

総説

アルツハイマー病予防と栄養学的アプローチ

山田貴史

中部大学応用生物学部食品栄養科学科

要 旨

超高齢化社会である日本において、認知症は非常に重要な社会問題のひとつとなっている。ヒトの有する高次脳機能の多くに障害をきたしてしまうために、ヒトとして健康な生活を過ごす事が困難になってしまうのと同時に、介護問題など家族の生活環境に対しても、とても大きな影響を及ぼしてしまう疾患である。認知症の主要な原因疾患であるアルツハイマー病は多くの研究成果が報告されており、疾患のメカニズムも明らかになってきた。現在アルツハイマー病の原因としては、アミロイド β の脳内蓄積説やタウタンパク質の凝集説が主流であるが、明らかではない点も多く、認知症治療には未だ多くの課題を残している。一方で、認知症を治療するためのアプローチについても多くの研究が行われている。認知症のメカニズム解明研究の進行と並行して、その治療方法を模索する事は困難ではあるが、早急な治療方法の確立が必要となっており、治療方法の検討と通して認知症のメカニズム解明に迫る知見が見出される可能性も考えられる。そこで本文では、認知症について、その原因疾患の種類別に現在の知見を解説するとともに、栄養学的アプローチによるアルツハイマー病予防の可能性について紹介する。

1. はじめに

現在日本では高齢者の4人に1人が認知症のリスクを抱えているといわれ、これは超高齢社会である日本においては実に日本人の20人に1人以上になる推計である。言うまでもなく、認知症は現代社会における非常に重要な問題のひとつである。

認知症は記憶学習機能の障害であることは知られているが、近年の脳機能研究の発展により、その原因は多岐にわたる事が明らかになり、それに伴い診断方法も発展してきた。しかしながら、認知症の科学研究から得られた知見に比べると、その診断方法の確立はまだ不十分であり、治療方法についてはこれからの発展が期待される場所である。今回は、認知症に対する栄養学的予防の可能性を考える。

2. 認知症の分類

認知症とは単に記憶力が低下する疾患ではなく、世界保健機関の定義では、「慢性あるいは進行性の脳疾患により生じ、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の障害からなる症候

群」とされている。夜中の徘徊行動や、誰かに見られているというような妄想を抱いてしまうといった症状は聞いたことがあるのではないだろうか。その他にも、不安行動、暴力性の増加、失語、失行などの症状が見られる事がある。つまり、記憶力の低下だけではなく、日常の行動、感情や会話などにも障害が起こり、これにより、認知症の症状はしばしばうつ病の症状と間違われる事もある。認知症は、かつては治すことのできない疾患とされており、現代においてもアルツハイマー病は根治が困難な認知症であるが、種類によっては可逆的な認知症も存在する。したがって、認知症の診断は認知症治療において非常に重要であり、詳細かつ正確な診断方法の確立を目指した研究が盛んに行われている。

現在認知症の原因疾患は、アルツハイマー病が最も多く、次いで血管性認知症、Lewy 小体型認知症、前頭側頭葉変性症となる(図1)(朝田隆, 2011)。

かつては血管性認知症が最も多い原因疾患であったが、現在では認知症のおよそ7割がアルツハイマー病である。この要因については明らかではないが、生活環境の近代化や医療技術の発展による平均寿命の延長が

影響しているのではないかと考えられる。

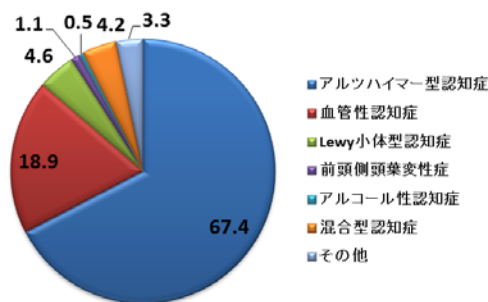


図1 認知症の種類と発症割合(朝田, 2011)

3. アルツハイマー病

前述したようにアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は認知症において最多の原因疾患であり、現在開発されている治療薬では根治できない疾患であるため、認知症の中でも最も注目され世界中で盛んに研究が進められている。AD の発症リスクは加齢により上昇し、65 歳以上で有病率が高くなると言われている。一方で、64 歳以下で発症する場合は若年性アルツハイマー病とされる。AD の病因は未だ明確ではないが、アセチルコリン神経伝達の急激な減少や、記憶学習を司る脳部位である海馬の萎縮が見られる。さらに AD で特徴的な病変は脳組織に老人斑が見られる事で、この老人斑の基となっているアミロイド β ($A\beta$) の脳組織への沈着が AD 症状を引き起こす犯人であるという説が優勢である。アミロイドは水に溶けにくいタンパク質で4次構造は β シートをとりやすい。従来脳内に普通に存在するタンパク質であり、正常な代謝が行われていれば無害なものである。アミロイドは前駆体となるアミロイド前駆体タンパク質

(APP) から生成されるが、APP がプロテアーゼである α セクレターゼと γ セクレターゼによって切り出されると無毒なタンパク質(P3)が生成されるのに対し、 β セクレターゼおよび γ セクレターゼによって切り出されると凝集する性質をもつ 40mer および 42mer のアミロイドである $A\beta$ 40, $A\beta$ 42 が生成される (図2)。

これら $A\beta$ は溶解性が低い上に β シート構造をとりやすく、故に凝集しやすく細胞に沈着してしまう。 $A\beta$ の沈着により神経細胞の機能低下や脱落が起こるが、この脳機能の低下は老化による神経細胞の機能低下とは異なり、AD 特異的なパターンを有している。したがって、これまでに $A\beta$ の産生を抑制するための検討が進められてきたが、そもそもアミロイドまたはアミロイド代謝に関する酵素群は脳機能の維持に必要なものでもあるため、 $A\beta$ の生産抑制あるいは分解促進を促す等の方法では正常な脳機能活動に支障をきたしてしまう可能性がある。近年も $A\beta$ ワクチンの開発など、脳内の $A\beta$ を除去する薬剤の研究が進められている。抗 $A\beta$ 抗体を用いた研究では、トランスジェニックマウスにおいてアルツハイマー様行動の改善が観察されたが、ヒトに対する治験では、一部の対象者が髄膜炎で死亡したために、この薬剤の開発が中断された (Schenk D., 2002)。この研究の結果にもみられるように $A\beta$ ワクチンによる治療は副作用のリスクが高いと考えられている。また、現在行われている $A\beta$ ワクチンの開発研究に対して、そもそも内在性タンパク質に対する抗体治療という手法に疑問を呈する研究者もいる。AD による $A\beta$ の沈着増加メカニズムの詳細は未だ解明されていない部分も大きいので、AD 治療の道のりはまだまだ先が長いかもしれない。

4. その他の認知症

アルツハイマー病に次ぐ認知症として、血管性認知症がある。血管性認知症はその名称の通り脳梗塞や脳血管障害により、血流が滞る事あるいは脳が圧迫される事により引き起こされる。その要因は、高血圧、脂質異常症、糖尿病や心房細動など抹消と同様に血圧上昇、血管収縮に関するものが挙げられる。アルツハイマー病と異なり継続的な進行性認知症で

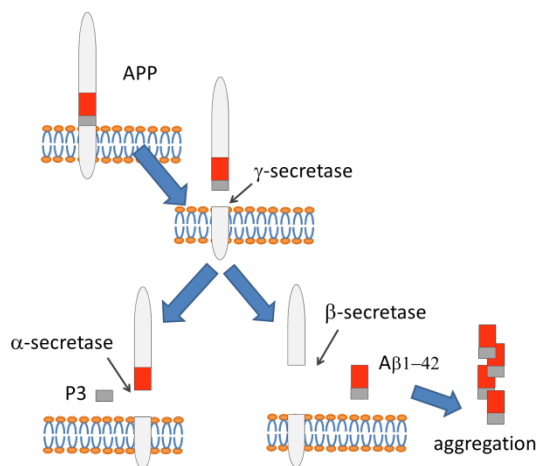


図2 アミロイド前駆体タンパク質からのアミロイド β 生成

はないが、記憶障害、目的遂行能力の低下や感情障害を有する。一方で判断力の低下はあまり見られず、障害部位によってはパーキンソン病様の症状が観察される。血管性認知症では、血流を正常に保つ事が大切である。

Lewy 小体型認知症では、封入体と呼ばれる異常な物質が円形状に集積した構造物であるレビー小体が大脳皮質および脳幹に発現し、神経活動に障害を引き起こす。パーキンソン病ではレビー小体が脳幹にのみ集積する。Lewy 小体は α シヌクレインというタンパク質から合成されるが、 α シヌクレインの遺伝子異常を持つ家系では Lewy 小体型認知症およびパーキンソン病に罹患するリスクが上昇する。Lewy 小体型認知症は、罹患初期から幻視がみられるのが特徴で、パーキンソン病様の症状も観察される。他の認知症と同様に、低栄養状態に陥りやすいため、栄養バランスの取れた食事を摂取する事がリハビリテーションで取り入れられるが、この認知症の予防・治療のための栄養学的アプローチについては今後の検討課題である。

5. アルツハイマー病予防と栄養学的アプローチ

上述したように、ADの根本治療の実現はまだ困難な道のりであると思われる。1996年に米国で承認され、後に日本でも承認されているアルツハイマー型認知症治療薬であるドネペジルは、世界初の認知症治療薬として注目された。ただし、ドネペジルは認知症を根治するものではなく認知症の進行を遅らせるというものである。それでも、現在に至るまで画期的なアルツハイマー病治療薬として使用されている。ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼを阻害することにより脳内のアセチルコリンの量を維持する事でADの症状を緩和している。しかしながら、ADの沈着や海馬萎縮などのADの主要病変に対しては間接的な影響を与えるにとどまる。

ADの病変は、 $A\beta$ の除去能力の低下など、そもそも加齢に伴い観察される機能低下が、正常な脳機能を維持できないレベルになると引き起こされると考えられる。つまり、 $A\beta$ の症状を解消すれば元通りに脳

機能が回復するというのは考えにくい。そこで、ADのリスクを低減するためには、加齢による正常な脳機能の低下を維持する事、つまり健康に老化する事が重要である。

(1) メチオニン代謝

必須アミノ酸であるメチオニンは側鎖に硫黄を含む疎水性のアミノ酸である。生体内でメチオニンは硫黄移動経路により、システイン、カルニチン、タウリンの生合成や、リン脂質の生合成にも利用されるが、一方でメチオニンの代謝物であるホモシステインの代謝異常がADリスクの上昇に関与している事が報告されている。メチオニンはATPと縮合してメチオニン供与体として働くS-アデノシルメチオニンとなる。S-アデノシルメチオニンは更にホモシステインに代謝され、5-メチルテトラヒドロ葉酸(5-MTHF)の働きによりメチオニンへと代謝され循環する。5-メチルテトラヒドロ葉酸は葉酸の活性型であるので、葉酸の欠乏によってメチオニン代謝を停滞させるとホモシステイン濃度が上昇し、高ホモシステイン血症となる(図3)。

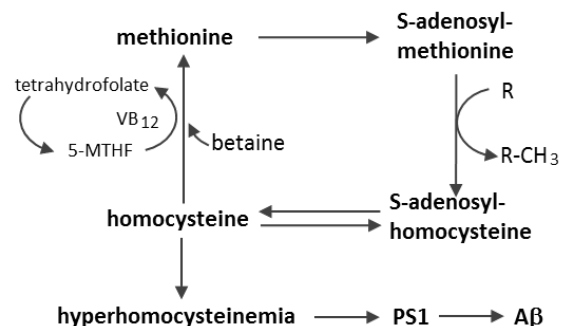


図3 メチオニン代謝と $A\beta$ 産生の関係
(橋本隆男, 2007改変)

高ホモシステイン血症では骨粗鬆症や循環器疾患のリスク上昇が観察されているが、加えて γ セクレターゼの活性中心であるプレセニリン1(PS1)の発現を上昇される事が示唆されている。PS1高発現トランスジェニックマウスでは $A\beta$ の沈着およびタウタンパク質の縮合を促進することが報告されている。また、このトランスジェニックマウスに葉酸および葉酸の活性化に必要なビタミンB12を与える事で $A\beta$ の沈着を抑制する事が示唆されている(Chai GS, et.al., 2013)。

このように、葉酸やビタミン B12 の摂取によってメチオニン代謝を正常に保つ事により A β の産生を抑制することで AD のリスクを軽減できる可能性がある。ホモシステインをメチオニンに変換する分子であるベタインの摂取も A β 沈着の抑制に有効である可能性が示唆されている。ベタインとは、正電荷と負電荷を同一分子内に有するが分子全体としては電荷を持たない化合物の総称であり、トリメチルグリシンやカルニチンなどが挙げられる。また、ベタインはコリンの代謝により生成される。つまり、コリンの摂取はホモシステインの代謝を正常に保つ可能性を示唆している。また、コリンはアセチルコリンの基質となり得る上に、脳神経伝達に重要な役割を担う細胞膜表面上の糖鎖であるガングリオシドの構成成分であるホスファチジルコリンの合成基質にも使われる。したがって、卵、大豆やレバーなどのコリン源を適切に摂取することは AD リスクを軽減するとともに、正常な脳神経機能の老化をサポートする可能性を持つと考えられる。

(2) 脂質代謝

脳組織はおよそ 60% が脂質で構成されており、コレステロールが 3 割程度を占めている。また、脳神経伝達を正常に保つために、脳細胞には多くの多価不飽和脂肪酸およびリン脂質が含まれている。つまり、脳機能を正常に保つためには脂質栄養は非常に大事である。特にリノール酸、 α リノレン酸など必須脂肪酸の摂取は重要であり、ドコサヘキサエン酸 (DHA) やエイコサペンタエン酸などの n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取も有効である。AD モデルマウスでは、脳内の DHA 濃度が低く、DHA を摂取することで、Morris 水迷路試験による記憶学習能の低下が有意に改善したという報告がある (Calon F et al., 2004)。また、高コレステロール血症など高コレステロール状態では、記憶学習能の低下を引き起こす事を示すデータが多数報告されており、特に高 HDL コレステロール血症は A β 沈着と正の相関を示す。一方では、総コレステロール量と AD リスクには相関がみられないとする報告や、低 LDL コレステロール血症において AD リスクが増加するという報告もあり、一概にコレステロールの量が AD のリスクであるとは言えないと考

えられる。この考え方はコレステロールによる動脈硬化リスクの最新の考え方と似ており、総コレステロールの増加がリスクとするのではなく、HDL / LDL 比の増加がリスクとなるというものである。つまり、HDL と LDL コレステロールの差が開くほど動脈硬化のリスクが上昇するという事になり、AD リスクに関しても同様の事が言えるのではないかと思われるが、中枢神経系についても抹消と同じように考えられるかどうかは疑問である。脳環境の変化は個体の生存に関わる重要な事であるため、物質の出入りは厳密に管理されているためである。水溶性成分などは、脳細胞で構成される血液脳関門によって選択的に出入りが管理されており、脳を構成する脂質量も抹消の脂質量の変化に直ちに影響される事なく一定に保たれるように制御されている。つまり、中枢のコレステロール濃度が抹消のコレステロール濃度の変化に連動して AD リスクが上昇するとは考えにくい。そこで注目されるのが、コレステロール合成酵素である HMG-CoA レダクターゼである。近年の報告により HMG-CoA レダクターゼの阻害薬スタチンの投与により、動物実験において脳内 A β 量を減少される効果が確認される事 (Fassbender K, et al., 2001) や、臨床試験においても横断研究において、高齢者のスタチン服用が AD 罹患率の有意な低下を示すという研究結果が観察されている (Dufouil C, et al., 2005)。スタチンのこれらの効果は、投薬によって抹消のコレステロール濃度を低下させた事が影響している事も当然考えられるが、HMG-CoA レダクターゼ活性を抑制することによる神経栄養因子の発現増加効果が注目されている。スタチンの一種であるシンバスタチンは、中枢ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR)-cAMP 応答エレメント結合タンパク質 (CREB) 経路を介し、神経栄養因子のひとつである brain derived neurotrophic factor (BDNF) の発現を上昇させる事が報告された (Roy A, et al., 2015)。

実は BDNF は高次脳機能と密接に関係しており、脳組織の炎症や神経細胞の働きの低下が引き起こす BDNF の減少は、神経脱落の原因になるが知られている。ストレス性の慢性的な免疫反応による脳の炎

症はうつ病の引き金になる事が知られているが、この炎症反応により BDNF 濃度が低下し、神経細胞の働きが低下する事がうつ病の症状をさらに悪化させる事が明らかとなった。BDNF は血液脳関門を通過することが知られているため、近年の研究では血中の BDNF 濃度を測定することによりうつ病の診断を行うことが検討されている(Sen S., et.al., 2008)。AD もうつ病と同様に、脳神経細胞の機能低下、脱落、脳組織の炎症が生じるため、BDNF の作用が高次脳機能を維持するために必要であり、BDNF 濃度の低下が神経細胞の脱落や海馬の委縮に関与していると考えられる。BDNF の作用と AD 特異的な脳組織の機能の低下との関連性は明らかではないものの、BDNF の分泌を促進することは、AD の予防に有効であると考えられるため、今後の研究により、BDNF の分泌と脂質代謝の関連が解明される事が期待される。

(3) イチョウ葉エキス

イチョウ葉エキス(extract of *G biloba*; EGB)は、血管拡張や鎮痙作用を有する事が知られている。その血流改善効果により、頭痛改善、めまいや情緒不安の解消効果など脳機能障害の改善作用があるとされる。世界の広い地域で処方されている。EGB には、テルペン類であるギンコライドやフラボノイド類が豊富に含まれているため、高い抗酸化能を有する。AD の症状治療にも有効であることを示唆する報告も複数あり、動物実験では、ヒトに推奨されている摂取量である 240mg/day を AD モデルである TgCRND8 マウスに 5 か月間摂取させることで、 $A\beta$ の増加に伴う $TNF-\alpha$ および $IL-1\beta$ の分泌を減少させ脳の炎症を鎮静化する事、加えて $A\beta$ の沈着も抑制される事が報告された(Liu X., et.al., 2015)。また、臨床研究においても、軽度から中等度の AD 患者に対する、およそ半年の EGB の継続投与により AD の症状が緩和されたという報告がある(Gauthier S., et.al., 2014)。AD 患者は低栄養に陥る傾向があり、これによりビタミン類の摂取も低下する事により、酸化ストレスに弱くなる事が示唆されている。その作用機序はまだ明確ではないが、EGB は、ギンコライドによる血流改善およびフラボノイド類による抗酸化能の向上により、脳内環境を改善し

AD の進行を遅延するとともに、血流改善による脳機能の改善作用を示すことで、AD 症状の治療薬として有効性を発揮するのではないかと考えられる。イチョウ葉エキスのような天然物が AD 症状に対して効果を発揮することは、非常に興味深い事であり、予防的摂取について研究を行う事ができれば、非常に面白い知見が得られるのではないと思われる。

(4) ミネラル

AD に関してミネラルの関与を示す数報の報告があるので紹介するが、まだ不明な点も多い。いくつかのミネラル類が AD に関与しているとされているが、特にアルミニウムと亜鉛の関与が疑われている。アルミニウムは、透析脳症の原因物質とされており、AD 患者においても脳内のアルミニウム濃度が高いとされる報告がある。亜鉛は、 $A\beta$ の凝集を促進する働きを持つと考えられており、動物実験において亜鉛輸送体である ZnT3 を欠損させると、 $A\beta$ の凝集が抑制されたという報告がある(Bush A., et.al., 2002)。これらの報告は、アルミニウムや亜鉛が AD に関連していることを示唆しているが、生理的なミネラル濃度の変化や、食事から摂取する量も考慮して、臨床における関与を精査する必要がある。

また、凝集した $A\beta$ によって細胞膜の陽イオン透過性が変化する事が示唆されており、複数の陽イオンが神経細胞を透過しやすくなることで、神経細胞の分極状況が変化する可能性がある(Kagan BL., et.al., 2002)。これは AD の病因としてのミネラルの関与を示す知見ではないものの、細胞の機能低下や脱落と関係があるのではないかと推察される興味深いデータである。

6. 認知症と栄養状態

AD に限らず、認知症では摂食障害が観察される。AD の初期では過食になる傾向があるが、重度の認知症では自発性の減少から拒食になる事が多い。また、Lewy 小体型認知症では嚥下障害を伴う栄養低下がみとめられる場合がある。認知症による栄養低下はさらに意欲・体力の低下を引き起こし、疲労感を増大させるなどの悪循環を招きかねず、ビタミンやミ

ネラルの摂取低下による様々な成分の代謝低下や抗酸化能の低下により、生体防御機構の低下の危険性も増大する。したがって、認知症の予防という意味でも日ごろから栄養バランスのとれた食事をとる事が大切である。

7. 軽度認知障害と AD 予防

以上のように、AD によって変化する脳内分子やリスク因子は様々であるが、その原因因子として考えられ研究の主流となっているのは、アミロイドの沈着とタウタンパク質による神経原線維の変化で間違いない。しかし、AD の予防を考える上では、 $A\beta$ やタウタンパクの変化よりも早く起こる AD 特異的な変化がある事に注意しなくてはならない。

近年の研究で注目されているのが、AD の前段階である軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment; MCI) である。MCI とは、診断上 AD とは判定されないが、一定の記憶力の低下がみとめられる、あるいは将来認知症に罹患するリスクがある状態を指す。近年物忘れ外来など施設の整備が進み、MCI 患者の脳内分子イメージデータの構築が可能となった。その結果、興味深いことに MCI 患者の脳では、AD に特徴的な楔前部から後部帯状回にかけて脳糖代謝の低下がみとめられた。これは $A\beta$ の沈着に先駆けて起こる変化であり、我々の研究では明確な AD 様の糖代謝低下が観察される MCI 患者では、その糖代謝低下の強度や範囲を解析することによって、AD に移行するまでの期間をある程度予測できる事を示した(加藤隆司, 2011)。

このように、特異的な脳糖代謝の低下が AD のリスクになっている事が近年の研究で明らかになってきた。この変化は $A\beta$ の沈着に先駆けて進むことから、 $A\beta$ の沈着自体が AD の症状を左右する因子であるとしても、AD 病変のスイッチとなるのは正常老化とは異なる AD 特異的な脳機能の低下である可能性がある。つまり、この糖代謝低下を制御する事が出来れば AD の罹患リスクを格段に下げる事ができるかもしれない。現在、AD 特異的な脳糖代謝の低下が起こるメカニズムは明らかではないが、AD 予防の非常に重

要なターゲットとなり得るのではないだろうか。インスリン抵抗性、耐糖能異常が AD リスクとなるというデータが近年注目されている事もあり、認知症予防のための栄養学的なアプローチ研究の発展が期待される。

参考文献

- 朝田隆, 認知症の実態把握に向けた総合的研究, 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業 2011.
- 加藤隆司他, FDG-PET による認知症診断: 3D-SSP と AD t-sum 特集 2: 認知症診断における統計画像, PET ジャーナル, Summer(14), 23-25, 2011.
- 橋本隆男他, ホモシステイン代謝, 薬学雑誌, 127(10), 1579-1592, 2007.
- Calon F., et.al., Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model, *Neuron*, 43(5), 633-645, 2004.
- Chai GS, et.al., Betaine attenuates Alzheimer-like pathological changes and memory deficits induced by homocysteine, *J. Neurochem.*, 124(3), 388-396, 2013.
- Dufouil C., et.al., APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment and dementia: the Three-City Study, *Neurology*, 64, 1531-1538, 2005.
- Fassbender K., et.al., Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β -amyloid peptides $A\beta_{42}$ and $A\beta_{40}$ in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 98, 5856-5861, 2001.
- Kagan BL., et.al., The channel hypothesis of Alzheimer's disease: current status, *Peptides*, 1311-1315, 2002.
- Liu X., et.al., Long-term treatment with ginkgo biloba extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a

transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *Brain Behav. Immun.*, 46, 121-131, 2015.

Reitz C., et.al., Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch. Neurol.*, 61, 705-714, 2004.

Buch A., et.al., The galvanization of beta-amyloid in Alzheimer's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(11), 7317-7319, 2002.

Roy A, et.al., HMG-CoA reductase inhibitors bind to PPAR α to upregulate neurotrophin expression in the brain and improve memory in mice, *Cell Metab.*, 22(2), 253-265, 2015.

Schenk D., Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease; the end of the beginning. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, 824-828, 2002

Sen S., et.al., Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol. Psychiatry*, 64, 527-532, 2008.

Keywords : dementia, Alzheimer's disease, amyloid-beta, nutrition