

アルツハイマー病の発症因子アミロイドβオリゴマーを標的とした植物由来の 治療薬候補物質を発見

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センターは、アルツハイマー型認知症の発病の要となるアミロイドβタンパク質（Aβ）オリゴマーの神経毒性の低減を介して、病態を改善する効果を持つ植物由来の新しい治療・予防薬候補物質を発見することに成功しました。

アルツハイマー型認知症（アルツハイマー病）は、患者数の最も多い認知症疾患です。しかし、まだその治療は対症的なものに留まっています。この疾患においては、脳内に異常タンパク質であるAβが蓄積することが特徴ですが、最近、Aβの集合体であるAβオリゴマーが神経細胞のシナプスなどを障害し、病気の引金として働くことが明らかになってきました。

今回、研究グループは、神経細胞モデルを用いた研究によって、植物成分からAβオリゴマーの毒性を抑制する物質「チロソール」を同定しました。さらに、この物質をアルツハイマーモデルマウスに長期経口投与することにより、シナプス障害や酸化ストレス病態が改善するといった神経保護の効果が現れるとともに、認知障害が回復することを示しました。すなわち、チロソールはAβオリゴマーの持つ神経毒性を低減することによって、アルツハイマー病の病態を改善する効果を有する治療薬候補物質と考えられます。この研究成果は、アルツハイマー病の治療薬開発において、新たな方向性を開くという点で、大きな意義を持つものといえます。

研究成果は、日本時間 2019 年 6 月 22 日に、国際科学雑誌「Journal of Alzheimer's Disease」オンライン版に掲載されました。

■研究の内容

研究グループはまず、独自に確立した神経細胞モデルを用いた実験で、Aβオリゴマーの神経毒性を低減する天然物を探索しました。神経毒性の指標として、まず、アポトーシス誘導のマーカーである活性化カスパーゼ3を用いました。複数の植物エキスをAβ42オリゴマーと同時に添加し、検討したところ、紅景天エキスに神経毒性抑制効果が認められました。次いで、同エキス中の複数の含有成分について同様の実験系で検討を行い、チロソールに有意な毒性低減効果を見出しました（図1）。さらに、別の実験から、チロソールはAβ42の凝集には影響せず、凝集阻害による効果ではないと考えられました。また、Aβオリゴマーとチロソールを添加した細胞では、オリゴマーのみを添加した細胞に比べ

て、細胞障害の指標である酸化ストレス反応に関しても抑制効果が認められました。

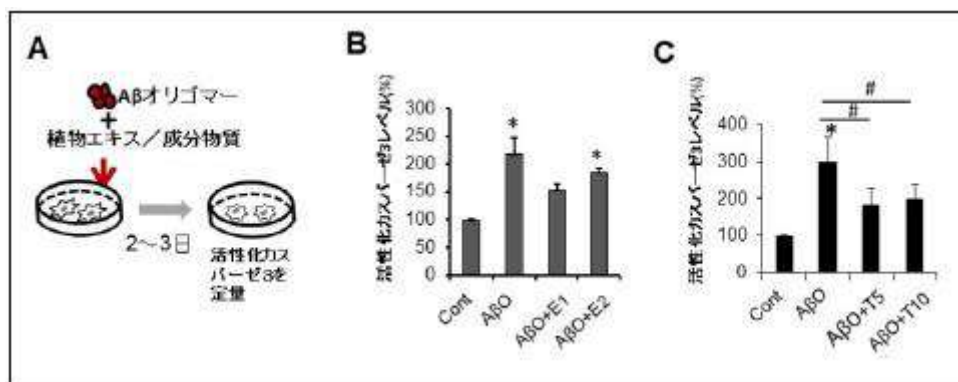


図1 培養神経細胞を用いたAβオリゴマー毒性低減作用を持つ物質の同定

次に、この物質が生体においても病態を修飾する効果があるか調べるため、マウスモデルへの慢性投与実験を行いました。マウスとしては、早期に発症するトランスジェニックマウスである5XFADマウスと、対照として野生型マウスを用いました。それぞれを2群に分け、一方には水のみを、他方にはチロソールを含む水を4ヶ月令から12週間または2ヶ月令から20週間投与しました。(チロソール投与量は約12.5 mg/kg/日)(2ヶ月令はAβ蓄積開始前、4ヶ月令はAβ蓄積開始後の年齢)(図2A)。これら4群のマウス間で、体重や血清検査に異常を認めなかったことから、チロソールの安全性が確認されました。

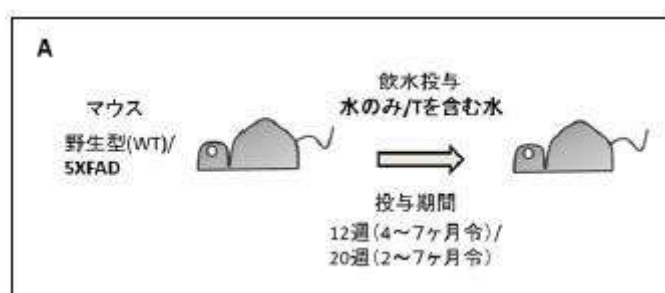


図2 アルツハイマーモデルマウス(5XFAD)のシナプス・酸化ストレス障害に対するチロソールの効果

はじめに、Aβ沈着、蓄積量を調べたところ、12週投与、20週投与のどちらの場合も、大脳皮質、海馬内のAβ斑の面積、大脳皮質内に蓄積したAβ40、Aβ42の量は、水のみ投与、チロソール投与したモデルマウスで有意な差がありませんでした。次に、Aβオリゴマーは、酸化ストレス、シナプス障害を起こすこと、モデルマウスでは同様な異常が見出されることを考慮し、チロソール投与がこれらの異常に対して改善効果を持つか調

べました。その結果、12週、20週投与の両方において、(1)水投与モデルマウスでは、海馬(CA1, CA3, 歯状回)においてシナプス異常(シナプス特異的タンパクのスピノフィリンの染色性の低下)がみられましたが、チロソール投与モデルマウスでは、野生型マウスと同程度まで回復していました(図2B)。(2)水投与モデルマウスでは、海馬(CA3)において、酸化ストレスのマーカーである4-ヒドロキシノネナール(4-Hydroxynonenal; 4-HNE)の染色性の上昇がみられましたが、水投与モデルマウスではその上昇が抑制されました(図2C)。すなわち、チロソールの投与により、モデルマウスの酸化ストレス病態、シナプス異常が改善したことが示唆されました。さらに、空間認知機能を評価するため、バーンズ迷路試験を行った結果、12週、20週投与いずれの場合も、水投与モデルマウスでみられる空間認知機能の異常が、チロソール投与マウスでは軽度改善していました(図3)。

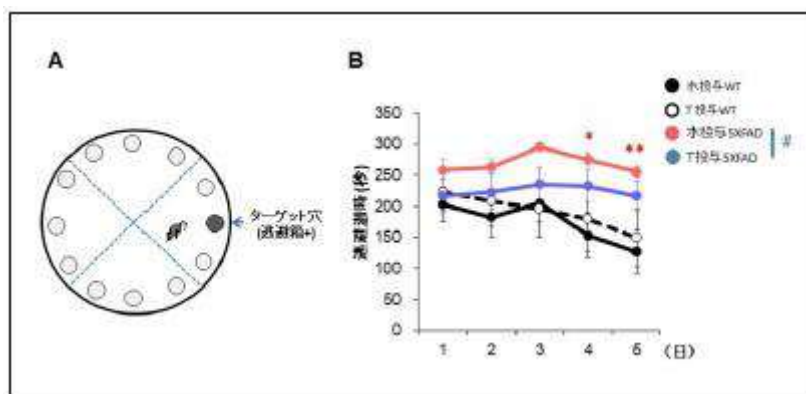


図3 アルツハイマーモデルマウスの認知機能異常に対するチロソールの効果

以上から、チロソールはAβオリゴマーの神経毒性の低減を介して、アルツハイマー病態を有意に改善し、認知障害を回復させる効果を持つことが明らかとなりました。チロソールがオリゴマーの神経毒性を低下させるメカニズムはまだ明らかではありませんが、オリゴマーが酸化ストレスを誘起することが毒性に関与しており、チロソールが抗酸化能を有することが毒性の緩和に働いている可能性があります。従って、チロソールは安全性の高いアルツハイマー病の治療・予防薬候補物質となると考えられます。

文 JST 客観日本編集部整理

プレスリリース本文 <https://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=462>