

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2024年9月19日
大阪公立大学

認知症のない社会を目指して

漢方薬やハーブティーの素材に 認知症予防や脳を若返らせる作用があることを発見

<ポイント>

- ◇漢方薬やハーブティーの素材から、独自の製法で認知症を予防する食材を3つ開発。
- ◇これらのうち1つは認知症を予防するだけでなく、脳の若返り作用も持つことを明らかに。

<概要>

大阪公立大学大学院医学研究科 老化・認知症制御学寄附講座の富山 貴美特任教授らの研究グループは、同氏が起業した大学発ベンチャー セレブロファーマ株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役：富山 貴美）や帝人株式会社（本社：大阪市北区、代表取締役：内川 哲茂）などとの産学連携により、漢方薬やハーブティーの素材（図1）に、認知症を予防し脳を若返らせる作用があることを発見しました。

認知症は、異常なタンパク質が脳に蓄積し、神経細胞が変性することで発症します。神経細胞が死んだ後では、異常なタンパク質を取り除いても効果はないため、神経細胞が元気なうちから認知症を予防することが重要です。しかし、医薬品ではさまざまな条件をクリアする予防薬の開発が難しいため、本研究では食品に着目し、ハーブティーの素材であるママキ葉（成果①）や、漢方薬の素材である石菖（成果②）や酸棗仁（成果③）から、独自の 방법으로試料を調製しました。これらの試料を認知症モデルマウスや正常老齢マウスに1カ月間経口投与したところ、認知症モデルマウスの病理が改善され、認知機能や運動機能も回復しました。さらに酸棗仁は、老齢マウスの細胞老化を抑え、若いマウスと同レベルにまで認知機能を向上させました。これらの食材・製法を用いることで、中高齢者が自らの判断で購入・服用できる認知症予防食品の開発が可能となり、認知症の克服に役立つものと考えられます。

成果①は2023年10月2日（月）に国際学術誌「GeroScience」に、成果②は2024年5月23日（木）に国際学術誌「Nutrients」に、成果③は2024年9月13日（金）に国際学術誌「eLife」に、それぞれオンライン掲載されました。

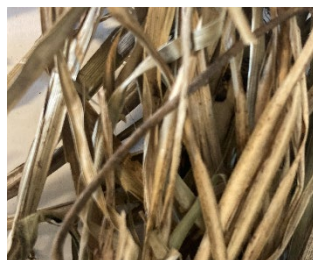


図1 ママキ葉（左）、石菖葉（中）、酸棗仁（右）

本研究は大学での研究成果をもとに、大学発ベンチャーを中心とする研究グループによって行われました。本研究で開発した食材は、認知症を予防するばかりでなく脳の老化を抑える働きも持っています。これらの食品で認知症ゼロ社会を目指します。



富山 貴美特任教授

<研究の背景>

認知症はアミロイドベータ (A β)、タウ、 α シヌクレインなどの異常なタンパク質が脳に蓄積し、神経細胞が変性することで発症すると考えられています。神経細胞が死んでしまった後では、いくら異常タンパク質を取り除いても効果はなく、神経細胞が元気なうちから予防する必要があります。予防は中高齢期から亡くなるまでの長期に渡るため、認知症の予防薬には、安全、安価で、さまざまな原因タンパク質に作用でき、傷んだ神経細胞を修復できること、さらには中高齢者が自らの判断で購入・服用できることが望まれます。しかし、単一成分からなる医薬品でこれらの条件を全てクリアするのは困難です。

また近年では、認知症や糖尿病など加齢 (aging) に伴って発症率が高まる加齢性疾患の背景には、身体機能の衰え、すなわち老化 (senescence) があり、特に細胞の老化が病気の発症・進行に重要な役割を果たしていると考えられるようになってきました。老化現象を制御することで加齢性疾患を予防・治療する試みも始まっています。このような背景から、本研究グループは、多彩な成分からなる食品であれば、上に述べた条件をクリアし、老化を抑えることもできるのではないかと考え、研究に着手しました。

<研究の内容>

東洋の生薬や西洋のハーブなど天然の素材から認知症への効果が期待できるものを探索し、漢方薬の素材である酸棗仁と石菖葉 (通常は根茎が用いられるが、本研究では葉を採用)、ハワイのハーブティーであるママキ葉に目を付けました。ママキについては、認知症予防食品を開発するために2020年に起ち上げた大学発ベンチャー セレブローファーマ株式会社単独で、酸棗仁と石菖葉は帝人株式会社と共同でそれぞれ研究を開始しました。

酸棗仁や石菖葉の熱水抽出物 (エキス) をアルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病・レビー小体型認知症のモデルマウスに投与したところ、脳のA β 、タウ、 α シヌクレイン病理が改善し、認知機能や運動機能が回復することを見出しました。また、ママキ葉の熱水抽出物 (エキス) でも、種々の認知症モデルマウスにおいて脳の病理が改善し、認知機能が回復することを確認しました。

次に、これらの効果をより強いものとするため、熱水抽出ではなく、単純に破碎しただけの粉末を作製し、その薬効をモデルマウスで調べました。その結果、酸棗仁の単純破碎粉末はエキスよりも強い脳病理改善効果、認知機能改善効果を示し、認知機能は正常マウスと同等かそれ以上のレベルにまで改善しました (図2)。また、熱水抽出後の残渣にも、エキスと同程度の活性が残っていることがわかりました。単純破碎粉末の強い効果は、熱水抽出では回収できない、あるいは消失してしまう有効成分が存在することを示唆しています。さらに、単純破碎粉末がエキスよりも強い効果を持つことは、石菖葉やママキ葉でも示されました。加えて、ママキ果実の単純破碎粉末は、ママキ葉のそれよりもさらに強い効果を示し、果実粉末を投与されたモデルマウスの認知機能は正常マウス以上のレベルにまで改善しました。

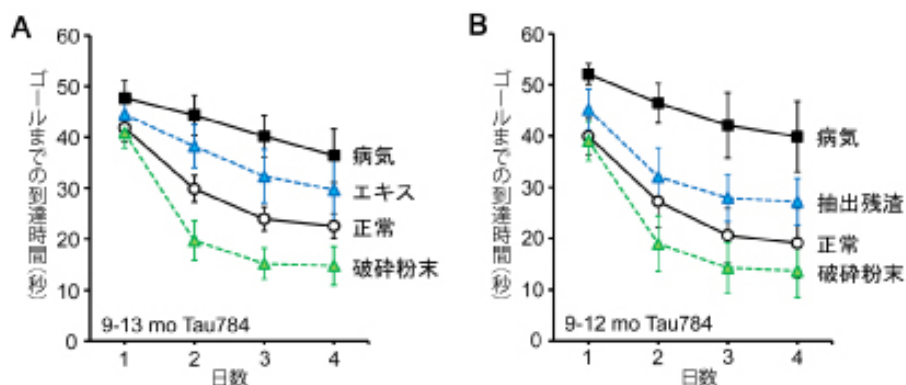


図2 酸棗仁のエキス、抽出残渣、単純破碎粉末による認知症モデルマウスの認知機能改善効果
前頭側頭型認知症のモデルマウスに酸棗仁のエキス (左図の青△)、抽出残渣 (右図の青△)、単純破碎粉末 (左右図の緑△) を1カ月間経口投与し、モリス水迷路で認知機能を測定した。
○が認知機能正常な野生型マウス、■が認知機能の低下した病気のモデルマウス。

酸棗仁の単純破碎粉末が、モデルマウスの認知機能を正常マウス以上のレベルにまで回復させるという結果は、この食材が脳の病理を除去するだけでなく、脳の機能そのものを向上させている可能性を示唆しています。そこで、正常の老齢マウスに1カ月間この試料を与え、認知機能と細胞老化の程度を若いマウスと比較しました。その結果、単純破碎粉末は老齢マウスの細胞老化を抑制し（図3）、認知機能を若いマウスと同レベルにまで向上させました。さらに、傷んだ神経細胞の修復に働く脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現や、神経新生も増加させることがわかりました。

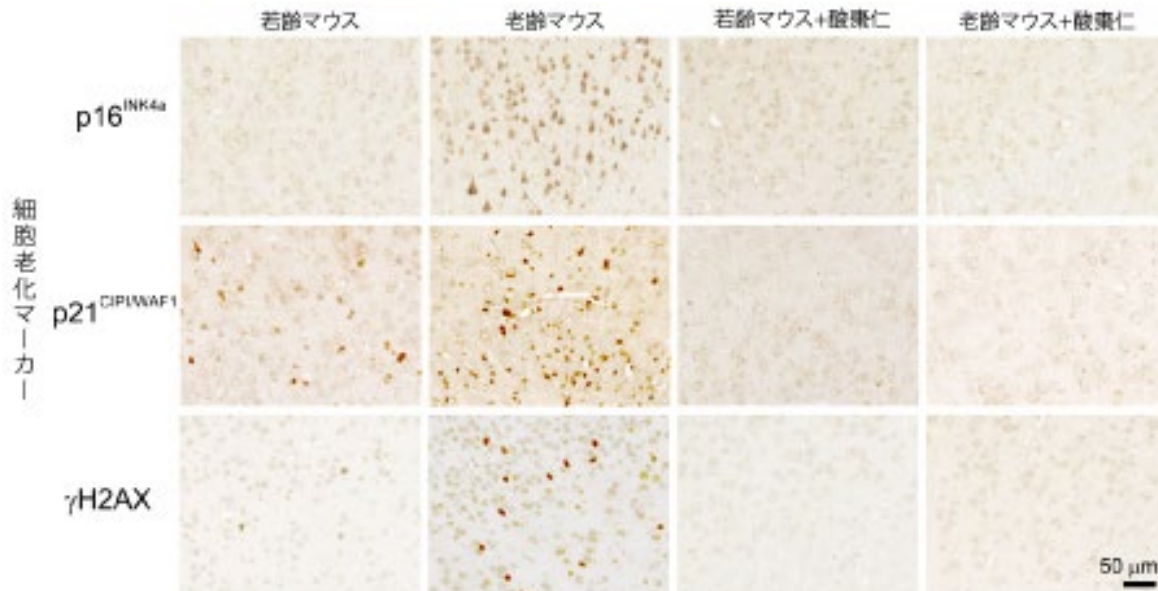


図3 酸棗仁の単純破碎粉末による老齢マウスの細胞老化抑制作用
17カ月齢の老齢マウス、8カ月齢の比較的若いマウスに酸棗仁の単純破碎粉末を1カ月間経口投与し、細胞老化マーカーであるp16、p21、 γ H2AXに対する抗体で脳を染色した。

以上の結果から、酸棗仁の単純破碎粉末は、認知症を予防し、脳を若返らせる作用を持つことが示されました。

<今後の展望>

今後は、これら食材が腸内細菌に与える影響や、老化の他の指標に与える影響およびその機序を解明するとともに、有効成分の同定も進めていきたいと考えています。

<資金情報>

本研究は、セレブロファーマ株式会社、帝人株式会社の研究助成を受けて行われました。

<掲載誌情報①>

【発表雑誌】GeroScience

【論文名】Hawaiian native herb Mamaki prevents dementia in four different mouse models of neurodegenerative diseases

【著者】Tomohiro Umeda, Keiko Shigemori, Rumi Uekado, Kazunori Matsuda, Takami Tomiyama

【掲載URL】<https://doi.org/10.1007/s11357-023-00950-y>

<掲載誌情報②>

【発表雑誌】 Nutrients

【論文名】 New Value of *Acorus tatarinowii*/*gramineus* Leaves as a Dietary Source for Dementia Prevention

【著者】 Tomohiro Umeda, Ayumi Sakai, Keiko Shigemori, Kunio Nakata, Ryota Nakajima, Kei Yamana, Takami Tomiyama

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.3390/nu16111589>

<掲載誌情報③>

【発表雑誌】 eLife

【論文名】 Simply crushed *Zizyphi spinosi semen* prevents neurodegenerative diseases and reverses age-related cognitive decline in mice

【著者】 Tomohiro Umeda, Ayumi Sakai, Rumi Uekado, Keiko Shigemori, Ryota Nakajima, Kei Yamana, Takami Tomiyama

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.7554/eLife.100737.1>

【研究内容に関する問合せ先】

大阪公立大学大学院医学研究科
老化・認知症制御学寄附講座
特任教授 富山 貴美 (とみやま たかみ)
TEL : 06-6645-3922
E-mail : gr-med-neurosci@omu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

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