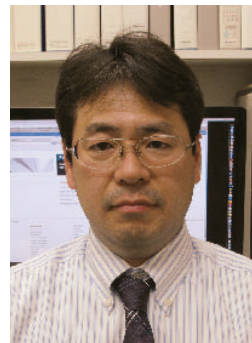


アルツハイマー病 予防のための食生活

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム
研究員 清水 孝彦



超高齢社会を迎えた日本では、心身ともにいかに元気に過ごすかが大きな問題となっています。高齢者にとって気になる認知症も、生活習慣病と同じように食生活などの生活習慣と深く関わっていることが明らかになりつつあります。では、認知症を防ぐのに効果的な食品成分はあるのでしょうか？ アルツハイマー病予防に望ましい食生活について、東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チームの清水孝彦先生にお聞きしました。

アルツハイマー病の原因となる 「老人斑」とは

■まず、先生が現在進めている研究の概要からお教えください。

東京都健康長寿医療センターには病院と研究所があり、研究所では認知症や運動器（関節や骨など）の疾患など高齢期に特有の病気の研究、老化に関するメカニズムの研究などを包括的に進めています。私は分子生物学や生化学といった基礎的な研究に携わっており、老化モデルマウスの開発・作製などによって、主にアルツハイマー病や運動器疾患の病態解明や治療・予防法の開発などにアプローチしています。

■アルツハイマー病については、どのようなことが現在わかってきているのでしょうか。

アルツハイマー病に関する研究は、モデルマウスの開発などによってこの10年で非常に大きく進んできました。アルツハイマー病は神経が変性し、脳が萎縮することが最大の特徴ですが、その過程でゴミのような物質が溜まって変化を起こしてきます。この変化は大きく分けると2種類あります。一つがアミロイドβというタンパク質からなる「老人斑」で、もう一つがタウタ

ンパク質が蓄積した「神経原線維変化」です（図1、2）。

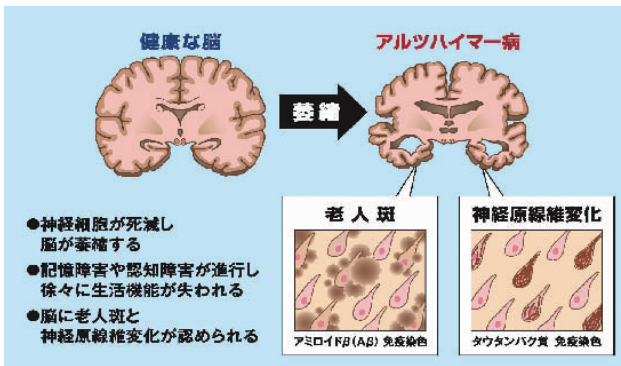
老人斑は40歳くらいから現れ始め、加齢に伴って増えていきますが、約20%の人は歳をとっても現れないことがわかっています。一方、神経原線維変化も40歳頃から始まりますが、最終的に全ての人にこの変化は生じます。このことから、アルツハイマー病に影響があるのは老人斑だと考えられます。また、このような研究もあります。115歳まで生きたあるオランダ女性の脳を死後に解剖したところ老人斑が認められず、しかもこの人は生前、非常に頭脳が明晰で、112歳頃に行った心理テストでは60～70歳相当の頭脳でした。つまり、老人斑の発生を防げば、アルツハイマー病をある程度予防しうることが示唆されるわけです。

アルツハイマー病の予防で 注目される食品成分

■アルツハイマー病の予防に関する研究も進んでいるようですね。

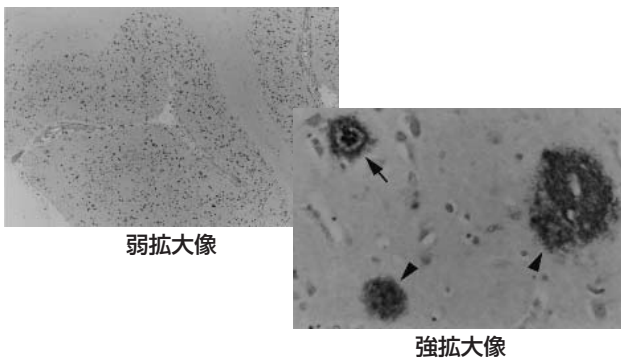
アミロイドβが脳に蓄積して老人斑が形成される過程（図3）で、どのような遺伝子にコードされてアミロイドβが作られるのか、どのように溜まっていくのか、その仕組みがかなり解明

■図1：アルツハイマー病における脳の変性



(提供：東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム)

■図2：アルツハイマー病患者の脳にみられる老人斑の顕微鏡写真

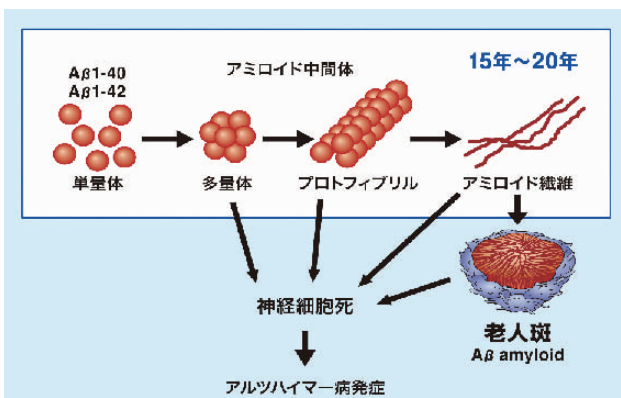


(提供：東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム)

されてきています。アミロイドβの前駆体からアミロイドβを切り出す酵素の活性を抑える方法や、作られたアミロイドβを除去する方法、アミロイドβが蓄積する過程を抑制する方法などが検討され、薬の開発が進み、いくつかは臨床試験も行われています。

アルツハイマー病治療薬の開発ではモデルマウス——アルツハイマー病の原因遺伝子をマウスの卵に組み込み、アルツハイマー病が発症

■図3：アミロイドβタンパク質が蓄積する仕組み



(提供：東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム)

するようにしたマウス——が使われます。このモデルマウスの作製が、世界的にアルツハイマー病の研究の上で大きなブレイクスルーになりました。モデルマウスにいろいろな食べ物を食べさせて迷路を使った記憶力テストを行い、老人斑や記憶力調べていきます。このような研究によって、この10年ほどで非常に大きな成果が得られるようになってきました。

■具体的には、どのような成分が注目されているのでしょうか。

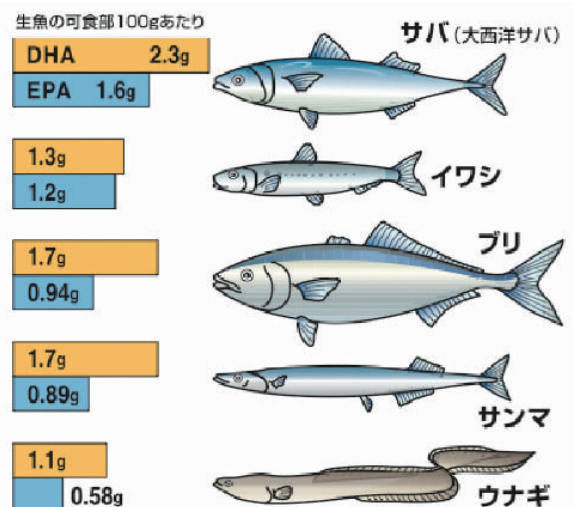
いくつかありますが、一つはカレーの香辛料として使われるウコン（ターメリック）に含まれるクルクミンという成分です。これは非常に注目されており、治療薬の開発にもつながるのではないかと期待されています。もう一つの有望な成分が、青魚などに含まれるDHA（ドコサヘキサエン酸）です（図4）。

これらの成分をアルツハイマー病を発症した患者さんが摂取することで、既に低下した記憶力が回復するかどうかは不明ですが、モデルマウスを使った実験では、クルクミンやDHAの摂取によって老人斑の形成がいずれも40%程度減少しています。

■どれくらいの量を摂取すればよいか気になるところです。

モデルマウスの実験でのクルクミン摂取量をアメリカ食品医薬品局の計算式に基いてヒトの

■図4：DHAやEPAを多く含む食品（魚）



(提供：東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム)

摂取量に換算すると0.3gに相当しますが、これは私たちが家庭でカレーライスを食べるときの1回のクルクミン摂取量とほぼ同じです。また、DHAの摂取量は人間に換算すると3.5gなので、サバの可食部150gに含まれる量、つまり1人分の焼きサバの量と同程度です。クルクミンもDHAも現実的な摂取量で有効な結果が得られていますから、非常に期待できます。

■その他に有望視されている成分はありますか。

世界中で様々な実験が行われており、この5～6年でカテキンやビタミンE、石榴ジュース、赤ワインなどの有効性が報告されています。カテキンやクルクミンは、植物に含まれるポリフェノールという色素ですが、昔から野菜を食べると認知症になりにくいといわれていますし、実際にビタミンCとEを豊富に含む野菜を摂取すると認知症になりにくいという報告もあります。少なくとも現在ははっきりしているのは、野菜と青魚を十分に食べれば予防につながるということです。

ただし、これらの成分をサプリメントとして大量摂取したとき、長期的にみてどのような影響があるかは明らかになっていませんので、食品として摂取するのが望ましいと思います。

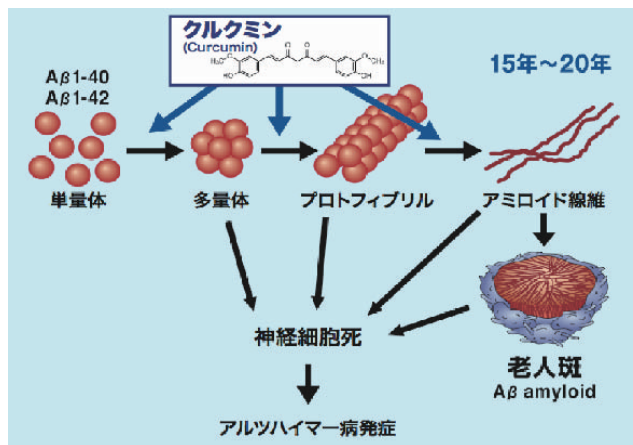
ビタミンCも、アルツハイマー病予防に非常に有望な栄養素

■これらの成分が、どのように作用しているのかは解明されてきているのですか。

いろいろな研究報告があります。例えばクルクミンは、アミロイドβの1分子（単量体）が多量体やプロトフィブリル、アミロイド線維へと凝集する過程を抑制する作用があると考えられています（図5）。またそれだけでなく、神経細胞を活性化する作用も併せ持っているのではないかとされています。

キク科のマリアアザミのシリマリリンという成分は、欧米では肝臓の薬として使われています。私たちの研究では、このシリマリリンがアミロイドβの凝集を抑制することを明らかにしました。また、神経細胞を殺してしまうアミロイド線維の毒性を軽減する作用も確認しています。さらにマウス実験でも、老人斑の形成が15%程度減

■図5：クルクミンの作用



(提供：東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム)

少し、記憶力低下を抑制しました。

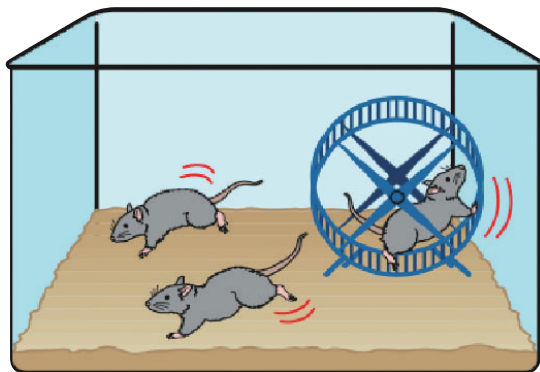
ビタミンCの摂取もアルツハイマー病の予防に有効だといわれていますが、じつはその効果についてはこれまであまり明確なデータがありませんでした。そこで、私たちはシリマリリンの実験の際にビタミンCの実験も同時に試みました。すると、確かにモデルマウスの記憶力低下を抑制するのですが、老人斑は減っていませんでした。最近の研究では、老人斑以外に、アミロイドβが凝集するときの中間体であるアミロイドオリゴマーという物質が、アルツハイマー病の元凶といわれ始めています。そこでアミロイドオリゴマーの量を測定したところ、確かに減少していたのです。老人斑は減らなくてもアミロイドオリゴマーが減らせられれば、記憶力を改善できるかもしれませんし、ビタミンCは誰もが摂取している栄養成分ですから、非常に希望が持てる結果だと思います。

運動とアルツハイマー病予防の関係

■運動も、老人斑の形成を防ぐことができるのでしょうか。

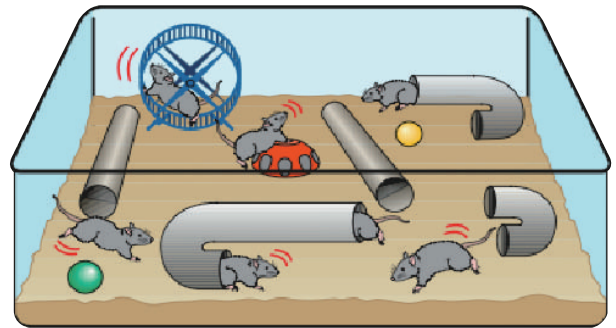
ランニングホイールを設置したケージでマウスを1カ月間飼育した実験（図6）では、運動によって老人斑の形成が約50%減少するというデータがあります。また、生活環境と記憶力の関係を調べた有名な実験があります。通常、実験用マウスは何も置かれていない単純なケージに3～4匹入れて飼育します。これに対し、もう少し広いケージに遊び道具や隠れ家などを加えた豊かな生活環境で、マウスの数を増やして6カ月間

■図6：運動



(提供：東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム)

■図7：豊かな生活環境



(提供：東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム)

飼育したところ（図7）、通常のマウスより記憶力が約20%改善しました。このような実験から、定期的な運動はもちろんですが、人と話したり食事をしたりといったコミュニティがアルツハイマー病の予防につながるだろうと考えられます。

■人間ではどのような運動が理想的でしょうか。

ランニングや水泳、球技などいろいろな運動がありますが、長期間続けられる運動が理想的です。5年、10年続けられる運動であれば、あまり種目にこだわる必要はないと思います。

■他にアルツハイマー病の予防で重要な要素はありますか。

人の場合はメンタルな要素が大きいので、目標をもって前向きに生活することが大切です。そのためにもコミュニティの形成や家族の存在が重要だと思います。このようなことは行政の分野に関わってきますが、実際に生活環境を整備することで認知症の頻度も低下するのではないかと思います。

高齢期の様々な病態に 活性酸素はどのように関わっているのか

■ご自身の研究について、今後の展望などをお教えてください。

何を食べればアルツハイマー病の予防・改善につながるかはある程度わかってきましたが、その詳細なメカニズムはほとんどわかっていませんので、その解明に努めたいと考えています。また、運動や豊かな生活が良いことはわかって

いますが、まだ不明な部分も多いのでそこも探っていきたいと思います。認知症以外にも、高齢期になると運動器や皮膚、感覚器などに様々な問題が生じますから、そのような方向にも研究対象を広げていきたいと考えています。

高齢期に生じる病気には、活性酸素による細胞のダメージが関わっていますが、そのメカニズムもまだ詳しくは解明されていません。人為的に活性酸素の障害を受けやすいマウスを作製し、アルツハイマー病や心臓病、骨粗鬆症などの発症との関係も、現在探っているところです。

■アルツハイマー病も活性酸素が関係しているのでしょうか。

そうです。アルツハイマー病になりやすい遺伝子を持っていても、その発症までに人間なら早くても40～50年、マウスでは半年とか1年かかります。では、なぜもっと早く発症しないのかというと、その仕組みはよくわからないのが現状なのです。私たちはその要因の一つとして活性酸素による酸化傷害があるのではないかと考えています。それをある程度コントロールする方法がわかれば、薬剤の開発にもつなげられるだろうと期待しています。