはアシュワガンダがある。アシュワガンダはインドにおいて古くからアユールヴェーダで使用されているハーブであ

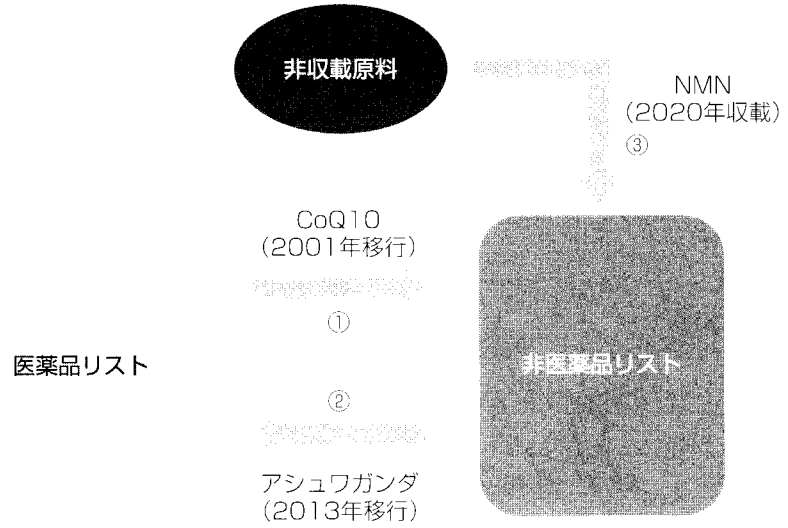


図2　食薬区分について

食品と医薬品を区別するために、厚生労働省が定めているものが「食薬区分」である。成分や原材料により「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」(医薬品リスト)」、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト」(非医薬品リスト)」に分類される。
(出典：odem.toyoshinyaku.co.jp/article/detail22/より改変引用)

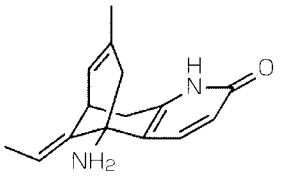
るが、日本でも非医薬品リストに収載されていた。しかし、含有成分のwithaferin Aに毒性があることから、2013年医薬品リストに移行した。医薬品リストに属する成分を含有したものは、例え海外でサプリメントとして販売されていても国内では医薬品とみなされる。③の例としてはニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)がある。NMNはさまざまな食品に含まれている成分であるが、2020年に非医薬品リストへ登録されたことにより、NMN含有サプリメントが注目を集めている。これらの例のように、食薬区分の改正はサプリメント販売に大きな影響を与えることもあるため、サプリメントを開発する上で食薬区分に十分注意する必要がある。

3. トウゲシバの機能性

私たち岐阜薬科大学薬効解析学研究室、田平武先生(順天堂大学大学院客員教授)ならびにアピ㈱他は、トウゲシバ(学名：*Huperzia serrata*)に着目して認知機能に関するサプリメントの開発に挑戦してきた。2016年トウゲシバの生態調査、原料確保を目的とした林間栽培や露地栽培の検討およびトウゲシバの抽出、粉末化の検討を行うために、岐阜県農商工連携ファンド事業費助成金に応募し、採択された。さらに、トウゲシバの機能性研究とサプリメント開発、トウゲシバ資源の保護および安定的な原料確保という観点で、大量増殖技術の確立を研究テーマとして、経済産業省の戦略的基盤技術高度化支援事業(サポイン)に応募し、採択された(2018～2020年)。

トウゲシバはヒゲノカズラ科に属するシダ植物で、中国の伝統的な生薬として打撲傷、統合失調症、筋挫傷、腫れの治療に用いられてきた[7]。トウゲシバから単離されたアルカロイドであるhuperzine A(**図3**)は、血液脳関門を通過し、脳内で可逆的選択的にアセチルコリンエステラーゼ(AChE)を阻害して、アセチルコリンの分解を抑制する[7,8]。また、huperzine Aはげっ歯類やサルの記憶障害モデルにおいてAChE阻害を通して記憶障害を改善することが報告されている[9,10]。また、huperzine AはAChE阻害作用に加え、NMDA受容体阻害作用を併せ持つことが報告されている[11,12]。すなわち、トウゲシバは、AD治療薬として使用されている薬剤の2つの作用機序を併せ持つ成分を含有する個性的な植物である。私たちはトウゲシバを抽出したエキス(以下WHS)を用いて、WHSの機能性を評価した。WHSはスコポラミン誘発認知機能障害モデルの認知機能障害を抑制した(**図4**)。また、WHSはMK-801誘発認知機能障害モデルの認知機能障害に対しても抑制した[13]。これらの結果は、WHS中のhuperzine AによるAChE活性阻害作用およびNMDA受容体阻害作用によることを示唆している[14]。

さらに、機能性評価として、酸化ストレスにも着目した。酸化ストレスはADのみならず、加齢に伴って上昇する。認知機能に関する機能性表示食品の成分であるイチョウ葉エキスも、抗酸化作用を有することが報告されている[15]。加えて、近年抗酸化サプリメントとして販売されているOxicut(Coenzyme Q10、アミノ酸、ビタミンを構成成分とする)がヒトの認知症予防に有効であることが報告され[16]、酸化ストレスの軽減は認知機能の低下を予防する重要な手段になると考えられるからである。マウス海馬由来神経細胞(HT22)を用いて、過酸



Huperzine A

図3　トウゲシバとHuperzine Aの構造

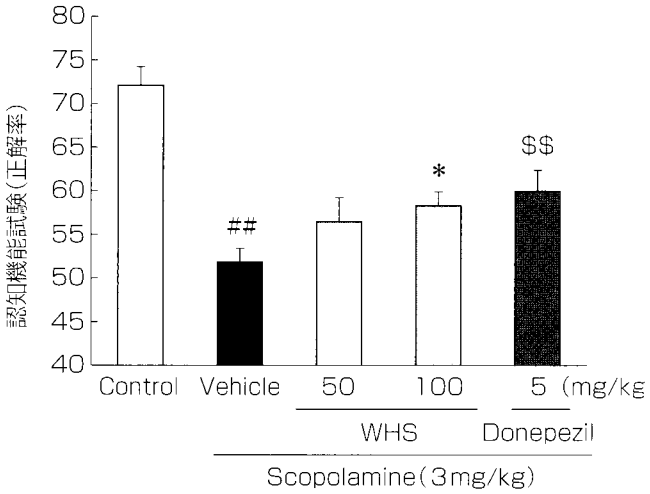


図4　トウゲシバ抽出エキス(WHS)の認知機能に対する作用
スコポラミン誘発認知機能障害モデルに対するWHSの効果。Mean±S.E.(n= 10-16)、##：p < 0.01 versus Control、$$：p < 0.01 versus Vehicle(Student's t-test)。*：p < 0.05 versus Vehicle(Dunnett's test)。(Ohba T *et al* 2020. *PharmaNutrition*より改変引用)

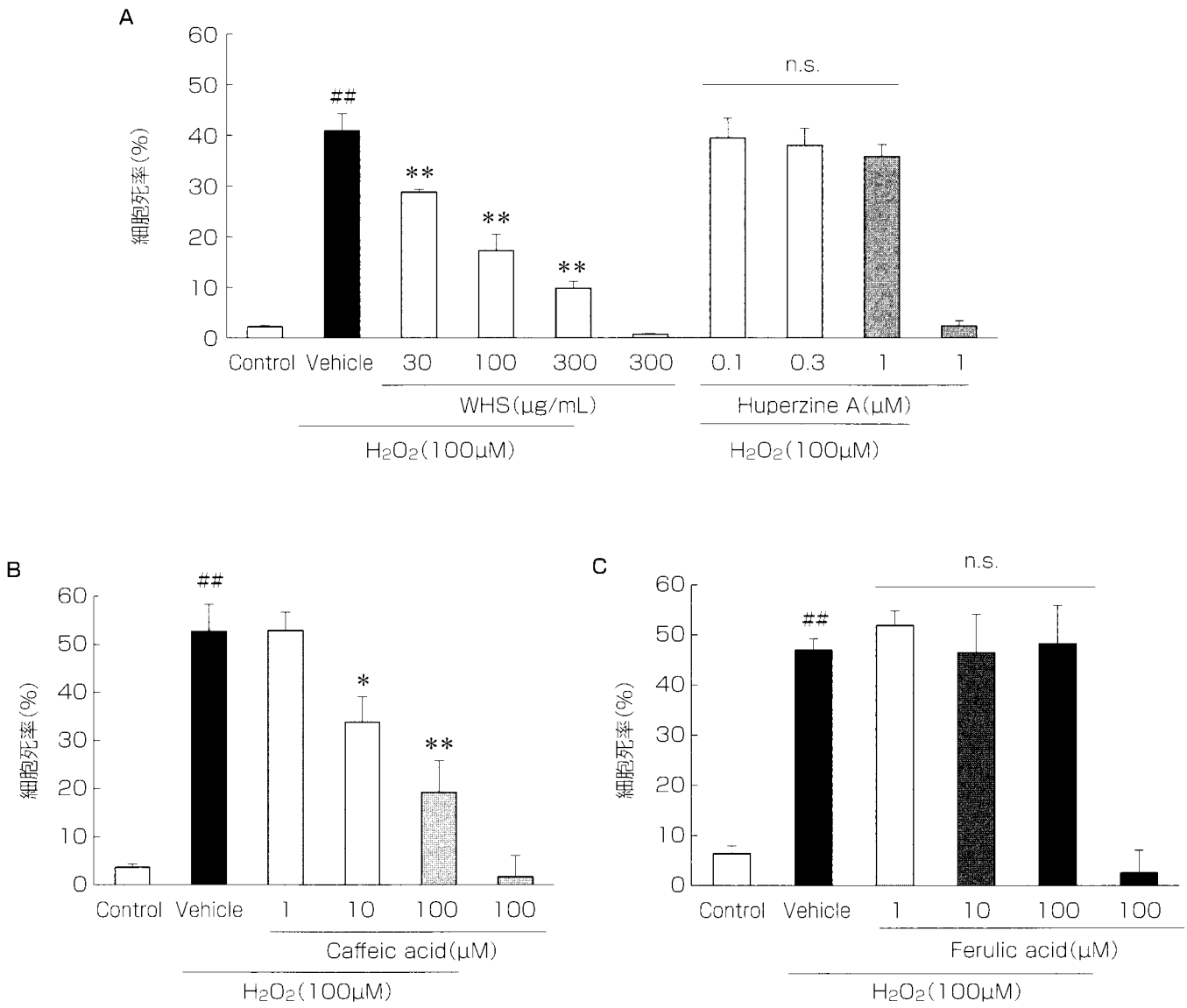


図5　トウゲシバ抽出エキス(WHS)の酸化ストレスに対する作用

H_2O_2誘導細胞死に対する(A)WHSおよびhuperzine A、(B)カフェ酸、(C)フェルラ酸の作用。Mean±S.E.(n = 5 or 6)、##：$p < 0.01$ vs. Control(Student's t-test)、*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$ vs. Vehicle(Dunnett's test)。(Ohba T *et al.* 2020. *PharmaNutrition*より改変引用)

化水素(H_2O_2)による酸化ストレスを誘導した。そして、酸化ストレスに対する細胞保護作用を検討したところ、WHSに細胞保護作用が認められた(**図4**)。しかしながら、huperzine Aには細胞保護作用が認められなかったため、WHS中の他成分の関与が考えられた。WHSの含有成分を分析したところ、カフェ酸、フェルラ酸の含有が多いことが示唆された。これら成分の細胞保護作用を検討したところ、カフェ酸のみが細胞保護作用を示した(**図5**)。以上の結果から、既存のAD治療薬の有する作用機序に加えて、酸化ストレス抑制作用も有していることを明らかにした[13]。

おわりに

2021年6月現在、「認知機能」をキーワードとして134件の機能性表示食品が販売されている。その関与成分の多くはDHA、EPA、イチョウ葉フラボノイド配糖体およびイチョウ葉テルペンラクトンである。これらは脳内の血流を改善し、脳を活性化することで認知症予防に繋げる効果を有する。トウゲシバのような神経伝達に直接働きかける成分によるサプリメント開発は、認知症予防法の拡充につながることが期待できる。

【参考文献】

1）日本神経学会：第1章 認知症全般，疫学，定義，用語，認知症疾患診療ガイドライン，2-17（2017）

2）認知症施策の総合的な推進について（参考資料）令和元年6月20日 厚生労働省老健局

3）平成28年版高齢社会白書（概要版）

4）Duong S, Patel T, and Chang F：Dementia What pharmacists need to know, *Can Pharm J*, **150**, 118-129（2017）

5）Whatmough C E：Dementia, *Handb Med Neuropsychol Appl Cogn Neurosci Second Ed*, **84**, 375-395（2019）

6）Jack C R, Knopman D S, Jagust W J, Shaw, L M, Aisen P S, Weiner M W, Petersen R C, and Trojanowski J Q：Hypothetical Pathological Cascade in Alheimer's Disease, *Lancet Neurol*, **9**, 1-20（2010）

7）Ferreira A, Rodrigues M, Fortuna A, Falcão A, and Alves G：Huperzine A from Huperzia serrata, a review of its sources, chemistry, pharmacology and toxicology, *Phytochem. Rev*, **15**, 51-85（2016）

8）Cheng D H, Ren, H, and Tang X C：Huperzine A, a novel promising acetylcholinesterase inhibitor, *Neuroreport*, **8**, 97-101（1997）

9）Tang X C, and Han Y F：Pharmacological profile of huperzine A, a novel acetylcholinesterase inhibitor from Chinese herb, *CNS Drug Rev*, **5**, 281-300（1999）

10）Ye J W, Cai J X., Wang L M, and Tang X C：Improving effects of huperzine A on spatial working memory in aged monkeys and young adult monkeys with experimental cognitive impairment, *J Pharmacol Exp Ther*, **288**, 814-819（1999）

11）Zhang Y H, Chen X Q, Yang H H, Jin, G Y, Bai D L, and Hu G Y：Similar potency of the enantiomers of huperzine A in inhibition of [^{3}H] dizocilpine（MK-801）binding in rat cerebral cortex, *Neurosci Lett*, **295**, 116-118（2000）

12）Gordon R K, Nigam S V, Weitz J A, Dave J R, Doctor B P, and Ved H S：The NMDA receptor ion channel, a site for binding of Huperzine A, *J Appl Toxicol*, **21**, *Suppl 1*, S47-S51（2001）

13）Ohba T, Fujimori H, Nakamura S, Kono H, Shimazawa M,and Hara H：Huperzia serrata and the constitute of huperzine A attenuate MK-801-induced cognitive dysfunction in mice via PKC-Erk pathway, *BPB Reports, in press*（2021）

14）Ohba T, Nakamura S, Shimazawa M, Hayashi Y, Kono H, and Hara H：Protective effects of Huperzia serrata and its components against oxidative damage and cognitive dysfunction, *Pharma Nutrition*, **13**, 100203（2020）

15）Bastianetto S, Ramassamy C, Doré S, Christen Y, Poirier J, and Quirion R：The ginkgo biloba extract（EGb 761）protects hippocampal neurons against cell death induced by β-amyloid, *Eur J Neurosci*, **12**, 1882-1890（2000）

16）Tadokoro K, Morihara R, Ohta Y, Hishikawa N, Kawano S, Sasaki R, Matsumoto N, Nomura E, Nakano Y, Takahashi Y, Takemoto M, Yamashita T, Ueno S, Wakutani Y, Takao Y, Morimoto N, Kutoku Y, Sunada Y, Taomoto K., Manabe Y, Deguchi K, Higashi Y, Inufusa H, You F, Yoshikawa T, Greiffenclau M M von, and Abe, K：Clinical Benefits of Antioxidative Supplement Twendee X for Mild Cognitive Impairment, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Prospective Interventional Study, *J Alzheimer's Dis*, **71**, 1063-1069（2019）

おおば・たくや / Takuya Ohba
岐阜薬科大学
2017年 岐阜薬科大学 薬学部 薬学科 卒業、2017年～2021年 岐阜薬科大学大学院 博士課程 薬学研究科 薬学専攻（薬効解析学研究室）、2017年 薬剤師免許取得、2018年～2020年 日本薬学会長井記念薬学研究奨励支援、2020年～2021年 日本学術振興会 特別研究員（DC2）

はら・ひであき / Hideaki Hara
岐阜薬科大学 学長
1983年 岐阜薬科大学卒業、鐘紡㈱薬品研究所、1988年 東北大学医学部脳疾患研究施設 神経内科留学、1994年 ハーバード大学医学部ニューロサイエンスセンター（神経内科）留学、1999年 参天製薬㈱眼科研究所、2004年 岐阜薬科大学生体機能分子学講座客員教授、2007年 岐阜薬科大学生体機能解析学大講座 薬効解析学研究室 教授、2007年 独立行政法人理化学研究所 分子イメージングプログラム研究代表者、2012年 岐阜薬科大学研究科長、2013年 岐阜薬科大学副学長兼研究科長、2021年 岐阜薬科大学学長、現在に至る。