

博士論文要旨

認知機能低下予防におけるトウゲシバと その含有成分の機能性に関する研究

大庭 卓也

認知症は正常に発達した種々の精神機能が、後天的原因により慢性的に減退・消失することで、日常生活・社会生活を営めない状態である。なかでも、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、認知症の主要な原因である。しかし、現在 AD 治療に用いられる薬剤は、病態の進行を完全に抑制することができない。近年、認知症の前段階に相当する軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) という概念が注目され、認知症に対する予防的介入の必要性が指摘されている。予防法の一つとして、機能性を有する食品の適切な摂取による認知症予防法の開発が期待されている。本研究では、AD 治療薬と同様にアセチルコリンエステラーゼ (Acetylcholinesterase: AChE) 阻害作用を有する huperzine A を含有するトウゲシバを用いて、認知機能障害モデルに対する作用を検討した。さらに、トウゲシバの含有成分 huperzine A 以外の成分についても同様に検討した。

1. トウゲシバエタノール抽出物のアセチルコリン受容体アンタゴニスト

(スコポラミン) 誘発認知機能障害モデルに対する作用

岐阜県産トウゲシバをエタノール抽出し、huperzine A を含有していることを確認した。トウゲシバエタノール抽出物及び huperzine A は AChE 活性を抑制した。さらに、トウゲシバエタノール抽出物は、スコポラミン誘発認知機能障害モデルマウスの作業記憶及び恐怖記憶の悪化を抑制した。トウゲシバエタノール抽出物はコリン作動性神経の調節に関与し、記憶能力が低下する疾患の予防に有用である可能性が示された。

2. トウゲシバ水抽出物の酸化ストレスに対する作用

トウゲシバ含有成分の一つである huperzine A 以外の成分も探索するために、トウゲシバ水抽出物を作製した。トウゲシバ水抽出物及びその含有成分 (huperzine A、

caffeic acid、ferulic acid) は、マウス由来海馬細胞 (HT22 細胞) において、アミロイド β (Amyloid beta: A β) 誘発細胞死を抑制した。トウゲシバ水抽出物及び caffeic acid は、HT22 細胞において、過酸化水素及びグルタミン酸誘発細胞死を抑制した。トウゲシバ水抽出物及び huperzine A は、AChE 活性を抑制した。トウゲシバ水抽出物は、スコポラミン誘発認知機能障害モデルマウスの認知機能障害及び脂質過酸化を抑制した。以上トウゲシバ水抽出物の認知機能障害抑制のメカニズムの一つとして、酸化ストレスの軽減が関与することが示唆された。

3. トウゲシバ水抽出物の NMDA 受容体アンタゴニスト (MK-801) 誘発認知機能障害モデルに対する作用

AD 治療薬のメカニズムの一つである NMDA 受容体阻害作用に着目した。メマンチン、トウゲシバ水抽出物及び huperzine A は、MK-801 誘発認知機能障害モデルマウスの作業記憶の悪化及び活動量の増加を抑制した。トウゲシバ水抽出物及び huperzine A は、NMDA 受容体サブユニットの NR2A 発現量を上昇させた。さらに、トウゲシバ水抽出物及び huperzine A は、細胞内 Ca²⁺シグナル関連タンパク質の発現減少を抑制した。トウゲシバ水抽出物及び huperzine A は NMDA 受容体を介したグルタミン酸シグナル伝達経路を調節することによって、MK-801 誘発認知機能障害を抑制することが示唆された。

本研究では、トウゲシバを用いてマウススコポラミン及び MK-801 誘発認知機能障害モデルに対する作用を検討した。トウゲシバはコリン作動性神経の調節、酸化ストレスの抑制及びグルタミン酸神経伝達の調節を介して認知機能障害抑制作用を有していることが示唆された。以上、トウゲシバが既存の AD 治療薬が有する作用機序である AChE 活性阻害作用及び NMDA 受容体阻害作用により認知機能障害を抑制できることを明らかにした。トウゲシバによる神経伝達物質及び酸化ストレスを標的とした新たな認知症予防法の開発が期待される。

【略語】

AChE : Acetylcholinesterase

A β : Amyloid beta

AD : Alzheimer's disease

MCI : Mild cognitive impairment

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	大庭 卓也 (山口県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 8 7 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	認知機能低下予防におけるトウゲシバとその含有成分の機能性に関する研究
論文審査委員	(主査) 檜井 栄一
	(副査) 大山 雅義
	(副査) 栗田 尚佳

本研究は、認知症の予防における機能性を有する素材として、トウゲシバとその含有成分の認知機能障害に対する作用を検討したものである。岐阜県産トウゲシバに **huperzine A** が含まれていることを確認し、トウゲシバ抽出物（アルカロイド画分）にアセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性阻害作用が認められ、AChE に高い選択性を有していた。また、スコポラミン誘発認知機能障害モデルマウスの認知機能障害抑制作用が認められた。さらに、トウゲシバ水抽出物は酸化ストレスによる細胞障害に対しても有効であり、その含有成分として **caffeic acid** が酸化ストレスによる細胞障害に対して有効であることを明らかにした。トウゲシバ水抽出物が、認知機能障害に加え脳の脂質過酸化を抑制したことから、認知機能障害の抑制メカニズムの一つとして酸化ストレスの軽減が関与することを明らかにした。アルツハイマー病治療薬メマンチンの作用機序である NMDA 受容体阻害作用に着目して検討したところ、トウゲシバ水抽出物及び **huperzine A** は、NMDA 受容体を介したグルタミン酸シグナル伝達経路を調節することによって、MK-801 誘発認知機能障害を抑制することを明らかにした。以上より、本論文は認知症予防に対する新たな機能性表示食品の開発の一助になることから、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。