

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2024年7月26日
大阪公立大学

ーパーキンソン病の予防効果に期待ー 海藻特有のポリフェノールが持つ新たな効果を発見

<ポイント>

- ◇海藻「カジメ」に含まれるポリフェノール（ECP）の、パーキンソン病予防効果を検証。
- ◇ECPの経口摂取が、運動機能の回復とドーパミン作動性ニューロンを保護することをモデルマウスで確認。
- ◇ECPが細胞内の活性酸素種の産生を抑制し、神経細胞の損傷を軽減する可能性を示唆。

<概要>

パーキンソン病は指定難病の一つで、神経伝達物質のドーパミンが減少することで発症します。しかし効果的な治療薬はなく、治療法や予防法の確立が重要な課題となっています。

大阪公立大学大学院生活科学研究科の安田 有里 大学院生（2023年度博士前期課程修了）、堺 真菜 美大学院生（博士前期課程2年）、小島 明子准教授らの研究グループは、食用としての歴史も長い海藻「カジメ」に含まれる、褐藻類特有のポリフェノール（ECP）の、パーキンソン病予防効果と作用メカニズムを検証。モデルマウスを用いた運動機能試験から、ECPの経口摂取により運動機能が回復することが分かりました。また、モデル細胞を用いてその作用メカニズムを調べたところ、ECPは細胞内のエネルギーセンサーであるAMPKを活性化し、神経細胞死を引き起こす活性酸素種の産生を抑制することが明らかになりました。

本研究成果は、2024年6月28日に国際学術誌「Nutrients」のオンライン速報版に掲載されました。



<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Nutrients

【論文名】 *Ecklonia cava* Polyphenols Have a Preventive Effect on Parkinson's Disease through the Activation of the Nrf2-ARE Pathway

【著者】 Yuri Yasuda, Tamaki Tokumatsu, Chiharu Ueda, Manami Sakai, Yutaro Sasaki, Toshio Norikura, Isao Matsui-Yuasa and Akiko Kojima-Yuasa

【掲載URL】 <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/13/2076>

パーキンソン病は高齢化に伴って患者数が増加するため、世界中で罹患者数の急増が大きな問題となっています。パーキンソン病の予防効果を有する食品成分を見出して、人々の健康に貢献できれば、と願っています。



小島 明子准教授

<研究の背景>

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) は、運動調節や認知機能に関与する神経伝達物質のドーパミンを作る神経細胞の変性や脱落によって発症する神経変性疾患で、難病に指定されています。ドーパミンが減少すると、動作の鈍化や手足の震え・こわばり、バランス能力の低下などの運動症状や、うつや不眠などの非運動症状を示します。高齢になるほど患者数は増加し、世界中でも患者数が急増していることから「パーキンソンパンデミック」と呼ばれ、警鐘が鳴らされています。

PD に対する特效薬はなく、現在は対症療法のみが行われているため、PD の治療法や予防法の確立は重要な課題です。本研究グループは、PD を予防することができる食品成分を見だし、日常の食生活に上手に取り入れることができれば、人々の健康長寿に貢献できるのでは、という発想から PD 予防効果を有する食品成分を探索しています。

<研究の内容>

海藻の *Ecklonia cava* (和名：カジメ) は、褐藻類特有のポリフェノールであるフロロタンニンを豊富に含み、高い抗酸化作用を有します。本研究グループではすでに、*Ecklonia cava* ポリフェノール (ECP) による高濃度グルコースによって誘導される、肝線維化抑制効果およびアルコール性肝疾患の予防効果を報告しています。そこで本研究では、ECP の新しい生理作用として、PD の予防効果とその作用メカニズムについて、PD モデルマウスを用いた動物実験と細胞実験で検証しました。中脳黒質には神経伝達物質であるドーパミンが大量に含まれており、ロテノンなどの農薬にさらされると、活性酸素種 (ROS) が過剰に生成されます。ROS の増加はドーパミン作動性ニューロンの死を誘発し、PD の発症に寄与するため、ROS 生成の抑制は PD の予防に不可欠です。

本研究ではまず、ロテノンの投与により作製した PD モデルマウスを用いて、2 種類の運動機能試験 (ポールテストおよびワイヤーハングテスト) を行いました (図 1)。ECP をロテノン投与 1 週間前から毎日経口摂取させた群を ECP 群、ECP を摂取していない群をロテノン群とし、ECP の摂取が運動機能に与える影響を調べました。その結果、ECP によって運動機能が回復することが分かりました。また、腸管運動機能や結腸粘膜の形態も ECP によって改善しました。さらに、中脳黒質部分におけるチロシンヒドロキシラーゼ*1 (TH) 発現を調べたところ、ロテノン群における TH 陽性ドーパミン作動性神経細胞は減少しましたが、ECP 群ではコントロールレベルにまで増加しました。これらのことから、ECP の経口摂取が PD モデルマウスの運動機能を回復させることが明らかになりました。

ポールテスト

動作緩慢の程度を測定する試験

棒の上端に上向きにマウスを掴ませ、完全に下向きになるまでの時間 (T-turn時間) と床に降りきるまでの時間 (Total時間) を 1日3回ずつ測定する。

- 運動機能障害が現れると、T-turnするまでに要する時間と Total時間が延長される。



ワイヤーハングテスト

握力、筋力を測定する試験

マウスを1 cm角の金網にしがみつかせてから金網をひっくり返す。マウスが35 cmの高さから落ちるまでの時間を測定する (最大5分間)。

- 運動機能障害が現れると、落ちるまでの時間が短縮される。



図 1 モデルマウスを用いたポールテストおよびワイヤーハングテストの様子

次に、ヒト神経芽細胞腫の培養液にロテノンを追加した PD モデル細胞を用いて、ECP による PD 予防効果の作用メカニズムをより詳細に検証しました。ECP をロテノンと同時に添加すると、ロテノンによって低下した細胞生存率は、コントロールレベルにまで有意に回復しました。また、細胞内 ROS 産生量を測定したところ、ロテノンは培養 6 時間後に細胞内 ROS 産生量を有意に増加させましたが、ECP によってコントロールレベルにまで減少しました。

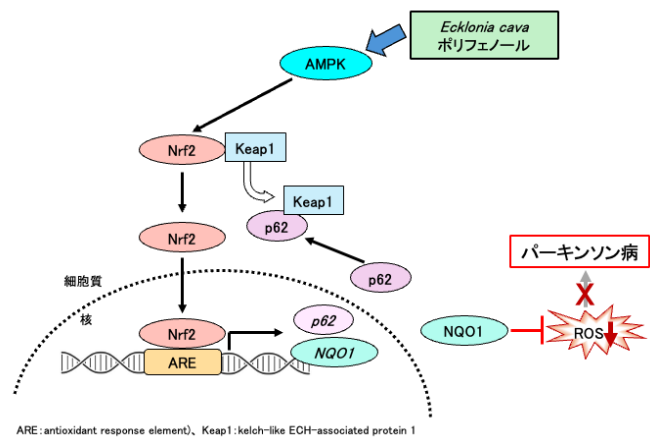


図 2 ECP による神経細胞保護効果の作用メカニズム

そこで、ECP による細胞内 ROS 産生量の減少メカニズムとして、Nrf2-ARE 経路^{※2}に着目しました。転写因子 Nrf2 は、ROS などの刺激を受けると、Keap1 から解離して核内へ移行します。核内へ移行した Nrf2 は、抗酸化応答配列である ARE に結合することで、抗酸化酵素の発現を誘導します。すなわち ECP は、Nrf2 の核内移行を促進し、抗酸化酵素の *NQO1* mRNA 発現量および NQO1 活性を増加させることにより、細胞内 ROS 産生量を減少させ、酸化ストレスを抑制することが明らかとなりました。さらに、ECP は、Nrf2 依存的に誘導される *p62* 遺伝子発現量を有意に増加させ、Nrf2 の持続的な活性化に関与することも見出されました。一方、ECP の神経細胞障害に対する保護効果および、ECP による Nrf2 核内移行の促進作用は、AMPK の阻害によって著しく抑制されました。これらのことから、ECP の神経細胞障害に対する保護効果には、AMPK が関与していることが分かりました。

<期待される効果・今後の展開>

本研究により、ECP が AMPK の活性化と細胞内 ROS 産生の抑制し、神経細胞の損傷を軽減する可能性が示唆されました。カジメは奈良時代から存在が知られており、古くから食用として利用されてきました。日本の伝統食品であるカジメが、パーキンソン病の予防に有効な新規食品成分となることが期待されます。

<資金情報>

本研究は、科研費 20K11626 の支援を受けて行われました。

<用語解説>

※1 チロシンヒドロキシラーゼ…チロシンをジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) に変換する酵素。DOPA はアドレナリン、ノルアドレナリンの前駆体であるドーパミンの前駆体である。ドーパミン作動性神経細胞のバイオマーカーとして用いられる。

※2 Nrf2-ARE 経路…生体内の抗酸化酵素の発現を上昇させる、抗酸化システムの一つ。

【研究内容に関する問い合わせ先】
 大阪公立大学大学院生活科学研究科
 准教授：小島 明子 (こじま あきこ)
 TEL：06-6605-2865
 E-mail：kojima-yuasa@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】
 大阪公立大学 広報課
 担当：竹内
 TEL：06-6605-3411
 E-mail：koho-list@ml.omu.ac.jp